



# **Tratamiento de la depresión en Atención Primaria**

## **Guía de Práctica Clínica**



Servicio Andaluz de Salud  
**CONSEJERÍA DE SALUD**



# **GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA**

## **TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA**

► Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la depresión en Atención Primaria ◀

Autores: García-Herrera Pérez Bryan JM<sup>a</sup>, Nogueras Morillas V, Muñoz Cobos F, Morales Asencio JM.

Edición: 2011. Versión completa.

ISBN: 978-84-939453-7-4

Depósito Legal: MA-

Impresión:

Diseño y Maquetación: JMGH

Esta Guía debe citarse como:

García-Herrera Pérez Bryan JM<sup>a</sup>, Nogueras Morillas V, Muñoz Cobos F, Morales Asencio JM. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la depresión en Atención Primaria. Distrito Sanitario Málaga-UGC Salud Mental Hospital Regional Universitario “Carlos Haya”. Málaga. 2011



*“Es gris lo que percibo,  
pero sé que más allá muy cerca  
casi al alcance de la mano  
hay luz y calor,  
sones y bellas melodías a lo  
lejos también.  
  
A veces tan lejos y tan cerca  
solo hay que estirar la  
imaginación para tocarlo...  
y alcanzarlo un poco cada día.*

*S.I.Z. 2010*

# PRESENTACIÓN

Una de cada cuatro personas que acuden a un Centro de Salud tiene un trastorno mental diagnos-ticable, de los que la depresión es el más frecuente: 2 de cada 100 habitantes entre 16 y 65 años presenta este problema y, si se le añade el trastorno mixto ansioso-depresivo, la cifra asciende a casi 10 de cada 100 habitantes. De ahí que la depresión sea la tercera causa más frecuente por la que un paciente consulta con su médico de familia.

En consecuencia, el calado de la depresión en la clínica es profundo y preocupante: los trastornos depresivos producen elevada discapacidad e impacto en la calidad de vida y se asocian con mayor utilización de los recursos sanitarios, importante morbilidad, enormes costes económicos y marca-dada mortalidad por suicidio, así como elevada asociación a enfermedades físicas concomitantes. Todo lo cual, la convierte en un problema de salud pública de primer orden.

La Atención Primaria constituye el espacio idóneo para el abordaje de esta clase de problemas y así lo recomienda la OMS, promoviendo, en consecuencia, este primer nivel asistencial como el lugar lógico para dar respuesta a la mayoría de las necesidades de atención de la salud mental, incluso en los países desarrollados.

El médico de familia es el proveedor ideal para identificar y tratar la depresión en fase temprana, siendo por lo tanto habitualmente el primero, y a veces el único contacto con los servicios de salud de las personas con trastornos afectivos. Por otra parte, los modelos de atención colaborativa entre Atención Primaria y Salud Mental están adquiriendo un desarrollo considerable a nivel internacio-nal, con evidencias crecientes de su idoneidad para abordar problemas complejos de Salud Mental.

Estas razones llevaron a la Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental del Hospital Regional Uni-versitario Carlos Haya y al Distrito Sanitario de Atención Primaria de Málaga, ambos con una expe-riencia de trabajo en colaboración en Salud Mental de más de dos décadas, a desarrollar una Guía de Práctica Clínica para la depresión, basada en el mejor conocimiento disponible, con el objeto de mejorar la detección, el establecimiento del manejo en el nivel adecuado, el desarrollo de criterios para el tratamiento, seguimiento y la derivación en los trastornos depresivos.

Esta Guía ha sido realizada por profesionales sanitarios de Salud Mental y de Atención Primaria de las dos instituciones mencionadas y con el apoyo metodológico de la Universidad de Málaga, si-guiendo el método estructurado de adaptación de Guías de Práctica Clínica del ADAPTE Working Group, que permite resolver controversias como la profusión de diversas Guías para el mismo pro-bлема, o la adaptación a entornos culturales y organizativos distintos. Existen Guías de contrastada calidad que, con el adecuado tratamiento metodológico, permiten adaptar las recomendaciones a nuestro entorno, evitando un importante coste de oportunidad en el desarrollo de una Guía “de no-vo”. Adicionalmente, el equipo desarrollador de la Guía ha introducido el abordaje de cuestiones

específicas no incluidas en otras Guías y que constituyen áreas de incertidumbre frecuente en la práctica diaria.

La experiencia de los profesionales de ambos niveles y de las dos Instituciones mencionadas constituyen un aval inestimable no sólo para el desarrollo, sino también para la implementación futura de esta Guía que, a buen seguro, contribuirá a alcanzar el objetivo último que persigue desde su concepción: mejorar la salud mental de la ciudadanía.

Dr.Antonio Pérez Rielo.  
Director Gerente  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya  
Málaga

Dr. Maximiliano Vilaseca Fortes  
Director Gerente  
Distrito Sanitario Málaga  
Málaga

# INDICE

RELACIÓN DE AUTORES. CONSULTOR METODOLÓGICO. PANELISTAS. CORRECTORES. REVISORES EXTERNOS NACIONALES. REVISORES EXTERNOS INTERNACIONALES.	23
ÍNDICE DE ASPECTOS CLÍNICOS QUE CUBRE ESTA GUÍA	26
RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES	27
OBJETIVOS DE LA GUÍA	66
DESTINATARIOS DE LA GUÍA	66
METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN	67
NIVELES DE RECOMENDACIÓN	73
ACLARACIÓN SOBRE LA ADAPTACIÓN DE ALGUNOS TÉRMINOS EMPLEADOS EN LA GUÍA	74
FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES	77
ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA	77
IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	77
1.- ¿Qué es la depresión?	79
2.- ¿Qué frecuencia tiene la depresión?	82
3.- ¿De qué forma se puede presentar la depresión en mi consulta y qué factores influyen en la detección de la depresión?	84

3.1. Introducción.	84
3.2. Formas más habituales de presentación en Atención Primaria.	84
3.3. Factores que explican la dificultad de identificación de los trastornos depresivos.	85
<b>4.- ¿Cuál es la etiología y cuáles son los factores de riesgo de la depresión?</b>	90
<b>5.- ¿Tengo que cribar entre la población que frecuenta mi consulta?</b>	95
5.1. Desplazando el énfasis desde el cribado a la identificación-	95
5.2. La identificación como objetivo.	97
5.3. Revisión de los instrumentos de identificación de los casos.	98
5.4. Resumen estadístico utilizado para evaluar los instrumentos de identificación.	98
5.5. Evaluación de las herramientas de identificación para la depresión.	100
5.6. Resumen clínico.	110
5.7. Evidencia económica sanitaria y consideraciones.	110
5.8. De la evidencia a las recomendaciones.	111
5.9. Recomendaciones.	112
<b>6.- ¿Cómo diagnosticar y valorar la gravedad de la depresión?</b>	113
6.1. Introducción.	113
6.2. Diagnóstico de la depresión.	113

6.3. Clasificación en relación a las escalas y cuestionarios de depresión.	120
6.4. Implicación de la clasificación propuesta.	120
6.5. Recomendaciones.	122
<b>7.- ¿Cómo evaluar el riesgo de suicidio?</b>	123
7.1. Recomendaciones.	126
<b>8.- ¿Cuál es la relación entre la enfermedad física crónica y la depresión?</b>	127
8.1. Incidencia y prevalencia.	127
8.2. Presentación de la depresión en la enfermedad física.	128
8.3. Deterioro y discapacidad.	128
8.4. Riesgo de suicidio.	129
8.5. Enfermedades físicas que causan depresión.	129
8.6. La depresión como causa de enfermedad física.	131
8.7. Consecuencias de la depresión que acompaña a la enfermedad física.	132
<b>9.- ¿Qué otras causas de depresión debemos tener en cuenta en el diagnóstico diferencial?</b>	134
9.1. Abuso de sustancias.	134
9.2. Enfermedades físicas.	133

9.3. Otros trastornos psiquiátricos.	140
9.4. Efectos adversos de fármacos.	141
9.5. Pruebas complementarias para el diagnóstico diferencial.	142
<b>10.- ¿Cuál es el curso y el pronóstico de la depresión?</b>	143
<b>11.- ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes y cómo incapacita la depresión?</b>	146
11.1. Discapacidad y mortalidad.	146
11.2. Depresión y empleo.	148
11.3. La familia y los cuidadores.	149
<b>12.- ¿Qué se entiende por recuperación?</b>	151
<b>13.- ¿Qué papel debe desempeñar la atención primaria y la salud mental en el manejo de la depresión en todos sus estadios?</b>	154
13.1. Modelos de prestación de servicios en el tratamiento y en el manejo de la depresión.	154
13.2. Intervenciones incluidas.	155
13.3. Atención por pasos.	155
<b>14.- ¿A que pacientes con depresión se debería derivar a Salud Mental?</b>	163
14.1. Recomendaciones.	165
<b>15.- ¿Cuáles son las pautas generales del tratamiento de la depresión?</b>	167

15.1. Proporcionar apoyo activo.	167
15.2. Autocuidado y educación.	168
15.3. Higiene del sueño.	170
15.4. Derivar a otros servicios de apoyo.	171
15.5. Recomendaciones.	172
<b>16.- ¿Cómo tratar la depresión menor y la distimia?</b>	173
16.1. Introducción.	173
16.2. Estrategias farmacológicas para la depresión menor y la depresión menor persistente (distimia).	174
16.3. Estrategias psicológicas y otras estrategias para el tratamiento de la depresión menor y la depresión menor persistente (distimia).	178
16.4. De las evidencias a las recomendaciones.	181
16.5. Recomendaciones.	182
<b>17.- ¿Cómo tratar un episodio depresivo mayor leve?</b>	183
17.1. Vigilancia activa.	183
17.2. Actividad física.	185
17.3. Guía de autoayuda.	188
17.4. Terapia cognitivo conductual por ordenador.	190

17.5. De las evidencias a las recomendaciones.	193
17.6. Recomendaciones.	194
<b>18.- ¿Cómo tratar un episodio depresivo mayor moderado con deterioro funcional moderado o grave?</b>	198
18.1. Tratamiento farmacológico.	198
18.2. Tratamiento psicológico.	200
18.3. Recomendaciones.	202
<b>19.- ¿Cómo tratar la depresión asociada a otros desórdenes psicológicos?</b>	204
19.1. Depresión y demencia.	205
19.2. Recomendaciones.	205
<b>20.- ¿Qué efectos psicológicos y físicos produce la pérdida de un ser querido?</b>	206
20.1. Introducción.	206
20.2. Factores de riesgo.	206
20.3. Síntomas psicológicos.	208
20.4. Cambios durante el duelo.	211
20.5. Capacidad de recuperación frente a la vulnerabilidad.	211
20.6. Las complicaciones en el proceso de duelo.	212

20.7. Eficacia de la intervención.	217
<b>21.- ¿Qué tratamientos psicológicos están recomendados en los diferentes niveles de gravedad de la depresión?</b>	219
21.1. Terapia cognitivo conductual (TCC)	219
21.2. Activación conductual	221
21.3. La terapia de resolución de problemas.	221
21.4. Terapia de pareja.	222
21.5. Terapia interpersonal (TIP).	222
21.6. Counselling (asesoramiento psicológico)	223
21.7. Terapia psicodinámica.	223
21.8. Terapia racional emotiva conductual (TREC).	224
21.9. De las evidencias a las recomendaciones.	224
21.10. Recomendaciones.	230
<b>22. ¿Qué antidepresivos debo de utilizar de primera elección?</b>	238
22.1. Introducción.	238
22.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).	239
22.3. Meta-análisis en red de los nuevos antidepresivos.	242

22.4. De las evidencias a las recomendaciones.	243
22.5. Recomendaciones.	244
<b>23.- ¿Cuándo debo revisar a un paciente con depresión que le he prescrito medicación antidepresiva y qué debo valorar?</b>	246
23.1. Predicción temprana de la respuesta eventual.	246
23.2. Retraso en la respuesta y el rol de la frecuencia del seguimiento.	246
23.3. De las evidencias a las recomendaciones.	247
23.4. Tendencias suicidas.	248
23.5. ¿Cómo debo evaluar a alguien en la revisión?	248
23.6. Recomendaciones.	249
<b>24.- ¿Cuál es la duración del tratamiento antidepresivo?</b>	250
24.1. Introducción.	250
24.2. Estudios considerados para la revisión.	250
24.3. Conclusiones de la evidencia.	252
24.4. Tratamiento de continuación.	253
24.5. Tratamiento de la recaída durante la terapia de continuación.	253
24.6. Factores que favorecen la suspensión prematura del tratamiento.	254

24.7. Tratamiento de mantenimiento.	255
24.8. Recomendaciones.	260
<b>25.- ¿Qué hacer si no hay respuesta al tratamiento farmacológico de elección o si dicha respuesta es insuficiente?</b>	262
25.1. Introducción.	262
25.2. Cuando valorar una respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico inicial. Variabilidad según las diferentes guías.	264
25.3. Estrategias farmacológicas cuando existe una respuesta parcial a la intervención farmacológica inicial.	265
25.4. Estrategias a seguir cuando fracasa la intervención farmacológica inicial.	265
25.5. Recomendaciones.	285
<b>26.- ¿Qué antidepresivos debo utilizar como 2<sup>a</sup> elección?</b>	288
26.1. Estrategias de cambio.	288
26.2. Secuencia de alternativas para el tratamiento para aliviar la depresión STAR*D	290
26.3. De las evidencias a las recomendaciones.	293
26.4. Antidepresivos tricíclicos (ADT).	293
26.5. Antidepresivos de segunda y tercera generación.	295
26.6. Recomendaciones.	302

<b>27.- ¿Cuál es la utilidad de la autoayuda y de los grupos de ayuda?</b>	305
27.1. Definición de apoyo no reglado.	305
27.2. Experiencia de atención.	305
27.3. Recomendaciones.	309
<b>28.- ¿Qué recomendar si el paciente solicita terapia alternativas ( hierbas medicinales, acupuntura, yoga, etc)?</b>	310
28.1. Hierba de S. Juan.	310
28.2. Otras plantas y suplementos nutricionales.	312
28.3. Acupuntura.	313
28.4. Terapia con animales.	314
28.5. Homeopatía.	314
28.6. Terapia lumínica.	314
28.7. Masajeterapia.	315
28.8. Yoga.	315
28.9. Otras terapias alternativas.	315
28.10. Recomendaciones.	316
<b>29.- ¿Qué consejos dar al paciente cuando se le prescribe un tratamiento con anti-depresivos?</b>	317

29.1. Recomendaciones.	319
<b>30.- ¿Qué dosis de antidepresivos utilizar y cómo aumentar la dosis?</b>	321
30.1. Introducción.	321
30.2. Antidepresivos tricíclicos (ADT).	321
30.3. Antidepresivos de segunda y tercera generación.	323
30.4. De las evidencias a las recomendaciones.	326
<b>31.- ¿Cómo interrumpir el tratamiento con un antidepresivo?</b>	328
31.1. Introducción.	328
31.2. Factores que afectan al desarrollo de los síntomas de discontinuación.	329
31.3. Relevancia clínica.	330
31.4. Cómo evitar los síntomas de discontinuación.	330
31.5. Cómo tratar los síntomas de discontinuación.	331
31.6. De las evidencias a las recomendaciones.	332
31.7. Recomendaciones.	332
<b>32.- ¿Cómo cambiar de un tratamiento antidepresivo a otro?</b>	334
32.1. Introducción.	334
32.2. Estrategias de cambio.	334

32.3. Recomendaciones.	343
<b>33. ¿Cómo es el abordaje de la depresión perinatal?</b>	<b>344</b>
33.1. Etiología	344
33.2. Epidemiología	344
33.3. Factores de riesgo	346
33.4. Complicaciones	349
33.5. ¿Se debería realizar cribado de depresión a las mujeres que están embarazadas o en el periodo de lactancia?	350
33.6. Recomendaciones	350
33.7. Métodos para la detección de la depresión durante el embarazo y en el puerperio	350
33.8. ¿Cómo diagnosticar y valorar la gravedad de la depresión?	352
33.9. Recomendaciones	352
33.10. ¿Cómo saber si mi paciente tiene depresión perinatal?	353
33.11. Aspectos generales del Tratamiento	354
33.12. Recomendaciones	359
33.13. ¿Qué tratamientos psicológicos y psicosociales se recomiendan?	360
33.14. Recomendaciones	363

33.15. El tratamiento farmacológico de la depresión durante el embarazo y la lactancia	364
33.16. Recomendaciones	369
33.17. Recomendaciones	371
33.18. Recomendaciones para situaciones específicas	373
<b>34.- ¿Pueden los antidepresivos aumentar el riesgo de suicidio?</b>	<b>376</b>
34.1. Tendencias suicidas y los antidepresivos.	376
34.2. De las evidencias a las recomendaciones.	378
34.3. Recomendaciones.	379
<b>35.- ¿Cómo tratar la depresión en las personas de edad avanzada?</b>	<b>380</b>
35.1. Introducción.	380
35.2. Epidemiología.	380
35.3. Detección y diagnóstico.	381
35.4. Diferencia entre demencia y depresión.	383
35.5. Escalas de cribado para la depresión en las personas de edad avanzada	384
35.6. Intervenciones psicológicas.	384
35.7. Intervenciones farmacológicas.	385
35.8. Evaluación de la persona de edad avanzada con deterioro cognitivo.?	389

35. 9. Depresión y demencia.	390
35.10. Recomendaciones.	395
<b>36.- ¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes de los antidepresivos?</b>	<b>396</b>
36.1. Introducción.	396
36.2. ¿Qué efectos adversos están asociados con los ISRS?	400
36.3. ¿Qué efectos adversos están asociados con los ADT?	405
36.4. ¿Qué efectos adversos están asociados con la mirtazapina?	407
36.5. ¿Qué efectos adversos están asociados con la reboxetina?	408
36.6. ¿Qué efectos adversos están asociados con la moclobemida?	409
36.7. ¿Qué efectos adversos están asociados con la venlafaxina?	409
36.8. ¿Qué efectos adversos están asociados con la duloxetina?	411
36.9. ¿Qué efectos adversos están asociados con la trazodona?	412
36.10. ¿Qué efectos adversos están asociados con la agomelatina?	412
36.11. ¿Qué efectos adversos están asociados con el bupropion?	413
36.12. ¿Qué efectos adversos sexuales se asocian con los antidepresivos y cómo controlarlos?	413
36.13. Principales estrategias para contrarrestar los efectos secundarios.	415

36.14. La toxicidad de los antidepresivos en sobredosis.	416
36.15. Recomendaciones.	417
<b>37.- ¿Qué interacciones existen entre los antidepresivos y la medicación para tratar enfermedades físicas crónicas?</b>	<b>421</b>
37.1. Introducción.	421
37.2. Las interacciones farmacocinéticas.	421
37.3. Las intervenciones farmacodinámicas.	423
37.4. Resumen farmacoeconómico.	424
37.5. Interacciones farmacológicas (Para mayor información ver tabla de interacciones en el anexo 6 y consultar tabla).	425
37.6. Recomendaciones.	430
<b>ANEXOS</b>	<b>432</b>
Anexo 1. – Criterios diagnósticos de Depresión según DSM-IV-R y según CIE-10. Tabla de correlación de ambos sistemas diagnósticos.	432
Anexo 2. – Cuestionario PHQ-9.	446
Anexo 3. – Del área 21.	447
Anexo 4.- Del área 26.	452
Anexo 5.- Del área 28.	469

Anexo 6.- Del área 37.	472
Anexo 7.- Evaluación de las guías de práctica clínica con el instrumento Agree	500
Anexo 8.- Cuestionario sobre idoneidad de escenarios de incertidumbre	501
Anexo 9.- Guideline external review report	503
<b>GLOSARIO Y ABREVIATURAS</b>	<b>506</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>510</b>
<b>TABLAS</b>	
Tabla I.-Fases de la metodología ADAPTE	67
Tabla II.-Perfil de médicos que respondieron a la encuesta sobre áreas de incertidumbre	68
Tabla III.-Respuesta de los médicos a la encuesta sobre áreas de incertidumbre	69
Tabla 1.- Factores de riesgo de depresión en los estudios Predict-Europa y Predict-España.	94
Tabla 2.-Instrumentos de evaluación de la depresión validados en español	101
Tabla 3.-Criterios diagnósticos DSM-IV y CIE-10 (extraída de Malhi, GS et al., 2009).	117
Tabla 4.-Factores de riesgo para el suicidio (Block & Snyder, 2000)	124
Tabla 5.-Definición Terapias psicológicas de baja intensidad	197
Tabla 6.-Recomendaciones para el tratamiento y seguimiento de la depresión en AP según el nivel de gravedad. (ICSI 2010)	201
Tabla 7. Reacciones a la pérdida	209

Tabla 8 Definición de los tratamientos psicológicos para la depresión útiles en atención primaria. CKS (2010)	235
Tabla 9.-Duración del Tratamiento según las diferentes Guías	258
Tabla 10.-Rango de dosis. AEMPS, BNF 58, TAYLOR 2009 y AHRQ	326
Tabla 11.- Ejemplo de cambio cruzado de antidepresivos. Taylor et al, (2009).	336
Tabla 12.- Estrategias para el cambio de antidepresivos	338
Tabla 13.-Manejo de la depresión perinatal según la gravedad	375
Tabla 14.-Diferencias entre Demencia y Depresión Birrer et al, (2004).	383
Tabla 15.-Resumen de los efectos adversos de los antidepresivos	398
Tabla 16.-Diferencias principales en los efectos adversos específicos de los antidepresivos	399
Tabla 17.-Efectos adversos sexuales de los antidepresivos	414
Tabla 18.- Efectos secundarios y letalidad en sobredosis de los antidepresivos de utilización más frecuente (BAP,2008)	419

## RELACION DE AUTORES

José M<sup>a</sup> García-Herrera Pérez-Bryan

Psiquiatra. Unidad Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Vanesa Nogueras Morillas

Psiquiatra. Unidad Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Francisca Muñoz Cobos

Médica de Familia. CS El Palo. Distrito Sanitario Málaga

José Miguel Morales Asencio

Profesor de Metodología de Investigación y Evidencias. Facultada de Enfermería, Fisioterapia, Podología y Terapia Ocupacional . Universidad de Málaga

## CONSULTOR METODOLÓGICO

José Miguel Morales Asencio

Profesor de Metodología de Investigación y Evidencias. Facultada de Enfermería, Fisioterapia, Podología y Terapia Ocupacional . Universidad de Málaga

## PANELISTAS

Francisco Alcaine Soria

Médico de familia. CS El Palo. Distrito Sanitario Málaga

Gloria Aycart Valdés

Médica de familia. CS Victoria. Distrito Sanitario Málaga

Carmen Barajas Cantero

Psicóloga clínica. Unidad Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Antonio Bordallo Aragón

Psiquiatra. Unidad Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

M<sup>a</sup> José Bujalance Zafra

Médica de familia. CS Victoria. Distrito Sanitario Málaga

José Luis Cívico Martínez

Médico de familia. CS El Limonar. Distrito Sanitario Málaga

Ana M<sup>a</sup> Fernández Vargas

Médica de familia. CS Victoria. Distrito Sanitario Málaga

**Luis Gálvez Alcaraz**

Médico de familia. CS El Palo. Distrito Sanitario Málaga

**José Carlos Pérez Sánchez**

Médico de familia. CS Rincón de la Victoria. Distrito Sanitario Málaga

**Mª Remedios Remujo Serrano**

Médica de familia. CS Alameda Perchel. Distrito Sanitario Málaga

**Javier Requena Albarracín**

Psiquiatra. Unidad Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Francisco Serrano Guerra**

Médico de familia. CS Rincón de la Victoria. Distrito Sanitario Málaga

## CORRECTORES

**Arturo Alot Montes**

Psiquiatra. Unidad Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

**Luis Gálvez Alcaraz**

Médico de familia. CS El Palo. Distrito Sanitario Málaga

**Mª José González López**

Psiquiatra. Unidad Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

**Javier Requena Albarracín**

Psiquiatra. Unidad Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

## REVISORES EXTERNOS NACIONALES

**Enric Aragonés Benaiges**

Médico de familia. CAP Constantí, ICS. Tarragona.

**José María Ayarzagüena Sarriugarte**

Médico de familia. Centro de Salud de San Ignacio. Servicio Osakidetza de salut. Bilbao.

**Juan Ángel Bellón Saameño**

Médico de familia. Unidad de Investigación. Distrito Sanitario Málaga. Servicio Andaluz de Salud.

**Antonio Bordallo Aragón**

Psiquiatra. Unidad Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Mª Carmen Fernández Alonso	Médica de familia. Servicio de Formación. Junta de Castilla y León. Valladolid.
Carlos Fernández Oropesa	Servicio del Uso Racional del Medicamento. Subdirección de Farmacia y prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.
Javier García Campayo	Psiquiatra. Hospital Miguel Servet. Servicio Aragonés de Salud. Zaragoza.
María León Sanromà	Médica de familia. EAP La Gavarra, Cornellà de Llobregat .Barcelona.
Carlos Martín Pérez	Médico de familia. Centro de Salud Marquesado. Servicio Andaluz de Salud. Guadix (Granada).
Marina Maté Moreno	Médica de familia. MIR Psiquiatría . Unidad Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga
Carmen Montón Franco	Médica de familia. Centro de Salud Casablanca. Servicio Aragonés de Salud. Zaragoza.
Miquel Roca Bennasar	Psiquiatra. Departamento de Psicología. Universidad de las Islas Baleares. Mallorca.
Antonio Serrano Blanco	Psiquiatra. Unitat d'Aguts, Urgències i Hospitalització Parcial. Grup de Recerca en Serveis Sanitaris i Resultats de Salut. Parc Sanitari de Sant Joan de Déu. Sant Boi de Llobregat, Barcelona.
Caterina Vicens Cudentey	Médica de familia. Centro de Salud Son Serra-La Vileta. Mallorca.

## REVISORES EXTERNOS INTERNACIONALES

Ronald Epstein	Professor of Family Medicine, Psychiatry, Oncology and Nursing. Director of the Center for Communication and Disparities Research. University of Rochester Medical Center. USA.
Michael B. King	Psychiatry. Head of Department of Mental Health Sciences. University College London Medical School. United Kingdom.

## INSTITUCIONES Y SOCIEDADES COLABORADORAS

Esta GPC cuenta con el respaldo de:

- Universidad de Málaga (UMA)
- Asociación Andaluza de Enfermería Comunitaria (ASANEC)
- Asociación Española de Neuropsiquiatría (AEN)
- Sociedad Española de Epidemiología Psiquiátrica (SEEP)
- Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP)
- Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Sociedad Española  
de Epidemiología  
Psiquiátrica



# ASPECTOS CLÍNICOS QUE CUBRE ESTA GUÍA

- 1.- ¿Qué es la depresión?
- 2.- ¿Qué frecuencia tiene la depresión?

## Detección y diagnóstico

- 3.- ¿De qué forma se puede presentar la depresión en mi consulta y qué factores influyen en la detección de la depresión?
- 4.- ¿Cuál es la etiología y cuáles son los factores de riesgo de la depresión?
- 5.- ¿Tengo que cribar entre la población que frequenta mi consulta?
- 6.- ¿Cómo diagnosticar y valorar la gravedad de la depresión?
- 7.- ¿Cómo evaluar el riesgo de suicidio?
- 8.- ¿Cuál es la relación entre la enfermedad física crónica y la depresión?

## Pronóstico y complicaciones

- 9.- ¿Qué otras causas de depresión debemos tener en cuenta en el diagnóstico diferencial?
- 10.- ¿Cuál es el curso y el pronóstico de la depresión?
- 11.- ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes y cómo incapacita la depresión?

## Organización de la atención

- 12.- ¿Qué se entiende por recuperación?
- 13.- ¿Qué papel debe desempeñar la atención primaria y la salud mental en el manejo de la depresión en todos sus estadios?

## Tratamiento

- 14.- ¿A qué pacientes con depresión se debería derivar a Salud Mental?
- 15.- ¿Cuáles son las pautas generales del tratamiento de la depresión?
- 16.- ¿Cómo tratar la depresión menor y la distimia?
- 17.- ¿Cómo tratar un episodio depresivo mayor leve?
- 18.- ¿Cómo tratar un episodio depresivo mayor moderado con deterioro funcional moderado o grave?
- 19.- ¿Cómo tratar la depresión asociada a otros desórdenes psicológicos?
- 20.- ¿Qué efectos psicológicos y físicos produce la pérdida de un ser querido?
- 21.- ¿Qué tratamientos psicológicos están recomendados en los diferentes niveles de gravedad de la depresión?
- 22.- ¿Qué antidepresivos debo de utilizar de primera elección?
- 23.- ¿Cuándo debo revisar a un paciente con depresión que le he prescrito medicación antidepresiva y qué debo valorar?
- 24.- ¿Cuál es la duración del tratamiento antidepresivo?
- 25.- ¿Qué hacer si no hay respuesta al tratamiento farmacológico de elección o si dicha respuesta es insuficiente?
- 26.- ¿Qué antidepresivos debo utilizar como 2<sup>a</sup> elección?
- 27.- ¿Cuál es la utilidad de la autoayuda y de los grupos de ayuda?
- 28.- ¿Qué recomendar si el paciente solicita terapia alternativas ( hierbas medicinales, acupuntura, yoga, etc)?
- 29.- ¿Qué consejos dar al paciente cuando se le prescribe un tratamiento con antidepresivos?
- 30.- ¿Qué dosis de antidepresivos utilizar y cómo aumentar la dosis?
- 31.- ¿Cómo interrumpir el tratamiento con un antidepresivo?
- 32.- ¿Cómo cambiar de un tratamiento antidepresivo a otro?
- 33.- ¿Cómo es el abordaje de la depresión perinatal?
- 34.- ¿Pueden los antidepresivos aumentar el riesgo de suicidio?
- 35.- ¿Cómo tratar la depresión en los ancianos?
- 36.- ¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes de los antidepresivos?
- 37.- ¿Qué interacciones existen entre los antidepresivos y la medicación para tratar enfermedades físicas crónicas?

## **RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES**

## Detección y diagnóstico

	<p>Esté alerta a la posibilidad de depresión (particularmente en aquellos casos con una historia anterior de depresión o enfermedades físicas crónicas con dificultades funcionales asociadas) y considere realizar estas dos preguntas a aquellos pacientes en los que se sospeche depresión:</p>
5.1	<p>“Durante el último mes ¿se ha sentido a menudo preocupado por sentirse bajo de ánimo, triste o desanimado?”</p> <p>Durante el último mes, ¿se ha sentido preocupado por haber perdido interés y satisfacción en hacer cosas?. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
5.2	<p>Si una persona responde “sí” a cualquiera de las preguntas de identificación de la depresión, el médico tendría que revisar el estado mental de la persona, la funcionalidad y las dificultades funcionales interpersonales y sociales asociadas. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
5.3	<p>Cuando al evaluar a una persona se sospecha el diagnóstico de depresión, considere el uso de un instrumento de medición validado (para los síntomas, funcionalidad y/o discapacidad) para informar y evaluar el tratamiento. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p> <p>El GDG ateniéndose a las circunstancias de nuestro contexto recomienda que no se debería realizar el cribado sistemático a población que acude a consultas de A. Primaria. Sí es aconsejable en aquellos casos con una historia anterior de depresión o enfermedades físicas crónicas con dificultades funcionales asociadas.</p> <p>* Se ha sugerido que el uso de una pregunta adicional “¿Cree usted que necesita ayuda y le gustaría que le ayudaran? puede mejorar la especificidad de las preguntas de selección</p>
6.1	<p>Tenga en cuenta el grado de deterioro funcional y / o la discapacidad asociada y la duración del episodio cuando evalúe una persona que pueda tener depresión. Realice una evaluación completa que no se base simplemente en un recuento de los síntomas. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>

	Considere, además de evaluar los síntomas y la discapacidad funcional asociada, cómo pueden haber afectado al desarrollo, al curso y a la gravedad de la depresión de una persona los siguientes factores:
6.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes de depresión y de salud mental o trastornos comórbidos físicos.</li> <li>• Cualquier historia de elevación del humor (para determinar si la depresión puede ser parte de un trastorno bipolar).</li> <li>• Cualquier experiencia anterior de respuesta a los tratamientos.</li> <li>• La calidad de las relaciones interpersonales.</li> <li>• Las condiciones de vida y el aislamiento social. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
6.3	Cuando al evaluar a una persona se sospecha el diagnóstico de depresión, considere el uso de un instrumento de medición validado (para los síntomas, funcionalidad y/o discapacidad) para informar y evaluar el tratamiento. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
6.4	Para las personas con dificultades significativas en el lenguaje o en la comunicación, por ejemplo en aquellas con deficiencias sensoriales, considere el uso de escalas de detección rápida y/o preguntar a algún miembro de la familia o cuidador sobre los posibles síntomas depresivos. Si identifica un nivel importante de sufrimiento, investigue más a fondo. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
6.5	Cuando se evalúa a una persona y se sospecha depresión, sea consciente de los problemas de aprendizaje o el deterioro cognitivo adquirido, y si es necesario, considere consultar a un especialista de referencia para el desarrollo de planes de tratamiento y estrategias. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
7.1	Si una persona con depresión presenta un riesgo inmediato considerable para sí mismo constatado en la entrevista clínica o para otros, derívelo de forma urgente a Salud Mental. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
7.2	Aconseje a una persona con depresión y a sus familiares o cuidadores que estén atentos a los cambios en el estado de ánimo, la negatividad, la desesperanza y que contacten con su médico si esto les preocupa o si aparece ideación suicida. Esto es particularmente importante durante los períodos de alto riesgo, tales como al iniciar o cambiar el tratamiento y en los momentos de mayor estrés personal. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>

7.3	<p>Si en una persona con depresión se evalúa que tiene riesgo de suicidio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenga en cuenta la toxicidad en caso de sobredosis si se le prescribe un antidepresivo o si la persona está tomando otra medicación; en caso necesario, limite la cantidad de fármaco (s) disponible (s)</li> <li>• Considere aumentar el nivel de apoyo con contactos más frecuentes personales o telefónicos</li> <li>• Considere la derivación a un especialista de salud mental. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
7.4	<p>Pregunte siempre a una persona con depresión directamente sobre la existencia de ideación e intención autolítica. En los casos en que haya riesgo de autolesiones o suicidio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evalúe si la persona tiene un apoyo social adecuado, y si es consciente de las fuentes de ayuda.</li> <li>• Organice las medidas de apoyo en función del nivel de riesgo</li> <li>• Aconseje a las personas que pidan ayuda si la situación empeora. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
<b>Pronóstico y complicaciones</b>	
14.1	Sin evidencias
<b>Organización de la atención</b>	
14.2	<p>Para una persona cuya depresión no ha respondido a diversas estrategias terapéuticas como la combinación y potenciación de tratamientos, considere el derivar el caso a un médico especialista en el tratamiento de la depresión, o a un servicio especializado. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p> <p>Si una persona con depresión presenta un riesgo inmediato considerable para sí mismo constatado en la entrevista clínica o para otros, derívelo de forma urgente a Salud Mental. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>

14.3	<p>La evaluación de una persona con depresión a la que se deriva a Salud Mental tendría que incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Su perfil de síntomas y el riesgo de suicidio y, cuando proceda, historia previa de tratamiento.</li> <li>• Estresores psicosociales asociados, trastornos de la personalidad y dificultades de relación significativas, especialmente cuando la depresión es crónica o recurrente.</li> <li>• Patologías asociadas, incluido el abuso del alcohol o de otras sustancias y si existen trastornos de la personalidad. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
14.4	<p>Si en una persona con depresión se evalúa que tiene riesgo de suicidio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenga en cuenta la toxicidad en caso de sobredosis si se le prescribe un antidepresivo o si la persona está tomando otra medicación; en caso necesario, limite la cantidad de fármaco (s) disponible</li> <li>• Considere aumentar el nivel de apoyo con contactos más frecuentes personales o telefónicos</li> <li>• Considere la derivación a un especialista de salud mental. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
14.5	<p>Para las personas con depresión mayor moderada o grave y problemas psicosociales asociados que tengan un difícil manejo con los recursos disponibles por el equipo de atención primaria, valore:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derivar a servicios especializados de salud mental</li> <li>• Si la depresión está en el contexto de un problema de salud físico crónico con deterioro funcional asociado, considere la posibilidad de incluirlo en un programa de atención a personas con enfermedades crónicas complejas (si se tiene accesibilidad al mismo). (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>

## Tratamiento

15.1	<p>Ofrezca a los pacientes con depresión consejos sobre la higiene del sueño si lo necesitan, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Establecer tiempos regulares del sueño y del despertar</li> <li>• Evitar antes del sueño comidas excesivas, fumar o beber</li> <li>• Crear un ambiente apropiado para el sueño</li> <li>• Realizar ejercicio físico regular. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
------	---

	<p><b>NO UTILICE</b> los antidepresivos de forma rutinaria para el tratamiento de la depresión menor persistente y para la depresión mayor leve, porque el riesgo es mayor que el beneficio. No obstante, considere su utilización en los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes de depresión mayor moderada o grave o</li> <li>• En depresión menor persistente cuyos síntomas depresivos han estado presentes durante al menos 2 años (distimia) o</li> <li>• En depresión menor y depresión mayor leve que persiste después de otras intervenciones. (<b>RECOMENDACIÓN FUERTE</b>)</li> <li>• </li> </ul>
<b>17.1</b>	<p>Para las personas que, a juicio del médico, se pueden recuperar sin ninguna intervención formal, o personas con depresión mayor leve que no desean una intervención o personas con depresión menor que solicitan una intervención:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valore conjuntamente el/los problema (s) que presenta y cualquier preocupación que la persona pueda tener sobre ellos</li> <li>• Proporcione información sobre la naturaleza y el curso de la depresión</li> <li>• Organice una nueva evaluación, normalmente dentro de 2 semanas</li> <li>• Póngase en contacto con la persona si no asiste a las citas de seguimiento. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
<b>17.2</b>	<p>Para las personas con depresión menor persistente o depresión mayor de leve a moderada considere ofrecer una o más de las siguientes intervenciones guiadas por la preferencia de la persona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto-ayuda individual guiada basada en los principios de la terapia cognitivo-conductual (TCC)</li> <li>• Terapia cognitivo-conductual por ordenador(TCCO).</li> <li>• Un programa de actividad física estructurada (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>

17.3	<p>Los programas individuales de auto-ayuda dirigida basados en los principios cognitivo-conductuales (incluyendo activación conductual y técnicas de resolución de problemas) para personas con depresión menor persistente o depresión mayor leve a moderada tendrían que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcionar material escrito apropiado a la edad (o los medios alternativos para ayudar al acceso) y nivel educativo</li> <li>• Estar apoyados por un profesional sanitario entrenado, que facilite típicamente el programa de auto-ayuda y revise el progreso y el resultado</li> <li>• Consistir en seis a ocho sesiones de tratamiento (presencial o por teléfono) que tienen lugar normalmente durante 9 a 12 semanas, incluyendo el seguimiento. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
17.4	<p>Para las personas con depresión menor persistente o depresión mayor leve a moderada, la terapia cognitivo conductual por ordenador basada en la terapia cognitiva-conductual (TCC) tendría que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcionarse a través de un ordenador autónomo o un programa basado en una página web.</li> <li>• Incluir una explicación del modelo de TCC, fomentar las tareas entre períodos de sesiones, restructuración cognitiva, seguimiento activo de comportamiento, patrones de pensamiento y de los resultados</li> <li>• Estar apoyados los resultados por un profesional sanitario entrenado apropiadamente, que oriente el programa y revise el progreso y los resultados.</li> <li>• Aplicarse durante 9 a 12 semanas, incluyendo el seguimiento. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
17.5	<p>Los programas de actividad física para personas con depresión menor persistente , depresión mayor leve o moderada tendrían que , normalmente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ser proporcionados en grupos estructurados con la ayuda de un profesional sanitario entrenado</li> <li>• Proporcionarse en un promedio de 3 sesiones por semana de duración moderada (45 minutos a 1 hora) sobre 10 a 14 semanas (promedio 12 semanas). <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>

17.6	Considere terapia grupal cognitivo conductual para las personas con depresión menor persistente o depresión mayor leve a moderada que rechazan intervenciones de baja intensidad. ( <b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b> )
17.7	<b>NO UTILICE</b> los antidepresivos de forma rutinaria para el tratamiento de la depresión menor persistente y para la depresión mayor leve, porque el riesgo es mayor que el beneficio. No obstante, considere su utilización en los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes de depresión mayor moderada o grave o</li> <li>• En depresión menor persistente cuyos síntomas depresivos han estado presentes durante al menos 2 años (distimia) o</li> <li>• En depresión menor y depresión mayor leve que persiste después de otras intervenciones. (<b>RECOMENDACIÓN FUERTE</b>)</li> </ul>
17.8	Los factores que favorecen un seguimiento activo serían: <ul style="list-style-type: none"> <li>• No ideación suicida</li> <li>• Escasa interferencia en el funcionamiento</li> <li>• 4 ó menos síntomas depresivos</li> <li>• No antecedentes personales ni familiares de trastorno afectivo</li> <li>• Disponibilidad de soporte social</li> <li>• Presencia intermitente de los síntomas, o menos de 2 semanas de duración con factor (es) estresante (s) identificado (s). (<b>RBP</b>)</li> </ul>
18.1	Para las personas con depresión mayor grave o moderada y problemas psicosociales asociados que tengan un difícil manejo con los recursos disponibles por el equipo de atención primaria, tenga en cuenta: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derivar a servicios especializados de salud mental</li> <li>• Si la depresión está en el contexto de un problema de salud físico crónico con deterioro funcional asociado, considerar la posibilidad de incluirlo en un programa de atención a personas con enfermedades crónicas complejas (si se tiene accesibilidad al mismo). (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
18.2	Para las personas con depresión mayor moderada a grave, proporcione una combinación de medicación antidepresiva y una intervención psicológica de alta intensidad (TCC o TIP). ( <b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b> )

18.3	<p>La elección de la intervención tendría que venir determinada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La duración del episodio de la depresión y la trayectoria de los síntomas</li> <li>• Curso anterior de la depresión y la respuesta al tratamiento</li> <li>• Probabilidad de adherencia al tratamiento y los posibles efectos adversos</li> <li>• Prioridades y preferencia de tratamiento por la persona (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
18.4	<p>En los pacientes con presentación inicial de la depresión mayor moderada y un problema crónico de salud física, ofrezca la siguiente elección de las intervenciones psicológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia de Grupo basada en la TCC o</li> <li>• TCC individual para los pacientes que rechazan la intervención grupal o para los que no es adecuada o cuando no se dispone de un grupo.</li> <li>• La terapia de pareja para personas que tienen pareja estable y donde la relación puede contribuir al desarrollo o mantenimiento de la depresión o cuando la participación de la pareja se considera de posible beneficio terapéutico. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
18.5	<p>En los pacientes con presentación inicial de la depresión mayor grave y un problema crónico de salud física, considere ofrecer una combinación de la TCC individual y un antidepresivo. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p> <p>NOTA: En función de las características de la atención sanitaria, es posible que la accesibilidad a recursos de terapia psicológica sea variable pero es una intervención que debe realizarse en cuanto haya disponibilidad</p>
19.1	<p>Cuando una depresión está acompañada por síntomas de ansiedad la prioridad tendría que ser tratar la depresión. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>

	<p>Todas las intervenciones para la depresión tendrían que ser realizadas por profesionales sanitarios que estén entrenados para aplicar la intervención. Las intervenciones psicológicas y psicosociales deberían basarse en un (os) manual(es) correspondiente (s) de tratamiento, que deberían guiar la estructura y la duración de la intervención. Los profesionales sanitarios tendrían que considerar el uso de marcos de competencia desarrollados a partir del manual de tratamiento correspondiente (s) y para todas las intervenciones tendrían que:</p>
21.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recibir supervisión de alta calidad periódicamente</li> <li>• Utilizar habitualmente medidas de resultado y garantizar que la persona con depresión esté involucrada en la revisión de la eficacia del tratamiento</li> <li>• Participar en la supervisión y en la evaluación del cumplimiento y en la competencia del profesional sanitario, por ejemplo, mediante el uso de cintas de vídeo y audio y la auditoría externa y control en su caso. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
21.2	<p>Considere para las personas con depresión menor persistente y depresión leve a moderada, la terapia grupal cognitivo conductual para aquellos que declinan las intervenciones de baja intensidad. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
21.3	<p>La terapia grupal cognitivo conductual para las personas con depresión menor persistente y con depresión de leve a moderada <b>DEBERÍA</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Constar de 10 a 12 sesiones de 8 a 10 participantes</li> <li>• Normalmente se realiza en un plazo de 12 a 16 semanas, incluyendo el seguimiento</li> <li>• Basarse en un modelo estructurado</li> <li>• Ser realizada por dos profesionales entrenados y competentes. (<b>RECOMENDACIÓN FUERTE</b>)</li> </ul>

	<p>Para las personas con depresión menor persistente o aquellos con depresión leve a moderada que no se han beneficiado de intervenciones psicosociales de baja intensidad, valore conjuntamente con la persona los beneficios relativos de diferentes intervenciones y proporcione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un antidepresivo (normalmente un inhibidor selectivo de la receptación de serotonina (ISRS) o</li> <li>• Una intervención de alta intensidad, normalmente una de las siguientes opciones:</li> <li>• Terapia cognitivo conductual (TCC)</li> <li>• Terapia interpersonal (TIP)</li> <li>• Terapia de activación comportamental (pero indicando que la evidencia es menos consistente que para la TCC o para la TIP)</li> <li>• Terapia de pareja, para personas que tiene una pareja estable y donde la relación puede contribuir al desarrollo o mantenimiento de la depresión o en casos en que la participación de la pareja se considera que es potencialmente beneficioso para el tratamiento. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
<b>21.4</b>	<p>Para las personas con depresión moderada a grave, proporcionar una combinación de medicación antidepresiva y una intervención psicológica de alta intensidad (TCC o TIP). (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
<b>21.5</b>	<p>La elección de la intervención tendría que estar influenciada por la :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración del episodio de depresión y la trayectoria de los síntomas.</li> <li>• Curso de episodios previos y respuesta al tratamiento.</li> <li>• Probabilidad de adherencia al tratamiento y potencial de efectos adversos.</li> <li>• Preferencias y prioridades de la persona sobre el tratamiento. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>

	<p>Para las personas con depresión que rechazan tomar antidepresivos, TCC, TIP, TAC o terapia de pareja o expresan una preferencia por una intervención alternativa o bien ha habido una respuesta inadecuada a intervenciones anteriores, considere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Counselling (aconsejamiento psicológico) para personas con depresión menor persistente o depresión leve a moderada</li> <li>• Psicoterapia psicodinámica breve para personas con depresión leve a moderada</li> <li>• Hable con la persona de la incertidumbre de la efectividad del counselling (aconsejamiento psicológico) y la psicoterapia psicodinámica breve en el tratamiento de la depresión. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
	<p>Para todas las intervenciones psicológicas de alta intensidad, la duración del tratamiento tendría que estar normalmente dentro de los límites de esta guía. Dado que el objetivo del tratamiento es lograr la remisión o mejoría significativa, la duración del tratamiento puede:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducirse si se ha logrado la remisión</li> <li>• Continuar si se está avanzando, y hay acuerdo entre el médico y la persona con depresión que las futuras sesiones serían beneficiosas (por ejemplo, si hay un trastorno de la personalidad comórbido o factores psicosociales significativos que afectan a la capacidad de la persona de beneficiarse del tratamiento). (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
	<p>Para todas las personas con depresión que reciben TCC individual, la duración del tratamiento tendría que durar entre 16 a 20 sesiones de 3 a 4 meses. Considere también ofrecer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para las personas con depresión moderada y grave dos sesiones por semana durante las primeras 2 a 3 semanas de tratamiento</li> <li>• Para todas las personas con depresión las sesiones de seguimiento consistirán generalmente en tres a cuatro sesiones a lo largo de los siguientes 3 a 6 meses. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>

21.10	Para todas las personas con depresión que reciben TIP la duración del tratamiento normalmente tendría que durar de 16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses. Para las personas con depresión grave, considere también proporcionar dos sesiones por semana durante las primeras 2 a 3 semanas de tratamiento. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
21.11	Para las personas con depresión que reciben terapia activadora comportamental, la duración del tratamiento tendría que durar de 16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses. También considerar proporcionar : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos sesiones a la semana durante las tres o cuatro primeras semanas de tratamiento en personas con depresión mayor moderada a grave</li> <li>• Para todas las personas con depresión las sesiones de seguimiento consistirán generalmente en tres a cuatro sesiones a lo largo de los siguientes 3 a 6 meses. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
21.12	La terapia de pareja conductual para la depresión debería basarse normalmente en principios del comportamiento y una duración adecuada de la terapia tendría que durar de 15 a 20 sesiones durante 5 a 6 meses. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
21.13	Para todas las personas con depresión menor persistente o depresión leve a moderada que recibe counselling (aconsejamiento psicológico), la duración del tratamiento tendría que durar o de seis a diez sesiones de 8 a 12 semanas. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
21.14	Para todas las personas con depresión leve a moderada que reciben psicoterapia psicodinámica breve, la duración del tratamiento tendría que durar de 16 a 20 sesiones en 4 a 6 meses. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
21.15	Para una persona cuya depresión no ha respondido a intervenciones farmacológicas o psicológicas, considerar combinar medicación antidepresiva con TCC. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>

	<p>Las personas con depresión que se considera que tienen alto riesgo de recaída (incluyendo aquellos que han recaído a pesar del tratamiento antidepresivo o aquellos que no pueden o deciden no continuar con el tratamiento farmacológico) o que tienen síntomas residuales, se les <b>DEBERÍA</b> ofrecer las siguientes intervenciones psicológicas:</p>
21.16	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCC individual para las personas que han recaído a pesar de la medicación antidepresiva y para las personas con una importante historia de depresión y síntomas residuales a pesar del tratamiento</li> <li>• Mindfulness basada en la TCC para las personas que actualmente están bien, pero han experimentado tres o más episodios previos de depresión (<b>RECOMENDACIÓN FUERTE</b>)</li> </ul>
21.17	<p>Para todas las personas con depresión que están recibiendo TCC individual para la prevención de recaídas, la duración del tratamiento tendría que estar dentro del rango de 16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses. Si la duración del tratamiento necesita ampliarse para conseguir la remisión tendría que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consistir en dos sesiones por semana durante las dos o tres primeras semanas de tratamiento</li> <li>• Incluir sesiones adicionales de seguimiento que generalmente consistirán en cuatro a seis sesiones durante los siguientes seis meses. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
21.18	<p>El mindfulness basado en la terapia cognitiva <b>DEBERÍA</b> normalmente ser proporcionada en grupos de 8 a 15 participantes y consistir en dos horas de encuentro semanal durante 8 semanas y cuatro sesiones de seguimiento a los 12 meses después del final del tratamiento. (<b>RECOMENDACIÓN FUERTE</b>)</p>
22.1	<p>Valore conjuntamente con la persona con depresión las opciones del tratamiento antidepresivo, abarcando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La elección del antidepresivo incluido las reacciones adversas previstas, los probables efectos secundarios y síntomas de discontinuación y las interacciones potenciales con medicación concomitante o con problemas de salud física</li> <li>• Su percepción de la eficacia y la tolerabilidad de los antidepresivos que haya tomado anteriormente. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>

	<p>Cuando se prescribe un antidepresivo <b>DEBERÍA</b> ser un ISRS en forma genérica, porque los ISRS son igual de eficaces que otros antidepresivos y tienen una relación favorable riesgo-beneficio. También tenga en cuenta lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los ISRS están relacionados con un mayor riesgo de hemorragia, especialmente en personas de edad avanzada o en personas que toman otros fármacos que tienen el potencial de dañar la mucosa gastrointestinal o interferir con la coagulación. En particular, prescriba un medicamento gastroprotector en las personas mayores que están tomando antiinflamatorios no esteroideos [AINE], o aspirina.</li> <li>• La fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina están relacionadas con una mayor propensión a la interacción con otros medicamentos que otros ISRS.</li> <li>• La paroxetina está relacionada con una mayor incidencia de síntomas de discontinuación que otros ISRS. (<b>RECOMENDACIÓN FUERTE</b>)</li> </ul>
<b>22.2</b>	<p>Aquellos pacientes que inician tratamiento antidepresivo y en los que se considera que no hay un elevado riesgo de suicidio tendrían que ser vistos habitualmente a las 2 semanas de iniciar tratamiento.</p> <p>Posteriormente, tendrían que ser vistos regularmente (por ejemplo en intervalos de 2 a 4 semanas) durante los 3 primeros meses y después en intervalos más largos si la respuesta es buena. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
<b>23.1</b>	<p>Una persona con depresión que comienza el tratamiento con antidepresivos y que se considera que presenta un mayor riesgo de suicidio o es menor de 30 años (debido a la prevalencia potencialmente mayor de pensamientos suicidas en las primeras etapas del tratamiento con antidepresivos para este grupo) normalmente tendría que ser vista a la semana y con frecuencia posteriormente según proceda hasta que el riesgo ya no se considere clínicamente significativo. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
<b>23.2</b>	<p>Si una persona con depresión se evalúa que tiene riesgo de suicidio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenga en cuenta la toxicidad en caso de sobredosis si se le prescribe un antidepresivo o si la persona está tomando otra medicación; en caso necesario, limite la cantidad de fármaco (s) disponible</li> <li>• Considere aumentar el nivel de apoyo con contactos más frecuentes personales o telefónicos</li> <li>• Considere la derivación a un especialista de salud mental. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>

23.4	<p>Advierta a la persona con depresión sobre la posibilidad de un aumento de la inquietud, ansiedad y de la ideación suicida en las etapas iniciales del tratamiento; buscando activamente estos síntomas y:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegúrese de que la persona sabe cómo buscar ayuda rápidamente</li> <li>• Revise el tratamiento de la persona si desarrollara inquietud marcada y/o prolongada. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
24.1	<p>Anime a una persona que se ha beneficiado al tomar un antidepresivo a que continúe con el fármaco durante al menos 6 meses después de la remisión de un episodio de depresión. Valore conjuntamente con la persona que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esto reduce enormemente el riesgo de recaída</li> <li>• Los antidepresivos no están asociados con la adicción. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
24.2	<p>Revise con la persona con depresión la necesidad de continuar el tratamiento antidepresivo más allá de 6 meses después de la remisión, teniendo en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El número de episodios previos de depresión</li> <li>• La presencia de síntomas residuales</li> <li>• Problemas de salud física concurrentes y dificultades psicosociales. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
24.3	<p>Para las personas con depresión que presentan gran riesgo de recaída o tienen antecedentes de depresión recurrente, valore conjuntamente los tratamientos para reducir el riesgo de recurrencia, incluyendo continuar con la medicación, el aumento de la medicación o tratamiento psicológico (TCC). La elección del tratamiento debería estar influenciada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El historial de tratamiento previo, incluidas las consecuencias de una recaída, los síntomas residuales, la respuesta a tratamientos anteriores y cualquier síntoma de discontinuación</li> <li>• La preferencia de la persona. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>

24.4	<p>Aconseje a las personas con depresión que continúen con los antidepresivos durante al menos 2 años si están en riesgo de recaída, manteniendo la misma dosis que fue eficaz en el tratamiento de la fase aguda (a menos que exista una buena razón para reducir la dosis, como efectos adversos inaceptables), si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Han tenido dos o más episodios depresivos en los últimos años, durante los cuales experimentaron un deterioro funcional significativo</li> <li>• Tienen otros factores de riesgo de recaída, como síntomas residuales, múltiples episodios anteriores, antecedentes de episodios graves o prolongados o de respuesta inadecuada</li> <li>• Las consecuencias de la recaída es probable que sean graves (por ejemplo, intentos de suicidio, pérdida de funcionamiento, desorganización vital, y la incapacidad para trabajar). (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
24.5	<p>Cuando se decide continuar el tratamiento de mantenimiento después de 2 años, reevalúe con la persona con depresión, teniendo en cuenta la edad, enfermedades concomitantes y otros factores de riesgo. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
24.6	<p>La persona con depresión en tratamiento de mantenimiento a largo plazo tendría que ser re-evaluada periódicamente, con una frecuencia de contacto determinada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades concomitantes</li> <li>• Factores de riesgo de recaída</li> <li>• Gravedad y frecuencia de los episodios de depresión. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
25.1	<p>Si la depresión no muestra mejoría después de 2 a 4 semanas con el primer antidepresivo, compruebe que el fármaco se ha tomado con regularidad y en la dosis prescrita. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>

25.2	<p>Si la respuesta está ausente o es mínima después de 3 a 4 semanas de tratamiento con una dosis terapéutica de un antidepresivo, aumente el nivel de apoyo (por ejemplo, semanales, presenciales o por teléfono) y tenga en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• El aumento de la dosis de acuerdo con la ficha técnica si no hay efectos secundarios significativos o</li><li>• Cambiar a otro antidepresivo como se describe en el capítulo 32, si hay efectos secundarios o si la persona lo prefiere. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li></ul>
25.3	<p>Si la depresión muestra alguna mejoría en 4 semanas, continúe el tratamiento durante otras 2 a 4 semanas. Considere la posibilidad de cambiar a otro antidepresivo como se describe en el capítulo 32 si:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• La respuesta sigue siendo insuficiente o</li><li>• Hay efectos secundarios o</li><li>• La persona prefiere cambiar el tratamiento. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li></ul>

Cuando revisamos el tratamiento farmacológico de una persona con depresión cuyos síntomas no han respondido adecuadamente a las intervenciones farmacológicas iniciales:

- Compruebe el cumplimiento y los efectos secundarios, del tratamiento inicial
- Aumente la frecuencia de las citas utilizando un instrumento validado para evaluar el resultado
- Tenga en cuenta que la utilización de un único antidepresivo en lugar de la combinación o potenciación de fármacos generalmente se asocia con una menor carga de efectos secundarios
- Considere mantener el tratamiento farmacológico inicial si éste se ha prescrito inadecuadamente, incluyendo el aumento de la dosis y si ha habido problemas en la adherencia.
- Considere el cambio a otro antidepresivo.
- La evidencia de que exista una ventaja de cambiar a otro antidepresivo sobre la continuación del tratamiento con el antidepresivo en curso no es sólida. Además, tampoco existe evidencia suficientemente sólida sobre a qué antidepresivo cambiar. La elección debería ser guiada, por lo tanto, por los efectos secundarios y las posibles interacciones durante el período de cambio. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

Al cambiar a otro antidepresivo, tenga en cuenta que la evidencia de la ventaja relativa del cambio, ya sea dentro de la misma clase o de clases distintas, es débil. Considere cambiar a:

- Inicialmente a otro un ISRS diferente o a un antidepresivos de nueva generación mejor tolerado
- Posteriormente, a un antidepresivo de otra clase farmacológica que pueda ser peor tolerado, por ejemplo, venlafaxina o un ADT. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

	<p><b>25.6</b> No cambie o empiece, con dosulepina porque la evidencia que apoya su tolerabilidad con respecto a otros antidepresivos es superada por el aumento del riesgo cardíaco y la toxicidad en sobredosis. (Advertencia. La utilización de este fármaco es mínima en el ámbito de la Atención Primaria en nuestro país.) (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
	<p>Tenga en cuenta el potencial de interacciones en la determinación de la elección del nuevo fármaco , la naturaleza y duración de la transición al cambiar a otro antidepresivo, que en los de vida media corta puede lograrse normalmente en 1 semana. Tenga especial precaución cuando cambie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De fluoxetina a otros antidepresivos, ya que la fluoxetina tiene una vida media larga (aproximadamente 1 semana)</li> <li>• De la fluoxetina o paroxetina a un ADT, ya que ambos fármacos inhiben el metabolismo de los ADT. Será necesario empezar con una dosis inicial menor del ADT, sobre todo si el cambio es desde la fluoxetina debido a su vida media larga</li> <li>• De un ISRS a un nuevo antidepresivo serotoninérgico, debido al riesgo de un síndrome serotoninérgico (1)(<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
	<p><b>25.7</b></p> <p>(1) Las características del síndrome serotoninérgico incluyen confusión, delirio, temblores (escalofríos), sudoración, cambios en la tensión arterial y mioclonías.</p> <p>Después de varios ciclos de tratamiento, puede ser apropiado derivar a alguien con depresión a un especialista (por ejemplo, alguien con un interés especial en el tratamiento de la depresión o a un servicio especializado). Antes de decidir el próximo paso, debería haberse realizado una evaluación exhaustiva de los factores que influyen en la elección de tratamiento, incluido el riesgo de suicidio y de las enfermedades comórbidas asociadas. Puede ser conveniente volver a introducir los tratamientos anteriores, si éstos fueron dados o seguidos inadecuadamente.</p>
	<p><b>25.8</b> Para una persona cuya depresión no ha respondido a diversas estrategias terapéuticas como la combinación y potenciación de tratamientos, considere el derivar el caso a un médico especialista en el tratamiento de la depresión, o a un servicio especializado. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>

Al utilizar asociaciones de medicamentos (que normalmente sólo debería ser iniciado en atención primaria si se consulta con un psiquiatra):

- Seleccione los medicamentos que se sabe que son seguros cuando se utilizan juntos
- Tenga en cuenta que causan, en general, una mayor carga de efectos secundarios
- Valore conjuntamente con la persona con depresión el fundamento de cualquier combinación y supervise cuidadosamente los efectos adversos
- Estar familiarizado con la evidencia primaria y considere obtener una segunda opinión cuando se utilizan combinaciones inusuales, cuando la evidencia para la estrategia elegida es limitada o el riesgo-beneficio no está claro
- Exponga los argumentos a favor de la combinación elegida. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

Cuando revisamos el tratamiento farmacológico de una persona con depresión cuyos síntomas no han respondido adecuadamente a las intervenciones farmacológicas iniciales:

- Compruebe el cumplimiento y los efectos secundarios, del tratamiento inicial
- Aumente la frecuencia de las citas utilizando un instrumento validado para evaluar el resultado
- Tenga en cuenta que la utilización de un único antidepresivo en lugar de la combinación o potenciación de fármacos generalmente se asocia con una menor carga de efectos secundarios
- Considere mantener el tratamiento farmacológico inicial si éste se ha prescrito inadecuadamente, incluyendo el aumento de la dosis y si ha habido problemas en la adherencia.
- Considere el cambio a otro antidepresivo.
- La evidencia de que exista una ventaja de cambiar a otro antidepresivo sobre la continuación del tratamiento con el antidepresivo en curso no es sólida. Además, tampoco existe evidencia suficientemente sólida sobre a qué antidepresivo cambiar. La elección debería ser guiada, por lo tanto, por los efectos secundarios y las posibles interacciones durante el período de cambio. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

26.2	<p>Al cambiar a otro antidepresivo, tenga en cuenta de que la evidencia de la ventaja relativa del cambio, ya sea dentro de la misma clase o de clases distintas, es débil. considere cambiar a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicialmente a otro ISRS diferente o a un antidepresivo de nueva generación mejor tolerado</li> <li>• Posteriormente, a un antidepresivo de otra clase farmacológica que pueda ser peor tolerado, por ejemplo, venlafaxina, o un ADT. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
26.3	<p>No cambie o empiece con dosulepina porque la evidencia que apoya su relativa tolerabilidad con respecto a otros antidepresivos es superada por el aumento del riesgo cardíaco y la toxicidad en sobredosis. (Advertencia. La utilización de este fármaco es mínima en el ámbito de la Atención Primaria en nuestro país.) <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
26.4	<p>Tenga en cuenta el potencial de interacciones en la determinación de la elección del nuevo fármaco y la naturaleza y duración de la transición al cambiar a otro antidepresivo, que en los de vida media corta puede lograrse normalmente en 1 semana. Tenga especial precución cuando cambie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De fluoxetina a otros antidepresivos, ya que la fluoxetina tiene una vida media larga (aproximadamente 1 semana)</li> <li>• De la fluoxetina o paroxetina a un ADT, ya que ambos fármacos inhiben el metabolismo de los ADT. Será necesario empezar con una dosis inicial menor del ADT, sobre todo si el cambio es desde la fluoxetina debido a su vida media larga</li> <li>• De un ISRS a un nuevo antidepresivo serotoninérgico, debido al riesgo de un síndrome serotoninérgico(1) <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul> <p>(1) Las características del síndrome serotoninérgico incluyen confusión, delirio, temblores (escalofríos), sudoración, cambios en la tensión arterial y mioclonías.</p> <p>Después de varios ciclos de tratamiento, puede ser apropiado derivar a alguien con depresión a un especialista (por ejemplo, alguien con un interés especial en el tratamiento de la depresión o a un servicio especializado). Antes de decidir el próximo paso, debería haberse realizado una evaluación exhaustiva de los factores que influyen en la elección de tratamiento, incluido el riesgo de suicidio y de las enfermedades comórbidas asociadas. Puede ser conveniente volver a introducir los tratamientos anteriores, si éstos fueron dados o seguidos inadecuadamente.</p>

Cuando se prescriba otros fármacos distintos a los ISRS, tenga en cuenta lo siguiente:

- El aumento de la probabilidad de que la persona interrumpa el tratamiento debido a los efectos secundarios con la venlafaxina, la duloxetina y los ADT. (y la necesidad de aumentar la dosis gradualmente)
- Las precauciones específicas, las contraindicaciones y la necesidad de seguimiento de algunos medicamentos. Por ejemplo:
  - La posibilidad de que dosis altas de venlafaxina exacerbén las arritmias cardíacas y la necesidad de vigilar la tensión arterial de la persona
  - La posible exacerbación de la hipertensión con la venlafaxina y duloxetina
  - La posibilidad de hipotensión postural y arritmias con ADT
  - La necesidad de una supervisión hematológica en ancianos con mianserina (1)
- Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) no reversibles, tales como fenelzina, por regla general sólo deberían ser prescritos por el especialista
- No es aconsejable prescribir la Dosulepina. (Advertencia. La utilización de este fármaco es mínima en el ámbito de la Atención Primaria en nuestro país.) (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

(1) Según la ficha técnica no sólo en los ancianos: “En casos raros, Mianserina puede producir una disminución de los glóbulos blancos de la sangre, con disminución de la resistencia del organismo a las infecciones. Si tiene fiebre, dolor de garganta, llagas en la boca u otros signos de infección mientras está tomando Mianserina, debe contactar inmediatamente con su médico y hacerse un análisis de sangre. Estos síntomas aparecen en su mayor parte a las 4-6 semanas de tratamiento y en general son reversibles al finalizar el tratamiento con Mianserina” ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)).

Para las personas con depresión mayor moderada o grave de larga duración que se beneficiarían de apoyo social o profesional complementario, considere:

- Apoyo voluntario de amigos como un complemento a los tratamientos farmacológicos o psicológicos. Befriending debería ser proporcionado por voluntarios capacitados que proporcionan, por lo general, por lo menos un contacto semanal entre 2 y 6 meses.
- Un programa de rehabilitación, si la depresión de una persona se ha traducido en la pérdida de trabajo o el abandono de otras actividades sociales durante un plazo amplio. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

27.2	Informe a las personas con depresión de la existencia de los grupos de autoayuda, grupos de apoyo y otros recursos locales y nacionales. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
28.1	<p>Si bien hay evidencia de que la hierba de San Juan puede ser beneficiosa en la depresión mayor leve o moderada, los profesionales tendrían que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No prescribir o aconsejar su utilización en personas con depresión a causa de la incertidumbre sobre las dosis adecuadas, la persistencia del efecto, la variación en la naturaleza de los preparados y las potenciales interacciones graves con otros medicamentos (incluidos los anticonceptivos orales, anticoagulantes y anticonvulsivantes)</li> <li>• Informar a las personas con depresión de las características diferentes de los preparados disponibles y de las posibles interacciones graves de la hierba de San Juan con otros fármacos. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
29.1	<p>Cuando se trabaja con personas con depresión y sus familias o cuidadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcione información apropiada a su nivel de comprensión sobre la naturaleza de la depresión y la gama de tratamientos disponibles</li> <li>• el lenguaje clínico sin explicaciones adecuadas</li> <li>• Garantice que la información escrita está disponible en el lenguaje apropiado y en el formato más adecuado a las características de la persona. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
29.2	<p>Advierta a la persona con depresión sobre la posibilidad de un aumento de la inquietud, ansiedad y de la ideación suicida en las etapas iniciales del tratamiento; buscando activamente estos síntomas y:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegúrese de que la persona sabe cómo buscar ayuda rápidamente</li> <li>• Revise el tratamiento de la persona si desarrollara inquietud marcada y/o prolongada. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
29.3	<p>Aconseje a una persona con depresión y a sus familiares o cuidadores que estén atentos a los cambios en el estado de ánimo, la negatividad, la desesperanza y que contacten con su médico si esto les preocupa o si aparece ideación suicida. Esto es particularmente importante durante los períodos de alto riesgo, tales como al iniciar o cambiar el tratamiento y en los momentos de mayor estrés personal. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>

	<p>Cuando prescriba antidepresivos, explore las preocupaciones que tiene la persona con depresión con respecto a tomar medicación, explique todas las razones para la prescripción y dé información acerca de tomar antidepresivos, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La demora en la respuesta total del efecto de antidepresivo. (el desarrollo gradual del efecto completo del antidepresivo) La importancia de tomar la medicación tal y como se prescribe y la necesidad de continuar el tratamiento después de la remisión</li> </ul> <p><b>29.4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posibles efectos secundarios</li> <li>• Las posibles interacciones con otros fármacos</li> <li>• El riesgo y la naturaleza de los síntomas de discontinuación con todos los antidepresivos, especialmente con los fármacos con una vida media mas corta (tales como la paroxetina y la venlafaxina) y cómo estos síntomas pueden minimizarse.</li> <li>• El hecho de que los antidepresivos no producen adicción.</li> <li>• Ofrezca información escrita apropiada a las necesidades de la persona. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
<b>29.5</b>	<p>Informe a la persona con depresión que está tomando antidepresivos que los síntomas de discontinuación pueden producirse al suspender, olvidar u, ocasionalmente, reducir la dosis del fármaco. Explique que los síntomas son normalmente leves y autolimitados a una semana aproximadamente pero pueden ser severos, particularmente si se suspende bruscamente el fármaco. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>

29.6	<p>Informe a la persona de que debería buscar el consejo de su médico si experimenta síntomas de discontinuación importantes. Si se producen síntomas de discontinuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haga un seguimiento de los síntomas y tranquilice a la persona si son leves</li> <li>• Considere reintroducir el antidepresivo original en la dosis que es efectiva (u otro antidepresivo con una vida media más larga de la misma clase) si los síntomas son graves y reduzca la dosis gradualmente durante el seguimiento de los mismos. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul> <p>Los síntomas de discontinuación incluyen el aumento de los cambios del estado de ánimo, inquietud, dificultad para dormir, inestabilidad, sudoración, síntomas abdominales y alteración de la sensibilidad.</p>
31.1	<p>Informe a la persona con depresión que está tomando antidepresivos que los síntomas de discontinuación pueden producirse al suspender, olvidar una dosis u, ocasionalmente, reducir la dosis del fármaco. Explique que los síntomas son normalmente leves y autolimitados a una semana aproximadamente pero pueden ser graves, particularmente si se suspende bruscamente el fármaco. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p> <p>Los síntomas de discontinuación incluyen el aumento de los cambios del estado de ánimo, inquietud, dificultad para dormir, inestabilidad, sudoración, síntomas abdominales y alteración de la sensibilidad</p>
31.2	<p>Cuando suspendemos un antidepresivo, reduzca la dosis de forma gradual habitualmente durante un período de 4 semanas, aunque:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunas personas pueden necesitar períodos más largos especialmente con los fármacos con una vida media mas corta (como con la paroxetina y la venlafaxina)</li> <li>• No es necesaria una reducción gradual de la fluoxetina debido a su vida media larga. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>

**31.3**

Informe a la persona de que debería buscar el consejo de su médico si experimenta síntomas de discontinuación importantes. Si se producen síntomas de discontinuación:

- Haga un seguimiento de los síntomas y tranquilice a la persona si son leves.
- Considere reintroducir el antidepresivo original en la dosis que es efectiva (u otro antidepresivo con una vida media más larga de la misma clase) si los síntomas son graves y reduzca la dosis gradualmente durante el seguimiento de los mismos. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**32.1**

Tenga en cuenta el potencial de interacciones en la determinación de la elección del nuevo fármaco , la naturaleza y duración de la transición al cambiar a otro antidepresivo, que en los de vida media corta puede lograrse normalmente en 1 semana. Tenga especial precaución cuando cambie:

- De fluoxetina a otros antidepresivos, ya que la fluoxetina tiene una vida media larga (aproximadamente 1 semana)
- De la fluoxetina o paroxetina a un ADT, ya que ambos fármacos inhiben el metabolismo de los ADT. Será necesario empezar con una dosis inicial menor del ADT, sobre todo si el cambio es desde la fluoxetina debido a su vida media larga
- De un ISRS a un nuevo antidepresivo serotoninérgico, debido al riesgo de un síndrome serotoninérgico(1) (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

(1) Las características del síndrome serotoninérgico incluyen confusión, delirio, temblores (escalofríos), sudoración, cambios en la tensión arterial y mioclonías.

Después de varios ciclos de tratamiento, puede ser apropiado derivar a alguien con depresión a un especialista (por ejemplo, alguien con un interés especial en el tratamiento de la depresión o a un servicio especializado). Antes de decidir el próximo paso, debería haberse realizado una evaluación exhaustiva de los factores que influyen en la elección de tratamiento, incluido el riesgo de suicidio y de las enfermedades comórbidas asociadas. Puede ser conveniente volver a introducir los tratamientos anteriores, si éstos fueron dados o seguidos inadecuadamente.

En el primer contacto de una mujer con los servicios sanitarios tanto en el embarazo como en el puerperio los profesionales sanitarios (incluidas las matronas, obstetras, médicos de atención primaria) tendrían que preguntar acerca de:

33.1

- La existencia de una enfermedad mental grave actual o anterior incluyendo la esquizofrenia, el trastorno bipolar, psicosis puerperal y depresión grave
- Si ha habido tratamientos previos por un psiquiatra / especialista del equipo de salud mental, incluida la atención hospitalaria
- Historia familiar de enfermedad mental perinatal
- Otros factores determinados, tales como malas relaciones con su cónyuge, no se deberían utilizar para la predicción de rutina del desarrollo de un trastorno mental. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

En el primer contacto de una mujer con atención primaria, en las consultas programadas y durante el puerperio (generalmente a las 4 a 6 semanas y a los 3 a 4 meses) los profesionales sanitarios (incluidas las matronas, obstetras y médicos de atención primaria) tendrían que hacer dos preguntas para identificar una posible depresión:

33.2

- “Durante el último mes ¿se ha sentido a menudo preocupada por sentirse bajo de ánimo, triste o desanimada?”
- Durante el último mes, ¿se ha sentido preocupada por haber perdido interés y satisfacción en hacer cosas?

Una tercera pregunta se **DEBERÍA** considerar si la mujer responde "sí" a cualquiera de las preguntas iniciales:

- ¿Cree usted que necesita ayuda y le gustaría que le ayudaran? (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

33.3	<p>Los profesionales sanitarios pueden considerar el uso de escalas de medidas auto-administradas tales como la Escala de Depresión Posparto de Edimburgo (EDPE), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) o del paciente Health Questionnaire-9 (PHQ-9) como parte de una evaluación posterior o para el seguimiento sistemático de los resultados. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
33.4	<p>Si una mujer responde “sí” a cualquiera de las preguntas de identificación de la depresión, el médico tendría que revisar el estado mental de la persona, la funcionalidad asociada y las dificultades interpersonales y sociales. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
33.5	<p>Los profesionales sanitarios tendrían que trabajar para desarrollar una relación de confianza con la mujer cuando proceda y sea aceptable para ella, su pareja , miembros de la familia y cuidadores. En particular, tendrían que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorar las ideas de la mujer, las preocupaciones y expectativas y además comprobar regularmente su comprensión de estas cuestiones</li> <li>• Valorar el nivel de implicación de la pareja de la mujer, miembros de la familia y cuidadores y su potencial papel en el apoyo a la mujer</li> <li>• Ser sensibles a las cuestiones de estigma y vergüenza en relación a la enfermedad mental. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
33.6	<p>Antes de tomar las decisiones sobre el tratamiento, los profesionales sanitarios tendrían que valorar con la mujer los riesgos absolutos y relativos de tratar y no tratar la depresión durante el embarazo y el período posparto. Ellos tendrían que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconocer la incertidumbre en torno a los riesgos</li> <li>• Explicar el riesgo de malformaciones fetales en mujeres embarazadas sin trastorno mental</li> <li>• Describir los riesgos utilizando las frecuencias naturales en lugar de porcentajes (por ejemplo, si tiene dos alternativas: una implica un riesgo 1 de cada 100 y la otra 25 de cada 100, utilice esta comparación que tiene denominadores comunes en lugar de 1 de cada 100 y 1 de cada 4.)</li> <li>• Si es posible, utilizar ayudas de decisión en una variedad de formatos verbales y visuales que se centren en una visión individualizada de los riesgos</li> <li>• Proporcionar material escrito para explicar los riesgos (de preferencia individual). <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>

33.7	<p>La evidencia actual no apoya recomendar intervenciones para las mujeres con factores de riesgo psicosociales específicos dado que los datos disponibles, tanto los de eficacia como los derivados del modelo de economía de la salud, son limitados. Sin embargo, en aquellas mujeres con síntomas de depresión mayor puede merecer la pena intervenir en estos casos ya que hay un efecto importante del tratamiento sobre ellas. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
33.8	<p>Para las mujeres embarazadas que tienen síntomas de depresión y / o ansiedad que no cumplen los criterios diagnósticos, pero interfieren significativamente en su funcionamiento personal y social, los profesionales sanitarios tendrían que tener en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para las mujeres que han tenido un episodio previo de depresión o ansiedad, ofrecer un tratamiento psicológico breve individual (de cuatro a seis sesiones), como la TIP o la TCC</li> <li>• Para las mujeres que no han tenido un episodio previo de depresión o ansiedad, ofrecer apoyo social durante el embarazo y el puerperio, tal apoyo puede consistir en sesiones individuales informales y periódicas o apoyo basado en grupo. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
33.9	<p>A las mujeres que han sufrido un parto traumático, los profesionales sanitarios tendrían que apoyar a aquellas que deseen hablar de su experiencia, animarles a que hagan uso de sistemas de apoyo natural disponible (de la familia y amigos) y tener en cuenta el efecto del nacimiento en su pareja. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
33.10	<p>Las Intervenciones psicosociales (por ejemplo, el grupo de psicoeducación) diseñadas específicamente para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno de salud mental durante el embarazo o el puerperio no tendrían que incluirse en la atención prenatal y posnatal de rutina. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
33.11	<p>Las mujeres que requieren tratamiento psicológico tendrían que ser vistas normalmente en un plazo de un mes tras la evaluación inicial, y no más de tres meses después. Esto es debido a que hay una preferencia por la derivación a terapias psicológicas durante el embarazo y el período posparto derivada del cambio en la relación entre riesgos y beneficios de los psicofármacos en esta situación. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>

<b>33.12</b>	<p>Si una mujer que toma paroxetina está planificando un embarazo o tiene un embarazo no planificado, el médico tendría que advertirle que deje de tomar el medicamento. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
<b>33.13</b>	<p>Al escoger un antidepresivo para las mujeres embarazadas o lactantes, los médicos tendrían que (si bien teniendo en cuenta que la seguridad de estos fármacos, no es bien conocida) tener en cuenta que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina, imipramina y nortriptilina, tienen menores riesgos conocidos durante el embarazo que otros antidepresivos</li> <li>• La mayoría de los antidepresivos tricíclicos tienen un índice más alto de toxicidad fatal que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)</li> <li>• Fluoxetina es el ISRS con menor riesgo conocido durante el embarazo</li> <li>• Imipramina, nortriptilina y sertralina están presentes en la leche materna en niveles relativamente bajos</li> <li>• Citalopram y fluoxetina están presentes en la leche materna en niveles relativamente altos</li> <li>• Los ISRS tomados después de la 20<sup>a</sup> semana de gestación pueden estar asociados con un mayor riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido</li> <li>• La paroxetina tomada en el primer trimestre puede estar asociada con defectos cardíacos en el feto</li> <li>• Venlafaxina puede estar asociada con un mayor riesgo de hipertensión arterial en dosis altas, es de mayor toxicidad en sobredosis que los ISRS y que algunos antidepresivos tricíclicos y a un aumento de la dificultad en la retirada</li> <li>• Todos los antidepresivos tienen el riesgo de retirada o de toxicidad en los recién nacidos; en la mayoría de los casos los efectos son leves y autolimitados. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>
<b>33.14</b>	<p>Las benzodiazepinas no tendrían que ser prescritas rutinariamente para las mujeres embarazadas, excepto para el tratamiento a corto plazo de la ansiedad y la agitación extrema. Esto es debido a los riesgos para el feto (por ejemplo, hendidura del paladar) y el recién nacido (por ejemplo, el síndrome del bebé hipotónico). considere la posibilidad de retirar las benzodiazepinas gradualmente en las mujeres que están embarazadas. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>

**33.15** A las mujeres embarazadas con un trastorno mental que tienen problemas de sueño se les tendrían que inicialmente dar consejos generales sobre la higiene del sueño (incluyendo rutinas de la hora de acostarse, evitar la cafeína y la reducción de la actividad antes de dormir). Para mujeres con problemas graves y crónicos pueden considerarse dosis bajas de clorpromazina o de amitriptilina. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**33.16** Al valorar las opciones de tratamiento con una mujer con una depresión que está planeando un embarazo, está embarazada o durante la lactancia se tendría que abordar :

- El riesgo de recaída o empeoramiento de los síntomas y la capacidad de la mujer para hacer frente a los síntomas sin tratar o subumbrales
- Gravedad de los episodios anteriores, la respuesta al tratamiento y preferencia de la mujer
- La posibilidad de que la supresión de un fármaco con riesgo teratogénico conocido después de confirmarse el embarazo puede que no elimine el riesgo de malformaciones
- Los riesgos derivados de la suspensión del medicamento bruscamente
- La necesidad de tratamiento inmediato debido al impacto potencial del trastorno mental sin tratar en el feto o bebé
- El aumento del riesgo de los daños asociados con los tratamientos con fármacos durante el embarazo y el período posparto, incluyendo el riesgo de sobredosis
- Opciones de tratamiento que permitan a la mujer amamantar si ella lo desea, en lugar de recomendar que no lo haga. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

	<p>Cuando se prescriba un fármaco para una mujer con un trastorno mental que está planificando un embarazo, está embarazada o durante la lactancia, los médicos tendrían que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elegir fármacos con los perfiles de riesgo más bajo para la madre y el feto o bebé</li> <li>• Comenzar con la menor dosis eficaz, y aumentarla lentamente, lo cual es particularmente importante en aquellos en el que el riesgo puede estar relacionado con la dosis</li> <li>• El uso de monoterapia con preferencia a la combinación de tratamiento</li> <li>• considerar precauciones adicionales para los lactantes de bajo peso al nacer, prematuros, o enfermos. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
<b>33.17</b>	<p>Cuando se interrumpe un medicamento en una mujer con una depresión que está planificando un embarazo, está embarazada o amamantando, tenga en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las recomendaciones en estos casos para los adultos (ver área 31)</li> <li>• Los riesgos para el feto o el bebé durante el tiempo de la retirada</li> <li>• Los riesgos de no tratar la depresión. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
<b>33.18</b>	<p>Los profesionales sanitarios tendrían que hablar de la anticoncepción y los riesgos del embarazo (incluyendo la recaída, el riesgo para el feto y los riesgos asociados con la suspensión o cambio de medicación) con todas las mujeres en edad fértil que tienen un trastorno depresivo y / o que estén tomando medicación psicotrópica. Estas mujeres tendrían que ser alentadas a tratar los planes de embarazo con su médico. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
<b>33.19</b>	<p>Si una mujer que está en tratamiento por una depresión mayor leve, está tomando un antidepresivo, el medicamento tendría que retirarse gradualmente y considerar su control. Si fuera necesaria una intervención tendría que considerarse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abordaje por autoayuda (autoayuda dirigida, Terapia cognitivo conductual por ordenador (TCCO), ejercicio físico o</li> <li>• Tratamientos psicológicos breves (incluyendo el counselling, TCC o TIP). (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>

33.21	<p>Si una mujer está tomando un antidepresivo y su último episodio depresivo fue moderado, tendrían que ser valoradas las siguientes opciones con la mujer, teniendo en cuenta la respuesta anterior al tratamiento, su preferencia, y el riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El cambio a terapia psicológica ( TCC o TIP)</li> <li>• Cambio a un antidepresivo con menor riesgo (salvo que ya esté tomando uno de bajo riesgo). (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
33.22	<p>Si una mujer está tomando un antidepresivo y su última presentación fue un episodio depresivo grave, tendrían que ser valoradas las siguientes opciones con la mujer, teniendo en cuenta la respuesta anterior al tratamiento, su preferencia, y el riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La combinación de tratamiento farmacológico con el tratamiento psicológico, pero cambiando a un antidepresivo con menor riesgo</li> <li>• El cambio a tratamiento psicológico (TCC o TIP). (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
33.23	<p>Para una mujer que desarrolla una depresión mayor leve o moderada durante el embarazo o en el periodo posparto, tendría que considerarse lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrategias de autoayuda (auto-ayuda dirigida, terapia cognitiva conductual por ordenador o ejercicio)</li> <li>• Counselling no directivo en su hogar</li> <li>• TCC breve o TIP (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
33.24	<p>Los fármacos antidepresivos tendrían que ser considerados para las mujeres <b>con depresión mayor leve</b> durante el embarazo o en el periodo posparto si tienen un <b>historial de depresión mayor grave</b> y rehusan o sus síntomas no responden a los tratamientos psicológicos. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
33.25	<p>Para una mujer con un episodio depresivo mayor moderado y una historia de depresión, o con un episodio depresivo mayor grave durante el embarazo o en el periodo posparto tendría que considerarse lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento psicológico estructurado específicamente para la depresión (TCC o TiP)</li> <li>• Tratamiento con antidepresivos si la mujer ha expresado su preferencia por ellos</li> <li>• Tratamiento combinado, si no hay respuesta o esta es limitada al tratamiento psicológico o de fármacos por sí solos, siempre que la mujer entienda los riesgos asociados a la medicación antidepresiva. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>

34.1	<p>Una persona con depresión que comienza el tratamiento con antidepresivos que se considera que presenta un mayor riesgo de suicidio o es menor de 30 años (debido a la prevalencia potencialmente mayor de pensamientos suicidas en las primeras etapas del tratamiento con antidepresivos para este grupo) normalmente tendría que ser vista a la semana y con frecuencia posteriormente según proceda hasta que el riesgo ya no se considere clínicamente significativo. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
34.2	<p>Si una persona con depresión se evalúa que tiene riesgo de suicidio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenga en cuenta la toxicidad en caso de sobredosis si se le prescribe un antidepresivo o si la persona está tomando otra medicación; en caso necesario, limite la cantidad de fármaco (s) disponible(s)</li> <li>• Considere aumentar el nivel de apoyo con contactos más frecuentes personales o telefónicos</li> <li>• Considere la derivación a un especialista de salud mental. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
34.3	<p>Advierta a la persona con depresión sobre la posibilidad de un aumento de la inquietud, ansiedad y de la ideación suicida en las etapas iniciales del tratamiento; buscando activamente estos síntomas y:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegúrese de que la persona sabe cómo buscar ayuda rápidamente</li> <li>• Revise el tratamiento de la persona si desarrollara inquietud marcada y/o prolongada. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
34.4	<p>Desde el punto de vista de la toxicidad en caso de sobredosis, tenga en cuenta que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En comparación con otros antidepresivos igual de eficaces recomendados habitualmente en la atención primaria, la venlafaxina está asociada con un mayor riesgo de muerte por sobredosis,</li> <li>• Los antidepresivos tricíclicos (ADT), a excepción de Lofepramina, están asociados con mayor riesgo en caso de sobredosis. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
35.1	<p>Al prescribir antidepresivos para las personas mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescriba una dosis adecuada para la edad, teniendo en cuenta la salud física general y el efecto de la medicación concomitante sobre la farmacocinética y la farmacodinamia</li> <li>• Vigile cuidadosamente los efectos secundarios. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>

35.2	Al inicio del diagnóstico de demencia y posteriormente a intervalos regulares, tendría que tenerse en cuenta otras comorbilidades médicas y psiquiátricas como depresión y psicosis, para asegurar un adecuado manejo de las patologías coexistentes. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
35.3	En el seguimiento de un paciente con demencia se tendría que incluir el control de la depresión y/o ansiedad. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
35.4	Para las personas con demencia que tienen depresión y/o ansiedad, la terapia cognitivo conductual, que requiere la participación activa de sus cuidadores, puede ser considerada como parte del tratamiento. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
35.5	Una gama de intervenciones, como la terapia de reminiscencia, estimulación multisensorial, la terapia asistida por animales y el ejercicio, tendrían que estar disponibles para las personas con demencia que tienen depresión y / o ansiedad. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
36.1	<p>Si una persona con depresión desarrolla efectos adversos al comienzo del tratamiento antidepresivo, proporcione información adecuada y considere una de las siguientes estrategias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realice un seguimiento estrecho de los síntomas si los efectos secundarios son leves y aceptables para la persona o</li> <li>• Suspenda el antidepresivo o cambie a un antidepresivo diferente si la persona lo prefiere o</li> <li>• Valore conjuntamente un tratamiento a corto plazo concomitante con una benzodiacepina si la ansiedad, la inquietud grave y / o el insomnio son problemáticos (excepto en personas con síntomas crónicos de la ansiedad), en estos casos no debería habitualmente prolongarse su uso durante más de 2 semanas a fin de evitar el desarrollo de la dependencia. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></li> </ul>

**36.2**

Cuando se prescriba otros fármacos distintos a los ISRS, tenga en cuenta lo siguiente:

- El aumento de la probabilidad de que la persona interrumpa el tratamiento debido a los efectos secundarios con la venlafaxina, la duloxetina y los ADT. (y la necesidad de aumentar la dosis gradualmente)
- Las precauciones específicas, las contraindicaciones y la necesidad de seguimiento de algunos fármacos. Por ejemplo:
- La posibilidad de que dosis altas de venlafaxina exacerben las arritmias cardíacas y la necesidad de vigilar la tensión arterial de la persona
- La posible exacerbación de la hipertensión con la venlafaxina y duloxetina
- La posibilidad de hipotensión postural y arritmias con ADT
- La necesidad de una supervisión hematológica en ancianos con mianserina (1)
- Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) no reversibles, tales como fenelzina, por regla general sólo tendrían que ser prescritos por el especialista
- No es aconsejable prescribir la Dosulepina. (Advertencia. La utilización de este fármaco es mínima en el ámbito de la Atención Primaria en nuestro país.) (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

(1) Según la ficha técnica no sólo en los ancianos: "En casos raros, Mianserina puede producir una disminución de los glóbulos blancos de la sangre, con disminución de la resistencia del organismo a las infecciones. Si tiene fiebre, dolor de garganta, llagas en la boca u otros signos de infección mientras está tomando Mianserina, debe contactar inmediatamente con su médico y hacerse un análisis de sangre. Estos síntomas aparecen en su mayor parte a las 4-6 semanas de tratamiento y en general son reversibles al finalizar el tratamiento con Mianserina" ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)).

**37.1**

Cuando prescriba un antidepresivo, tenga en cuenta las interacciones medicamentosas y:

- Solicite el asesoramiento de especialistas si hay incertidumbre
- Si es necesario, derive al paciente a servicios especializados de salud mental para la continuación de la prescripción. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**37.2**

**PRESCRIBA** un ISRS en forma genérica, salvo que existan interacciones con otros medicamentos, considere el uso de citalopram o sertralina, ya que tienen menos propensión a las interacciones. (**RECOMENDACIÓN FUERTE**).

<p><b>37.3</b></p>	<p>Al prescribir antidepresivos, tenga en cuenta que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se aconseja prescribir la dosulepina. (Advertencia. La utilización de este fármaco es mínima en el ámbito de la Atención Primaria en nuestro país.)</li> <li>• Los inhibidores irreversibles de monoamino oxidasa (IMAO, por ejemplo, fenelzina), los antidepresivos combinados y la combinación de litio y antidepresivos normalmente sólo tendrían que ser prescritos por el especialista en salud mental (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</li> </ul>
<p><b>37.4</b></p>	<p>No ofrezca normalmente ISRS a los pacientes que tomaban antiinflamatorios no esteroideos (AINE), debido al riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal. Considere la posibilidad de ofrecer un antidepresivo con una menor propensión a ello, o con diferentes interacciones, como mianserina, mirtazapina, moclobemida, reboxetina o trazodona.* (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
<p><b>37.5</b></p>	<p>Si no hay una alternativa antidepresiva adecuada, los ISRS se pueden prescribir al mismo tiempo que los AINE, si también se ofrecen fármacos gastroprotectores (por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones) (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
<p><b>37.6</b></p>	<p>No ofrezca ,habitualmente, los ISRS a pacientes que toman warfarina o heparina, debido a su efecto anti-plaquetario. (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
<p><b>37.7</b></p>	<p>Utilice con precaución los ISRS en pacientes que toman aspirina. Cuando la aspirina se usa como agente único, considere alternativas que pueden ser más seguras, tales como la trazodona, mianserina o reboxetina.* (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
<p><b>37.8</b></p>	<p>Si no hay una alternativa antidepresiva adecuada, los ISRS se pueden prescribir al mismo tiempo que la aspirina si se ofrece medicación gastroprotectora (por ej. inhibidores de la bomba de protones) (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
<p><b>37.9</b></p>	<p>Considere ofrecer mirtazapina a pacientes tratados con heparina, aspirina o warfarina (pero tenga en cuenta que cuando se toma con la warfarina, la relación normalizada internacional [INR] puede aumentar ligeramente).* (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>
<p><b>37.10</b></p>	<p>No ofrezca ISRS a los pacientes que recibieron fármacos “triptanos” para la migraña. Ofrezca una alternativa más segura como la mirtazapina, trazodona, mianserina o reboxetina.* (<b>RECOMENDACIÓN DÉBIL</b>)</p>

37.11	No ofrezca normalmente los ISRS, al mismo tiempo que la inhibidores de la monoamino-oxidasa B (MAO-B), tales como la selegilina y la rasagilina. Ofrezca una alternativa más segura como la mirtazapina, trazodona, mianserina o reboxetina.* <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
37.12	No ofrezca normalmente fluvoxamina a los pacientes que tomaban teofilina, clorazapina, metadona o tizamidine. Ofrezca una alternativa más segura como sertralina o citalopram.* <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>
37.13	Ofrezca sertralina como antidepresivo de elección para los pacientes que toman flecainida o propafenona, aunque mirtazapina y moclobemida también pueden ser utilizados.* <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>  *Nota: el GDG considera una buena práctica valorar el riesgo-beneficio de complicaciones, toxicidad y efectos secundarios de las alternativas disponibles y de las características individuales del paciente que presente estos riesgos y adaptar la decisión final en función de esta valoración
37.14	No ofrezca fluoxetina o paroxetina a pacientes tratados con atomoxetina. Ofrezca un ISRS distinto. <b>(RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b>

## OBJETIVOS DE LA GUÍA

Esta Guía está diseñada de forma global con el propósito de ayudar en la toma de decisiones para el manejo del paciente adulto con depresión en el entorno de Atención Primaria, específicamente en:

- La detección y tratamiento del primer episodio depresivo leve-moderado, menor y menor persistente incluyendo la distimia
- La organización de la atención de forma integral y continua entre Atención Primaria y especializada, incluido el seguimiento y criterios de derivación del paciente en el episodio depresivo grave.
- El establecimiento y monitorización del tratamiento.
- El establecimiento del pronóstico.
- El manejo de la persona con depresión en situaciones específicas (embarazo, enfermedades crónicas y en mayores)
- Proporcionar recursos y material de apoyo para el manejo clínico de la depresión en Atención Primaria.
- La implementación en la práctica de recomendaciones que promuevan la mejora de la competencia profesional en el manejo de la depresión.
- No se incluyen en la guía recomendaciones para el manejo de episodios depresivos en niños o adolescentes ni el manejo clínico del episodio depresivo grave.

## DESTINATARIOS DE LA GUÍA

Esta guía está diseñada para el uso por médicos de familia y psiquiatras, aunque puede resultar útil en muchos aspectos para psicólogos, enfermeras de familia, enfermeras de Salud Mental, trabajadores sociales y médicos de otras especialidades que ocasionalmente tengan contacto con pacientes depresivos.

## METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN

Esta guía ha sido elaborada a partir de la adaptación de otras guías existentes para el manejo de la depresión en atención primaria. Para ello, se han seguido las pautas del grupo ADAPTE para la adaptación de guías de práctica clínica. Este grupo considera la adaptación de GPCs como un abordaje sistemático para discernir el uso y/o modificación de una GPC producida en un entorno cultural y organizativo distinto. La adaptación constituye una alternativa al desarrollo de GPCs “de novo” mediante la contextualización de una GPC en un entorno distinto del que fue concebida (Fervers, 2006). La producción de GPCs conlleva un número considerable de esfuerzos y recursos que, con estrategias metodológicas oportunas, puede ser aprovechado en distintos entornos, sin la necesidad de generar GPCs redundantes en función de las necesidades de cada servicio de salud, cada contexto clínico o cada grupo profesional.

Esta metodología conlleva las fases expuestas en la Tabla 1:

<b>PRE PA- RA CIÓ N</b>	Preparación del marco de trabajo para la estrategia ADAPTE (constitución del equipo, selección del tema de la GPC, valoración de la adaptabilidad, identificación y planificación de recursos)
<b>AD AP- TA- CIÓ N</b>	Definición de las preguntas sobre salud (ámbito, propósito y escenarios clínicos de incertidumbre)
	Búsqueda y selección de GPCs
	Evaluación de las GPCs
	Decisión sobre las recomendaciones
	Elaboración de un borrador inicial
<b>FI- NAL</b>	Revisión externa
	Planificación de las actualizaciones
	Producción final de la GPC

**Tabla I: Fases de la metodología ADAPTE**

## 1. Definición de escenarios clínicos que se incluirían en la Guía.

Para esta fase, a partir de un grupo de trabajo sobre uso racional de antidepresivos en Atención Primaria, se elaboró un listado inicial de escenarios clínicos que, posteriormente, fue sometido a valoración mediante encuesta por parte de médicos de familia ajenos al grupo. La encuesta (Anexo 1) fue distribuida entre médicos que ejercían en la práctica clínica y con perfiles derivados de combinar su pertenencia a centros de salud en los que hubiese un modelo de consultoría con un psiquiatra, con su formación previa en el manejo de la depresión. De este modo, se generaba un espectro de médicos que iba desde los que no tenían ejercicio en centros con consultoría de Salud Mental, ni una formación avanzada en depresión, hasta médicos que sí reunían ambos requisitos. En el cuestionario, se les introdujeron preguntas de control para que se posicionaran sobre la relevancia que tenían en su práctica clínica diversos campos, entre los que figuraba la depresión.

En total, respondieron 66 médicos con el perfil mostrado en la Tabla 2:

	n	%
Sexo		
Hombre	41	62,1
Mujer	25	37,9
Edad		
26 - 34	7	10,6
35 - 43	9	13,6
44 - 52	18	27,3
53+	30	45,5
Años de ejercicio		
3 - 10	9	13,6
11 - 18	11	16,7
19 - 26	18	27,3
27+	27	40,9
Formación previa en manejo de la depresión		
No	19	28,8
Sí	47	71,2

**Tabla II: Perfil de médicos que respondieron a la encuesta sobre áreas de incertidumbre**

El grado de consenso en torno a la idoneidad de las áreas de incertidumbre fue muy elevado, sin que se detectasen diferencias significativas entre médicos que tenían una formación sólida en el manejo de la depresión y los que no, a excepción del manejo de la depresión en el embarazo y en ancianos:

	FORMACIÓN AVANZADA EN DEPRESIÓN	Media (IC 95%)		Media (IC 95%)		Mediana		p
		Inf	Sup	Inf	Sup	Sin	Con	
¿Cómo se define la depresión?	4,21	3,80	4,62	4,17	3,95	4,39	4,00	4,00 ,711
¿Qué frecuencia tiene la depresión?	3,84	3,55	4,13	3,80	3,56	4,04	4,00	4,00 ,922
¿Tengo que cribar entre la población que frequenta mi consulta?	3,74	3,35	4,13	3,87	3,63	4,11	4,00	4,00 ,422
¿Quién tiene más riesgo para padecer depresión?	3,79	3,49	4,09	4,11	3,94	4,28	4,00	4,00 ,052
¿Cómo se hace el cribado?	4,11	3,75	4,46	4,04	3,80	4,29	4,00	4,00 ,876
¿Cómo diagnosticar la depresión?	4,53	4,23	4,82	4,60	4,45	4,74	5,00	5,00 ,779
¿Cómo valorar su gravedad?	4,42	4,13	4,71	4,63	4,47	4,79	4,00	5,00 ,173
¿Qué otras causas de depresión debemos tener en cuenta en el diagnóstico diferencial?	4,11	3,79	4,42	4,20	4,01	4,38	4,00	4,00 ,611
¿Cuál es el pronóstico?	3,95	3,65	4,25	4,04	3,84	4,25	4,00	4,00 ,517
¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes?	4,00	3,64	4,36	4,19	4,03	4,35	4,00	4,00 ,300
¿Qué se entiende por recuperación?	4,21	3,91	4,51	4,09	3,89	4,28	4,00	4,00 ,482
¿Qué factores predicen la recuperación?	4,16	3,83	4,49	4,15	3,96	4,34	4,00	4,00 ,948
¿Cómo de incapacitante es la depresión?	3,84	3,47	4,21	4,00	3,79	4,21	4,00	4,00 ,306
¿Cómo es el modelo de atención por pasos de la depresión?	4,37	4,08	4,66	4,60	4,43	4,77	4,00	5,00 ,123
¿Cómo confirmo el diagnóstico?	4,32	3,99	4,64	4,26	4,06	4,46	4,00	4,00 ,775
¿A qué pacientes con depresión debería derivar a salud mental?	4,47	4,14	4,81	4,53	4,35	4,71	5,00	5,00 ,813
¿Cuál es el objetivo terapéutico del tratamiento de la depresión?	4,39	4,09	4,69	4,39	4,22	4,56	4,00	4,00 ,987
¿Cómo tratar un episodio depresivo leve?	4,21	3,87	4,55	4,49	4,32	4,66	4,00	5,00 ,137
¿Cómo tratar la depresión moderada y grave?	4,16	3,83	4,49	4,49	4,33	4,65	4,00	5,00 ,067
¿Cómo tratar la depresión asociada a otros desórdenes psicológicos?	4,11	3,79	4,42	4,15	3,93	4,37	4,00	4,00 ,657
¿Cómo tratar el duelo por el fallecimiento de un ser querido?	4,21	3,83	4,59	4,49	4,31	4,67	4,00	5,00 ,183
¿Qué tratamientos psicológicos están recomendados en los diferentes niveles de gravedad de la depresión?	4,21	3,87	4,55	4,28	4,09	4,47	4,00	4,00 ,754
¿Qué antidepresivos debo utilizar de primera elección?	4,53	4,23	4,82	4,66	4,51	4,81	5,00	5,00 ,404
¿Qué debo tener en cuenta para seleccionar el antidepresivo de elección?	4,47	4,14	4,81	4,64	4,50	4,78	5,00	5,00 ,467
¿Cuándo debo revisar a un paciente con depresión que le he prescrito medicación antidepresiva?	4,16	3,87	4,45	4,26	4,10	4,41	4,00	4,00 ,559
¿Cuál es la duración del tratamiento antidepresivo?	4,26	3,91	4,62	4,45	4,29	4,61	4,00	4,00 ,399
¿Qué hacer si no hay respuesta al tratamiento de elección o si dicha respuesta es insuficiente?	4,37	4,04	4,70	4,57	4,43	4,72	4,00	5,00 ,291
¿Qué antidepresivos debo utilizar como 2º elección?	4,37	4,04	4,70	4,41	4,25	4,57	4,00	4,00 ,948
¿Cuál es la utilidad de la autoayuda y de los grupos de apoyo?	3,89	3,58	4,21	4,09	3,89	4,28	4,00	4,00 ,228
¿Qué recomendar si el paciente solicita terapia con plantas medicinales?	3,58	3,14	4,01	3,43	3,14	3,71	4,00	3,00 ,566
¿Qué consejos dar al paciente cuando se le prescribe un tratamiento con antidepresivos?	4,00	3,68	4,32	4,30	4,14	4,46	4,00	4,00 ,086
¿Qué dosis de antidepresivos utilizar?	4,37	4,04	4,70	4,57	4,42	4,73	4,00	5,00 ,267
¿Cómo aumentar las dosis?	4,32	3,99	4,64	4,55	4,39	4,71	4,00	5,00 ,182
¿Qué seguimiento debo realizar a un paciente que toma antidepresivos?	4,11	3,75	4,46	4,36	4,17	4,55	4,00	4,00 ,188
¿Cómo interrumpir el tratamiento con un antidepresivo?	4,21	3,91	4,51	4,53	4,37	4,69	4,00	5,00 ,054
¿Cómo cambiar de un tratamiento antidepresivo a otro?	4,42	4,09	4,75	4,64	4,50	4,78	5,00	5,00 ,267
¿Cómo utilizar los antidepresivos en situaciones especiales? (Embarazo y lactancia. Depresión postparto)	4,26	3,95	4,58	4,60	4,44	4,75	4,00	5,00 ,047
¿Pueden los antidepresivos aumentar el riesgo de suicidio?	4,16	3,76	4,56	4,32	4,11	4,53	4,00	4,00 ,474
¿Cómo tratar la depresión en los ancianos?	4,16	3,79	4,53	4,64	4,48	4,79	4,00	5,00 ,012
¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes de los antidepresivos?	4,26	3,91	4,62	4,47	4,28	4,66	4,00	5,00 ,267

**Tabla III. Respuesta de los médicos a la encuesta sobre áreas de incertidumbre**

## 2. Búsqueda de las Guías

Se realizaron búsquedas a través de distintas bases de datos y fuentes que incluyeron: National Guidelines Clearinghouse, CMA InfoBASE, NICE, SIGN, GIN, New Zealand Guidelines Group, Institute for Clinical Improvement, NHS National Library of Guidelines, TRIP Database y Guiasalud.

Para la búsqueda de estudios originales y revisiones sistemáticas sobre aquellas áreas no cubiertas por las Guías o sobre aspectos específicos del contexto español, se tomaron PubMed, EMBASE, CINHAL, Cochrane PLUS, Índice Médico Español, Psychinfo.

### 3. Valoración del contenido clínico de las Guías encontradas

El grupo director de la guía realizó una primera valoración sobre la pertinencia o no de las GPCs encontradas de acuerdo con los objetivos que se perseguían. En total, 8 GPCs fueron examinadas en esta fase.

### 4. Evaluación de la calidad de las GPCs

Tras la fase anterior, un total de 5 GPCs fueron seleccionadas para su evaluación con el instrumento AGREE. La puntuación se adjunta en el Anexo 2. La GPC del NICE fue la que obtuvo mejor calificación en cada uno de los 6 apartados del instrumento AGREE y se decidió que constituiría la referencia principal y el resto actuaría como complemento en aquellos aspectos en los que la del NICE no ofreciese cobertura suficiente.

- Institute for Clinical Systems Improvement, ISCI (2010). *Health Care Guideline: Major Depression in Adults in Primary Care*. 11th ed. Bloomington, MN: ICSI.
- Anderson, I.M., Ferrier, I.N., Baldwin, R.C., Cowen, P.J., Howard, L., Lewis, G., Matthews, K., McAllister-Williams, R.H., Peveler, R.C., Scott, J., Tylee, A. (2008). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 22 (4), 343-96.
- National Institute for Clinical Excellence, NICE. (2010). *Depression: management of depression in primary and secondary care - NICE guidance*. London, UK: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists. National Institute for Clinical Excellence, NICE.
- New Zealand Guidelines Group, NZGG. (2008). *Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care*. Wellington, NZ: New Zealand Guidelines Group.
- Qaseem, A., Snow, V., Denberg, T.D., Forciea, M.A., Owens, D.K., for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. (2008). Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice

Guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 149, 725-733.

Adicionalmente, se seleccionaron algunas secciones de GPCs del NICE que incluían recomendaciones sobre depresión en situaciones específicas:

- NICE Guideline 91. (2009). *Depression in adults with a chronic physical health problem. Treatment and management*. Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health. United Kingdom. National Institute for Clinical Excellence, NICE.
- National Collaborating Centre for Mental Health. (2007). *Antenatal and postnatal mental health. The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance*. The British Psychological Society and the The Royal College of Psychiatrists. National Institute for Clinical Excellence, NICE. United Kingdom.
- NICE Guideline 42. (2006). *Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care*. National Institute for Clinical Excellence, NICE. United Kingdom.

Igualmente, se consultó la Guía sobre tratamiento no farmacológico de la depresión del SIGN para los contenidos exclusivamente referidos al uso de terapias alternativas:

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2010). *Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

## 5. Decisión y adaptación de las recomendaciones

El grado de adaptación podía implicar tres situaciones distintas:

- ADOPCIÓN de la recomendación sin modificaciones, en la medida en que era clara, aplicable al contexto de práctica clínica español en Atención Primaria.
- ADAPTACIÓN de la recomendación por 3 razones:
  - El contexto de práctica clínica español era sustancialmente distinto a la hora de operativizar la recomendación.
  - Había contradicciones entre las GPCs evaluadas
  - No había respuesta en las GPCs al escenario clínico y se realizaba una búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios originales recientes capaces de responder al mismo.
- RECHAZO: por la imposibilidad de aplicarla y/o adaptarla al contexto clínico de nuestro medio.

Este proceso se desarrolló mediante la revisión escenario a escenario por un grupo de 12 expertos a lo largo de 2 reuniones presenciales, más una ronda de votación de consenso mediante técnica Delphi (panel 1). El perfil de los panelistas se describe en las páginas 23 y 24.

Además, se generaron preguntas de búsqueda “de novo” en lo referente a los datos de frecuencia de la depresión para incluir datos contextualizados en nuestro medio, cribado de depresión en Atención Primaria, manejo del duelo, grupos de autoayuda y TICs, seguridad de la fluoxetina en el embarazo, conceptualización del episodio depresivo leve, cambio de antidepresivo, utilización de amisulpiride en la distimia, uso de agomelatina y bupropion en la depresión. Estas búsquedas se efectuaron con el fin de profundizar o actualizar aquellos aspectos que en la guía NICE quedaban confusos en la descripción de los resultados de investigación. De todos modos, ninguna de estas búsquedas modificó las recomendaciones finales que incluía la NICE.

En este proceso de revisión de expertos se fundieron dos escenarios de incertidumbre (14 y 30) a lo largo del resto quedando en 35. Posteriormente, como consecuencia de la publicación del manejo de la depresión en situaciones específicas se añadieron tres escenarios adicionales (8, 16 y 37).

## 6. Revisión externa

Finalmente, la GPC, fue remitida a dos paneles de revisores externos, distintos al que participó en la elaboración y en la revisión de recomendaciones, para someterla a crítica. Ambos paneles estaban compuestos por profesionales de Medicina de Familia y la Psiquiatría (página 13); en el primer caso (panel 2) se les pidió un análisis de la comprensibilidad de la GPC, revisión de la redacción y de la contextualización al entorno de práctica español. Este proceso se hizo por partes, mediante un formulario estructurado de evaluación. El segundo panel de expertos (panel 3), también estaba compuesto por médicos de familia y psiquiatras, todos con amplia experiencia en la atención a personas con depresión, así como en la investigación en depresión, con proyección internacional y líneas de investigación en la materia. A este panel se les pidió una revisión global de la GPC mediante un formulario estructurado a través de un soporte web en el que cada experto podía aportar modificaciones al texto original.

Por último, se le pidió al panel 1 su colaboración para el proceso de elaboración de la guía en formato abreviado de cara a obtener la máxima aceptabilidad entre sus destinatarios finales. Este proceso se realizó mediante revisión individual por cada uno de ellos y una posterior sesión de discusión y consenso final.

## NIVELES DE RECOMENDACIÓN

La GPC se ha adaptado en su totalidad al modelo de recomendación establecido por el NICE en su manual de GPCs de 2009<sup>2</sup>. Este modelo establece que las recomendaciones sean fácilmente localizables, ubicándolas siempre bajo el encabezado “De las evidencias a las recomendaciones”.

El método establecido por NICE incorpora los elementos del sistema GRADE para el establecimiento de recomendaciones<sup>3</sup>, pero, marca algunas diferencias:

- a) Incorpora además una revisión de la calidad de los estudios de coste-efectividad sobre el tema
- b) No emplea un sistema de etiquetado global para la calidad o la fortaleza de una recomendación
- c) Emplea, en su lugar, un sistema de redacción con un uso estructurado de determinadas expresiones para reflejar la fortaleza de una recomendación.

Este sistema de redacción debe recoger las acciones que el lector debe llevar a cabo, lo que el lector desea conocer, la fortaleza de la recomendación, enfatizar la implicación del paciente (y/o sus cuidadores) en las decisiones sobre el tratamiento y cuidados, además de cumplir con los consejos estandarizados sobre fármacos, tiempos de espera e intervenciones inefectivas.

El modelo de redacción establece 3 niveles de certidumbre:

- a) Recomendaciones sobre intervenciones que DEBEN (o NO DEBEN) ser llevadas a cabo. Este tipo de recomendaciones solo se incluyen si hay una norma legal que exige la aplicación de la misma.
- b) Recomendaciones sobre intervenciones que DEBERÍAN (o NO DEBERÍAN) ser aplicadas (RECOMENDACIONES FUERTES). Son aquellas en las que para la mayoría de la gente, la intervención hará más beneficio que daño y será costo-efectiva. En la medida de lo posible, estas recomendaciones aparecen redactadas como instrucciones directas, más que con el verbo “debería”. Así, se emplean verbos como “Ofrezca”, “Aconseje” o “Discuta”. El GDG consideró que el verbo discutir en español podía generar cierta confusión en la interpretación y prefirió sustituirlo por el término “valore conjuntamente con el paciente”.
- c) Recomendaciones para intervenciones que PODRÍAN ser aplicadas (RECOMENDACIONES DÉBILES). Son aquellas en las que el grupo desarrollador de la GPC confía en que las intervenciones harán más beneficio que daño a la mayoría de pacientes y serán costo-efectivas. SIN EMBARGO, hay otras opciones de igual coste-efectividad y algunos pacientes pueden optar por una intervención menos efectiva, pero más barata. La elección de la intervención está por tanto sometida a posibles variaciones, dependiendo de los valores y preferencias de la persona.

Aunque se han consultado múltiples fuentes, todas las recomendaciones de la GPC proceden de la Guía NICE 2010, a excepción de la relativa al uso de terapias alternativas en depresión, que procede de la Guía del SIGN (como no es concluyente la evidencia, no ha requerido adaptación del nivel de recomendación al sistema NICE).

## ACLARACIÓN SOBRE LA ADAPTACIÓN DE ALGUNOS TÉRMINOS EMPLEADOS EN LA GUÍA

En 2004, la guía NICE hizo recomendaciones solamente para el trastorno depresivo mayor. Sin embargo, su actualización –NICE (2010)- incluye el manejo de los síntomas depresivos subumbrales (depresión menor) y de los síntomas depresivos subumbrales persistentes (incluyendo la distimia), que son trastornos depresivos más leves.

El GDG de la guía NICE (2010) decidió utilizar la denominación “síntomas depresivos subumbrales” en lugar de depresión menor, así como “síntomas depresivos subumbrales persistentes” en vez de distimia, porque consideraba que hay pacientes que presentan síntomas depresivos de manera persistente que se pueden beneficiar de las intervenciones terapéuticas que han demostrado ser eficaces en la distimia en los cuales no habría porqué esperar a los 2 años de duración que exige como criterio de inclusión este último diagnóstico. Sin embargo, **estas denominaciones utilizadas por la NICE no son términos de uso habitual en nuestro país en el ámbito de la Salud Mental y aún menos en Atención Primaria e, incluso, podrían originar confusión. Es por lo que el GDG de esta Guía decidió utilizar la denominación depresión menor en vez de “síntomas depresivos subumbrales”, depresión menor persistente en vez de “síntomas depresivos subumbrales persistentes”** -como hacen otros autores (Rowe y Rapaport, 2006) y la propia NICE utilizó en su primer borrador de febrero de 2009-, y el término distimia se ha utilizado exclusivamente cuando la Guía NICE lo ha hecho específicamente (cuando las evidencias procedían de estudios que utilizaban este término).

Las versiones borrador y definitiva de la Guía NICE 2010 inducen a cierta confusión en la medida en que en las recomendaciones de ambas Guías utilizan la expresión “*initial presentation*” en una depresión menor persistente o en síntomas depresivos subumbrales que han estado presentes durante un largo período, lo cual, es una clara contradicción semántica. Sin embargo en el apartado “De la evidencia a las recomendaciones” sí está expresado correctamente: “Hay algún beneficio de los antidepresivos para la depresión menor persistente-distimia- pero no para la depresión menor”.

En la guía definitiva se complica más la redacción al introducir los términos “*persistent subthreshold depressive symptoms*” y “*subthreshold depressive symptoms*” y la contradicción es mayor que en el borrador al poner: “*Do not use antidepressants routinely to treat persistent subthreshold depressive*

*symptoms....” Para después decir: “but consider them for people with: initial presentation of subthreshold depressive symptoms that have been present for a long period (typically at least 2 years)”. En la Tabla adjunta se ilustran las diferentes versiones aludidas y la traducción final por la que el GDG optó.*

Texto del Borrador de Febrero 2009 y de la Guía Final NICE 2010	Texto de la recomendación final adaptado al contexto español
<p style="text-align: center;"><b>DRAFT VERSION 2009</b></p> <p>(Depression in adults (update): full guideline DRAFT (February 2009): 393-340)</p>	
<h2>11 The management of minor (subthreshold) depression</h2> <h3>11.3.7.1 From evidence to recommendations</h3> <p>The datasets for both pharmacological and psychological treatments are relatively small, particularly compared with that in major depressive disorder. However, there appears to be some benefit for antidepressants in people with persistent minor depression (dysthymia) but not in people with a diagnosis of recent onset minor depression. With regard to psychological and other nonpharmacological interventions, the evidence is weaker because there are fewer studies. There was no convincing evidence of benefit on which a recommendation could be based.</p>	
<h3>11.4 Clinical practice recommendations</h3> <h4>11.4.1.1 Antidepressants are not recommended for the routine treatment of recent onset minor depression and mild depression because the risk–benefit ratio is poor, but should be considered for people with:</h4> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minor and mild depression which persists after other interventions</li> <li>• initial presentation of persistent minor depression</li> <li>• a past history of moderate or severe depression</li> </ul>	<p><b>16.1.</b> No utilizar los antidepresivos de forma rutinaria para el tratamiento de la depresión menor y para la depresión leve, porque el riesgo es mayor que el beneficio, pero considérelos para las personas con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Historia anterior de depresión moderada o grave o</li> <li>○ En depresión menor persistente cuyos síntomas depresivos han estado presentes durante un largo período (por lo general, al menos, 2 años) o</li> <li>○ Depresión menor o depresión leve que persiste después de otras intervenciones</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>DEFINITIVE VERSION 2010</b></p> <h2>13 The management of subthreshold Depressive symptoms (NICE 2010, 563-564)</h2> <h3>13.4 From evidence to recommendations</h3> <p>The datasets for both pharmacological and psychological treatments are relatively small, particularly compared with those in major depressive disorder. However, there appears to be some benefit for antidepressants in people with persistent subthreshold depressive symptoms (dysthymia) but not in people with a diagnosis of recent onset subthreshold depressive symptoms. With regard to psychological interventions, the evidence is limited because there are few relevant studies and therefore no evidence base on which a recommendation could be based. For psychosocial interventions of potential benefit for this group see Chapter 7 on low-intensity interventions because a number of the trials in the reviews undertaken in that chapter included patients entered into the trials on the basis of scores on depression rating scales and which potentially included a significant number of patients with subthreshold symptoms.</p> <h3>13.5 RECOMMENDATIONS</h3> <h4>9.10.1.1 Do not use antidepressants routinely to treat persistent subthreshold depressive symptoms or mild depression because the risk–benefit ratio is poor, but consider them for people with:</h4> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A past history of moderate or severe depression <b>or</b></li> <li>• Initial presentation of subthreshold depressive symptoms that have been present for a long period (typically at least 2 years) <b>or</b></li> <li>• Subthreshold depressive symptoms or mild depression that persist(s) after other interventions</li> </ul>	

## **FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES**

Esta guía ha sido elaborada parcialmente con la financiación del Fondo de Investigaciones Sanitarias FIS: AE07/0052. Instituto de Salud Carlos III. Acciones Especiales

Los autores de la misma declaran no tener ningún conflicto de interés con ninguna de las entidades potencialmente vinculadas a las recomendaciones de esta guía.

## **ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA**

La guía se actualizará cuando el volumen de resultados de investigación relacionados con las recomendaciones se haya modificado en más de un 50% o, en su defecto, cada cuatro años.

## **IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA**

La guía será sometida a un proceso de implementación a nivel local a partir de 2011 y se va a desplegar un programa específico basado en intervenciones multicomponentes que incluirán:

Constitución de un grupo multiprofesional que guiará el proceso, en el que se incluirá un asesor metodológico.

Análisis de barreras y facilitadores: esta fase se ha completado en el proceso de consulta a expertos y se adjuntan los resultados en el ANEXO 9. Las estrategias de implementación se adaptarán para intentar controlar o atenuar las barreras e intentar reforzar los facilitadores identificados por los expertos. Además, en la fase de presentación en cada centro por los líderes del proceso, se mantendrá una especial atención a posibles barreras específicas no detectadas por los expertos y que pudieran afectar a la implementación en ese entorno concreto. En particular, se tendrá especial énfasis en factores derivados de los profesionales (competencia, actitudes y opiniones, motivación para el cambio, características personales), del contexto (influencia de colegas, pacientes, representantes, organización , tiempo, recursos, costes...)

Análisis basal de los Centros en los que se va a implementar- Sobre una batería de indicadores que se están diseñando actualmente, se realizará una evaluación basal, que posteriormente será utilizada en los procesos de auditoría y retroalimentación a profesionales e implicados en la Guía. La selección de indicadores se estructurará de acuerdo al modelo propuesto por la RNAO canadiense e incluida en algunas de las guías metodológicas sobre implementación más habituales. Se

diseñarán indicadores de estructura, proceso y resultado que describan aspectos organizativos, aspectos clínicos y de los pacientes, así como de costes.

Se implicará a los equipos directivos de los dos niveles asistenciales en la organización del proceso global de implementación, para facilitar aspectos relacionados con los recursos estructurales y organizativos necesarios, así como con la vinculación de algunas recomendaciones a procesos asistenciales y modelos de incentivación y evaluación de las Unidades de Gestión Clínica.

Las intervenciones que se van a realizar incluirán, fundamentalmente: implicación de líderes locales que actuarán como facilitadores internos de los Centros, formación proactiva con casos reales de la práctica habitual y resueltos con las recomendaciones de la Guía, auditorias y retroalimentación a los profesionales e implicados, elaboración de versiones resumidas y breves de la Guía, así como material de soporte (instrumentos de ayuda rápidos, recordatorios, etc.), difusión local en todos los centros, inclusión en objetivos de las Unidades de Gestión Clínica, vinculándolos a incentivos, apoyo institucional y de referentes científicos, consultoría durante el proceso por parte del grupo de implementación para la resolución de dudas y detección de áreas de mejora en aspectos locales específicos y diseño de estrategias concretas, así como difusión en medios y marketing externo.

## 1.- ¿QUÉ ES LA DEPRESIÓN?

La **depresión** hace referencia a una amplia gama de problemas de salud mental caracterizados por la ausencia de afectividad positiva (una pérdida de interés o de la capacidad de disfrutar en actividades que normalmente eran placenteras), bajo estado de ánimo y una serie de síntomas emocionales, cognitivos, físicos y de conducta asociados. Continúa siendo problemático distinguir los grados de humor, desde el estado depresivo clínicamente significativo (por ejemplo, depresión mayor) a aquellos estados depresivos “normales”, pues no existe ningún punto de corte claro entre ellos, por lo que es mejor considerar los síntomas de la depresión cuando aparecen de manera continua y severa (Lewinsohn, 2000). Para la identificación de la depresión mayor se debe no sólo valorar la gravedad de los síntomas sino también la persistencia de los mismos, la presencia de otros asociados y el grado de deterioro funcional y social. Sin embargo, no parece que exista un punto de corte concreto y claro entre una depresión clínicamente significativa y una reacción normal de tristeza, aunque a mayor gravedad de la depresión, mayor es la morbilidad y las consecuencias adversas (Lewinsohn, 2000 ; Kessing, 2007). Cuando se considera lo anterior junto con otros aspectos que necesitan ser tenidos en cuenta como la duración, la fase de la enfermedad y los tratamientos previos, surgen problemas considerables al intentar clasificar la depresión en categorías.

Frecuentemente en la depresión mayor el estado de ánimo no es reactivo a las circunstancias externas, éste se mantiene siempre bajo durante todo el día, sin embargo, algunos pacientes presentan una variación diurna, existiendo una mejoría gradual a lo largo del día. En otros casos las variaciones pueden ser secundarias a experiencias y eventos positivos, pero estas elevaciones anímicas no son sostenidas, volviendo a reaparecer a menudo rápidamente los síntomas depresivos (Andrews & Jenkins, 1999).

Los **síntomas físicos y conductuales** suelen incluir llanto, irritabilidad, aislamiento social, exacerbación de dolores preexistentes, aparición de otros como los secundarios a un aumento de tensión muscular (Gerber et al., 1992), disminución de la libido, fatiga y disminución de la actividad, aunque también es frecuente la agitación y la ansiedad marcada.

Es característico que haya una disminución del sueño y del apetito (a veces, se producen pérdidas significativas de peso), aunque en algunas personas, el sueño y el apetito se incrementan.

Con frecuencia suele existir una pérdida de interés y de la capacidad de disfrutar de las cosas de la vida cotidiana, sentimientos de culpa, de inutilidad y de falta de ilusión, así como baja autoestima con pérdida de confianza en sí mismos. También pueden presentarse los sentimientos de desesperanza, la ideación suicida, los intentos de autolisis o el suicidio.

Los **cambios cognitivos** incluyen pérdida de concentración y reducción de la atención, pesimismo y pensamientos recurrentes negativos sobre uno mismo, del pasado y del futuro, enlentecimiento mental y pensamientos rumiantes (Cassano & Fava, 2002).

La depresión suele ir acompañada con frecuencia de ansiedad, en nuestro medio se han identificado cifras de hasta el 55,2% de trastorno de ansiedad generalizada en depresivos (Aragonès E, Piñol JL, Labad A, 2009) y en estas circunstancias dependiendo del patrón de síntomas podemos encontrarnos ante un cuadro clínico de depresión, ansiedad, o mixto de depresión y ansiedad,

Además, la presentación de la depresión varía con la edad, los adultos jóvenes manifiestan más síntomas conductuales, sin embargo en los ancianos predominan más los síntomas somáticos y muestran menos quejas de estado de ánimo (Serby & Yu, 2003).

Algunas personas muestran una presentación atípica de la depresión, con reactividad<sup>1</sup> del estado de ánimo (éste mejora en respuesta a situaciones reales o potencialmente positivas), aumento del apetito, aumento de peso y excesiva somnolencia, junto con rasgos de personalidad de sensibilidad al rechazo interpersonal (Quitkin et al., 1991). Esta se clasifica como “**depresión con características atípicas**” según el DSM-IV (APA, 2000). La definición de depresión atípica ha cambiado con el tiempo y no está específicamente reconocida en la CIE-10. (NICE, 2010)

Algunos pacientes tienen una presentación más grave y típica, que incluye un enlentecimiento psicomotor notable (o agitación marcada), ausencia total de reactividad del estado de ánimo a los acontecimientos positivos, y una serie de síntomas somáticos incluidos la pérdida del apetito y de peso y la disminución de sueño con un patrón concreto de despertar precoz e incapacidad de volver a conciliar el sueño. Con frecuencia también se ve un modelo de depresión con un empeoramiento importante matutino (variación diurna). Esta presentación se denomina: “**depresión mayor con características melancólicas**” según el DSM-IV y “**depresión con síntomas somáticos**” según la CIE-10.

Las personas con depresiones graves pueden también desarrollar síntomas psicóticos (alucinaciones y / o delirios), congruentes con el estado de ánimo, pero a veces, no lo son (Andrews & Jenkins, 1999). En este caso resulta difícil de diferenciarlos de otras patologías psicóticas.

En ocasiones, aparecen episodios recurrentes de depresión que siguen un patrón estacional denominándose “**trastorno afectivo estacional**” (Rosenthal et al., 1984). El DSM-IV incluye criterios para un patrón estacional, mientras la CIE-10 sólo da criterios provisionales en la versión para la investigación.

<sup>1</sup> Capacidad reactiva.

Aunque puede existir un patrón estacional tanto en la depresión recurrente como en el trastorno bipolar parece más frecuente en este último (Rodin & Thompson, 1997; Westrin & Lam, 2007). Los episodios depresivos en la depresión recurrente son más probables en invierno que en verano (Magnusson & Partonen, 2005; Rodin & Thompson, 1997).

La depresión con un patrón estacional hace referencia a la depresión que se repite en la misma época del año (no se explica por el estrés psicosocial), con remisión tras ella y con un predominio estacional a lo largo de la vida. La disminución de la actividad está casi siempre presente, con síntomas depresivos atípicos, siendo frecuentes en particular el aumento del sueño, aumento de peso y el deseo de consumir hidratos de carbono (Magnusson & Partonen, 2005). Suele iniciarse por lo general en la tercera década de la vida y es menos común en los jóvenes (Magnusson & Partonen, 2005; Rodin & Thompson, 1997).

Se ha encontrado sorprendentemente una alta prevalencia de este tipo de depresión en el Reino Unido, según se ha visto por estudios realizados entre las personas que acuden a la consulta de los médicos generales. La prevalencia va desde 3,5% en Aberdeen (Eagles et al., 1999) a 5,6% en el sur de Inglaterra (Thompson et al., 2004).

Sin embargo, la validez de "trastorno afectivo estacional" ha sido mal aceptada en Europa entendiéndose más como una característica de presentación, que como un diagnóstico específico (Kasper et al., 1989). Algunos pacientes con trastornos del humor no estacionales muestran variaciones del mismo dependiendo de la época del año (Bauer & Dunner, 1993) y esto también ocurre en otros trastornos tales como los de ansiedad y los de la alimentación (Bauer & Dunner, 1993; Magnusson & Partonen, 2005). Después de 5-11 años de seguimiento, aproximadamente la mitad de pacientes con episodios depresivos continuados ya no muestran un patrón estacional (Magnusson & Partonen, 2005).

Hasta el 10% de los pacientes con depresión posteriormente padecen episodios hipomaníacos o maníacos (Kovacs, 1996), lo que pone de manifiesto la necesidad de preguntarles si han tenido períodos donde el estado de ánimo estaba elevado y, en este caso, estar atentos a la aparición de nuevos episodios.

## 2.- ¿QUÉ FRECUENCIA TIENE LA DEPRESIÓN?

Las estimaciones sobre la proporción de personas que son propensas a sufrir de depresión a lo largo de la vida varían mucho entre los diferentes estudios, situándose entre el 4% y 10% para depresión mayor y entre el 2,5% y 5% para la distimia (síntomas de depresión crónica de baja intensidad) (Waraich et al., 2004), con diferencias reales entre los países y el método de evaluación.

Se ha visto que en Europa la depresión es el trastorno afectivo más frecuente (King et al., 2008).

La depresión es muy frecuente en la población consultante de Atención Primaria (Aragonés et al., 2004; Bellón et al., 2008). En el estudio Predict-D España se encontró que el 14% de los pacientes atendidos en Atención Primaria (18-75 años) presentaban depresión mayor, según los criterios del DSM-IV (Bellón et al, 2008). Este dato es bastante sólido ya que se apoya en un estudio prospectivo de cohortes de 3 años de seguimiento, con una muestra aleatoria basal de 5.442 consultantes de Atención Primaria, entre 18-75 años de edad, de 41 centros de salud urbanos y rurales de 7 provincias españolas (Málaga, Granada, Zaragoza, La Rioja, Madrid, Mallorca y Las Palmas). La prevalencia-incidencia de depresión se estimó usando la sección de depresión del CIDI (Entrevista Diagnóstica Compuesta Internacional) (Bellón et al, 2008).

Otros estudios realizados en España han encontrado similares resultados, desde el 14,3% de prevalencia de depresión mayor detectada en Atención Primaria en Tarragona (Aragonés et al., 2004), hasta el 22% de presencia de síntomas depresivos (CES-D > 20) en pacientes de Atención Primaria que arrojó el estudio europeo LIDO realizado en la provincia de Barcelona (Herman et al., 2002).

Un estudio realizado recientemente en España (Fernández et al., 2006) ha revelado que aproximadamente el 30% de los pacientes que padecen depresión no reciben un tratamiento adecuado, independientemente de que sean atendidos por los servicios de Atención Primaria o por los servicios de Salud Mental

Desde el punto de vista del sexo, las tasas de prevalencia se han situado siempre entre 1,5 y 2,5 veces mayor en mujeres que en hombres, y también ha estado bastante estable el rango de edad entre los 18 y los 64 años (Waraich et al., 2004). En el caso de España, la prevalencia de la depresión a lo largo de la vida en población general es del 16,5% para mujeres y del 8,9% para hombres, según los criterios de depresión mayor del DSM-IV<sup>2</sup> (Alonso et al., 2004). Sin embargo,

<sup>2</sup>Los criterios de depresión mayor de la DSM-IV (APA, 2000c) pueden considerarse equivalentes a los criterios de depresión moderada o severa de la CIE-10 (WHO, 1992).

en el Reino Unido, la encuesta “The Psychiatric Morbidity Survey” (PMS) realizada en adultos de edades entre 16-74 años en el año 2000 encontró una prevalencia de depresión de 26 por cada 1000 habitantes, con solo tasas ligeramente más altas para las mujeres en comparación con los hombres (Singleton et al., 2001). Así, la prevalencia estimada puntual para un episodio depresivo (F32/33, CIE-10, la OMS, 1992) entre los 16 a los 74 años de edad en el Reino Unido en el año 2000 fue del 2,6% (hombres 2,3%, mujeres 2,8%), pero, al incluir la categoría menos específica y más amplia “trastorno mixto ansioso-depresivo” (F41.2, CIE-10, la OMS, 1992) estas cifras se elevaron drásticamente a un 11,4% (hombres 9,1%, mujeres 13,6%) (Singleton et al., 2001). Singleton et al observaron que el predominio femenino sólo fue destacado en las menores de 35 años con un episodio depresivo (en las mayores de 35 años se iguala la prevalencia para ambos sexos), mientras que para el trastorno mixto ansioso depresivo el predominio femenino era similar para todo el rango de edad.

En este estudio de Singleton los pacientes con un episodio de depresión o episodio mixto ansioso depresivo solían tener entre 35 y 54 años, estar separados o divorciados, vivir solos o ser padres monoparentales. Este patrón fue muy similar entre hombres y mujeres (Singleton et al., 2001). Algunos factores socioeconómicos afectaron notablemente a los índices de prevalencia: aquellos que padecían un episodio depresivo tenían más probabilidad de estar en paro, de pertenecer a clase social media-baja, de tener una función intelectual menor, de tener nivel educativo más bajo, de vivir en viviendas de protección oficial, de haberse cambiado de domicilio 3 o más veces en los 2 últimos años y de vivir en un ambiente urbano (Singleton et al., 2001).

Podemos encontrar un ejemplo de los orígenes sociales de la depresión en un estudio realizado en atención primaria en el cual, un 7.2% (2.4% a 13.7%, dependiendo de la consulta) de pacientes consecutivos tenían un trastorno depresivo. Las carencias sociales del barrio explicaban el 48.3% de diferencia del porcentaje de depresión entre consultas, y las variables que explicaron la mayor parte de esa variación estaban relacionadas con condiciones de vida (ej. Desempleo) (Ostler et al., 2001).

La evidencia abrumadora, por lo tanto, apoya la opinión de que la prevalencia de depresión, varía según el género y los factores socio-económicos.

### **3.- ¿DE QUÉ FORMA SE PUEDE PRESENTAR EN MI CONSULTA Y QUÉ FACTORES INFLUYEN EN LA DETECCIÓN DE LA DEPRESIÓN?**

#### **3.1.- Introducción**

Habitualmente el primer lugar de acceso de los pacientes con depresión al sistema sanitario es la atención primaria, permaneciendo la mayoría en este nivel asistencial y siendo la detección de la misma, el punto de partida para proporcionar un tratamiento efectivo para la depresión. Sin embargo, hay evidencia de que muchos casos no son detectados (Del Piccolo et al., 1998; Raine et al., 2000) y en aquellos que sí lo son, la atención a menudo no es la recomendada (Donoghue & Tylee, 1996; Katon et al., 1992) estando los resultados por debajo de lo posible (Rost et al., 1994). Esto no es nuevo y desde hace más de 40 años se viene sugiriendo que los médicos de cabecera fracasan en diagnosticar con exactitud la depresión (Goldberg et al., 1992; Kessler et al., 2002). De hecho los estudios indican que hasta un 50% de pacientes con depresión no son identificados en atención primaria (Williams et al., 1995).

Esta opinión es apoyada por un reciente meta-análisis de 37 estudios sobre la capacidad de los médicos de familia para detectar la depresión sin consultoría ni apoyo adicional (Mitchell et al., 2009). Éstos sugieren que los médicos de familia son capaces de descartar la depresión en la mayoría de las personas que no están deprimidas con razonable exactitud, pero pueden tener dificultades para diagnosticarla en los casos verdaderos. Otros estudios, sin embargo, sugieren (Kessler et al., 2002; Thompson et al., 2000) que la depresión clínicamente importante (de moderada a grave) es detectada por los médicos de familia en consultas posteriores gracias a la relación longitudinal medico- paciente y que sus formas más leves, que es más probable que se recuperen espontáneamente, son las que no van a ser detectadas y tratadas. (Kessler et al., 2003 ; Thompson et al., 2001 ; Aragonés E, et al 2004).

#### **3.2.- Formas más habituales de presentación en Atención Primaria**

Con frecuencia las personas no comunican síntomas psicológicos, y presentan principalmente síntomas físicos o somáticos, que suelen ocultar el proceso psiquiátrico subyacente (Aragonés et al., 2005). Al menos dos tercios de las personas deprimidas que acuden a la consulta de su médico de familia presenta síntomas físicos más que psicológicos. (Kisely et al., 1995). En España se han

detectado prevalencias de cualquier forma de somatización del 21,3% (García Campayo et al., 1998)

Se han detectado múltiples formas de presentación de la depresión, como por ejemplo la presencia de múltiples síntomas inexplicables (Rush, 2005), frequentación múltiple a la consulta médica a menudo no programadas o a los servicios de urgencias y sin motivos claros (Kroenke, 1988; Shvartzman, 2005), alteraciones del sueño, problemas en el trabajo y en las relaciones interpersonales, cansancio, siendo este último el séptimo síntoma más frecuente en atención primaria, así hasta el 24% de todos los pacientes estudiados en los centros de atención primaria indicaron que el cansancio era su principal problema (Kroenke, 1988). Hay que tener en cuenta que en un 39% de los pacientes que se quejan de fatiga crónica (esta está presente al menos durante un mes y en este período al menos la mitad del tiempo) pueden en realidad estar sufriendo un trastorno del ánimo (depresión mayor, distimia o trastorno bipolar).

Otras presentaciones son: demencia (un estudio realizado en nuestro medio ha identificado una prevalencia superior al 30% en pacientes con demencia (Fernández Martínez, 2008), dificultad para la realización de las actividades diarias o presentar problemas de cumplimiento de anteriores recomendaciones de tratamiento y quejas espontáneas de estrés o trastornos del ánimo (ICSI 2010).

Por otra parte, muchos pacientes con una enfermedad física crónica llegan a estar deprimidas durante el curso de su enfermedad. (NHS CRD, 1993; Anderson et al., 2000) y cuando una enfermedad física crónica es detectada o se sabe que está presente, la atención puede centrarse en esta enfermedad, y la depresión puede ser ignorada (Ustun & Sartorius 1995; Tiemens et al., 1999; Thompson et al., 2000). En nuestro país se ha llegado a detectar que uno de cada tres pacientes depresivos en Atención Primaria, presentan síntomas físicos de gravedad moderada o extrema (Aragonés, Piñol & Labad, 2007).

### **3.3.- Factores que explican la dificultad de identificación de los trastornos depresivos**

#### **Factores del paciente**

Las personas pueden tener dificultades en exponer su angustia o preocupaciones a su médico, especialmente cuando no están seguros de que la depresión sea un motivo razonable para acudir a su consulta (Gask et al., 2003). La persona deprimida puede sentir que no merece ocupar el tiempo del médico o que no es posible que el médico la escuche ni comprenda cómo se siente

(Gask et al., 2003; Pollock & Grime, 2002). El grupo de investigación MaGPIe (2005 a, 2005 b), sugiere que la relación es importante, y que los médicos de familia son eficaces en la identificación de los problemas de salud mental en pacientes que conocen; sin embargo, algunas personas creen que no son los profesionales adecuados para tratar esos temas o, simplemente, que los síntomas no deberían contarse.

En el estudio de Meltzer et al. (2000) las razones dadas más frecuentemente para la reticencia a contactar con el médico de familia fueron: no pensaron que podría ayudarle (28%); era un problema al que uno debería poder hacer frente por sí mismo (28%); no pensaron que era necesario entrar en contacto con un médico (17%); pensaron que el problema mejoraría por sí mismo (15%); que era demasiado embarazoso para discutirlo con cualquier persona (13%); estaban temerosos de las consecuencias (e.j. tratamiento, pruebas, hospitalización) (10%). No se puede ignorar en este contexto el estigma asociado a la depresión (Priest et al., 1996).

Khan et al. (2007) encontraron que tener acceso a la ayuda de atención primaria podría ser difícil, debido al poco tiempo disponible para tener un contacto personal con un profesional de atención primaria, y también debido a los sentimientos de vergüenza y a la percepción de no ser el lugar indicado para expresar su problema. Existía también la posibilidad de que el buscar ayuda “amenazara la ya frágil percepción de si mismo” si los tratamientos que le fueron ofrecidos, tal como medicación, pudieran ser inaceptables para la persona.

En el estudio de Rogers et al. (2001), el acceso a los servicios y la cuestión del estigma están estrechamente entrelazados. Los encuestados dijeron que se sentían ansiosos cuando esperaban para ver a su médico de familia, y estaban preocupados en particular de cómo iban a introducir la idea de que tenían un problema que ellos mismos encontraban difícil de entender. Algunos sentían vergüenza y otros creyeron que no tenían una enfermedad médica. La mayoría dijo que experimentó dificultad en decir que no podían hacer frente a la situación, siendo más evidente en las entrevistas con los usuarios masculinos. Había también una sensación de que el médico de familia no siempre les iba a poder ayudar, y en otros casos expresaron la ansiedad que experimentaron al pensar que ver a un médico de familia condujera a una intervención adicional más compleja. Para algunos, recibir un diagnóstico de depresión era una confirmación de su propia creencia personal, pero para otros, la atribución del diagnóstico “implicaba modificar las ideas que tenía sobre la enfermedad y adaptarse a ellas”.

En los adultos jóvenes las percepciones negativas relacionadas con el hecho de consultar al médico por malestar psíquico pueden explicar los bajos índices de solicitud de la misma que existen, incluso entre aquellos que presentan sufrimiento severo (Biddle et al., 2006).

Las personas ancianas deprimidas, en concreto, pueden quejarse menos del ánimo depresivo y sí manifestar más síntomas somáticos (Rabins, 1996). La comorbilidad física también puede hacer que la interpretación de los síntomas depresivos en estos pacientes sea difícil. Además pueden existir personas que, por sus creencias, no busquen ayuda ante un cuadro depresivo, como por ejemplo el temor a la estigmatización, o pensar que la medicación antidepresiva es adictiva o atribuir los síntomas de la depresión a la “vejez”, a la mala salud y al duelo.

Aunque la depresión es más frecuente en las mujeres, la forma diferente de comunicar los síntomas en los hombres puede llevar a que sea infradiagnosticada en ellos.

Desde la perspectiva del paciente, el acudir al médico de atención primaria para consultar por sintomatología depresiva tiene menos importancia cuando se compara con la importancia de otros problemas experimentados (Rogers et al., 2001).

### Factores del médico

Para los médicos de familia, la valoración de la "depresión" como una enfermedad clínica es controvertida (Pilgrim & Dowrick, 2006; ChewGraham et al., 2000; May et al., 2004). Además existe una gran variabilidad en cuanto a la capacidad que tienen los médicos de atención primaria para reconocer enfermedades depresivas, ya que algunos son capaces de reconocer prácticamente todos los pacientes que se encuentran deprimidos, en cambio otros sólo son capaces de reconocer muy pocos casos (Goldberg & Huxley, 1992; Ustun & Sartorius, 1995).

Las habilidades de comunicación del médico de atención primaria son esenciales para poder detectar la angustia emocional, ya que aquellos que tienen mayores habilidades permitirán a sus pacientes durante la entrevista mostrar de manera más evidente su malestar, lo que hace la detección más fácil. Los médicos con habilidades comunicacionales pobres tienen más probabilidad de hacerse cómplices de la falta de iniciativa de los pacientes para expresar su malestar, de manera que ellos no deseen quejarse de su angustia a menos que se les pregunte directamente por ella. (Goldberg & Bridges, 1988a; Goldberg et al., 1993).

La capacidad de comunicación se puede aprender e incorporar a la práctica habitual obteniendo evidentes mejoras en los resultados de los pacientes (Gask et al., 1988; Roter et al., 1995). Esta opinión es apoyada por un estudio de Van Os et al. (2002) mediante el cual estudiaron si la mejora en los resultados de los pacientes eran producidas a su vez por mejoras en el proceso de atención a la depresión después de un programa completo de formación de 20 horas de duración para médicos de familia. Se encontró que las habilidades de comunicación eran importantes para mejorar las intervenciones específicas en el abordaje de la depresión, lográndose mejoras en los resultados de los pacientes y concluyendo que estas habilidades deberían ser abordadas en los

programas de formación para el tratamiento de la depresión junto con las intervenciones específicas.

En las personas de edad avanzada, los médicos de atención primaria pueden carecer de la necesaria confianza o habilidades en la consulta para el correcto diagnóstico de la depresión y ser cautelosos en abrir la "caja de Pandora" en una consulta de tiempo limitado y, en su lugar, llegar a una complicidad con el paciente en lo que se ha denominado "Nihilismo terapéutico" (Burroughs et al., 2006).

En las zonas desfavorecidas, los médicos de familia pueden identificar la depresión como una respuesta normal a circunstancias difíciles, enfermedades o acontecimientos vitales (May et al., 2004) y puede ser infradiagnosticada a causa de la insatisfacción con los tipos de tratamiento que se ofertan, especialmente la falta de disponibilidad de las intervenciones psicológicas.

En resumen, se suelen identificar con mayor facilidad aquellos episodios depresivos más graves, y aquellos cuyos pacientes comunican síntomas psicológicos al médico. Por el contrario se reconocen menos los que manifiestan síntomas somáticos.

Fuentes internacionales acreditan que aproximadamente la mitad de las personas con depresión nunca consulta a un médico por esta causa, un número importante nunca llega a Salud Mental, y son muchas las que tienen un cuadro depresivo que pasa inadvertido y sin tratamiento (NICE 2010). En España la mayor parte de la población frecuentan su centro de salud al menos una vez al año, aunque en caso de existencia de problemas psicológicos no necesariamente consultan directamente por éste. (Dowrick CF, Bellón JA, Gómez MJ, 2000).

Un gran número de personas sufre depresión cada año con las consecuencias personales, sociales y el sufrimiento que provoca. La evidencia sugiere que se podría cambiar esta situación no deseable, que es claramente un problema para la atención primaria (NICE, 2010).

## Factores de la Organización

El hecho de que los servicios de salud mental no estén incluidos en los servicios médicos generales puede perjudicar a las personas con depresión ya que éstas pueden tener dificultades para acudir a diferentes sitios para tratar los trastornos mentales y físicos. El papel de la organización dentro de la cual trabajan estos profesionales sanitarios, así como la carencia de recursos, pueden constituir una barrera importante para alentar a revelar los síntomas, y a esto se puede añadir la reticencia de los profesionales para animar a los pacientes a que expresen su sufrimiento (Chew-Graham et al., 2008 ; Popay et al., 2007).

## **Factores sociales**

Las barreras descritas son más probables para las poblaciones minoritarias y pobres económicamente, que tienden a tener más problemas de salud y están más discapacitados. Existen dos construcciones sociales en torno a la depresión que son contradictorias: el estigma social y por otro lado la “medicalización excesiva del estrés crónico o la infelicidad” (Pilgrim & Bentall, 1999; Ellis, 1996). Así, se sugiere que la infelicidad crónica no es tratable en el sentido terapéutico. Por ello es importante que el profesional sanitario conozca y acepte sus reacciones humanas con las personas que presentan depresión para que pueda detectarla , diagnosticarla y posteriormente ofrecer una serie de posibles intervenciones.

## 4.- ¿CUÁL ES LA ETIOLOGÍA Y CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO DE LA DEPRESIÓN?

Hay un número importante de explicaciones teóricas sobre la etiología de la depresión que están relacionadas con la enorme variabilidad en la presentación, en el curso y en los resultados de la misma.

Los factores implicados en la etiología serían de tipo genético (Kendler & Prescott, 1999), bioquímico, endocrino, neurofisiológico (Goodwin, 2000; Malhi et al., 2005), psicológicos (Freud, 1917) y sociales (Brown & Harris, 1978). Hay que hacer un énfasis en los factores físicos y en concreto en los endocrinológicos, ya que éstos han cobrado más fuerza al observarse que algunas enfermedades físicas aumentan el riesgo de depresión, como la diabetes, cardiopatía, hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison y amenorrea por hiperprolactinemia (Cassano & Fava, 2002). Los avances en neuroimagen han reforzado la idea de la depresión como un trastorno de la estructura y función cerebral (Drevets et al., 2008) y descubrimientos en el campo de la psicología destacan la importancia de los procesos cognitivos y emocionales (Beck, 2008).

Estos factores parecen influir en la vulnerabilidad de un individuo a la depresión, aunque es probable que para diferentes personas que viven en circunstancias distintas, la forma en que estos factores interactúan e influyen haga que varíe la vulnerabilidad entre los individuos (Harris, 2000). Los factores identificados como susceptibles de aumentar la vulnerabilidad de una persona a la depresión incluirían el sexo, la genética y factores familiares, las experiencias infantiles traumáticas, factores de personalidad y las circunstancias sociales.

En el modelo de vulnerabilidad al estrés (Nuechterlein & Dawson, 1984), los factores de vulnerabilidad interactúan con desencadenantes sociales o físicos, tales como acontecimientos vitales estresantes o enfermedades físicas dando lugar a un episodio depresivo (Harris, 2000).

Una historia familiar de enfermedad depresiva representa alrededor del 39% de la varianza de la depresión en ambos sexos (Kendler et al., 2001). Experiencias en las primeras etapas de la vida como una mala relación padres-hijo, conflicto en el matrimonio y divorcio, abandono, maltrato físico y abuso sexual aumentan casi seguro la vulnerabilidad de una persona a desarrollar depresión posteriormente (Fava & Kendler, 2000).

Rasgos de personalidad como "neuroticismo" también aumentarán el riesgo de depresión al enfrentarse a acontecimientos vitales estresantes (Fava & Kendler, 2000).

También se ha comunicado que tener una variación específica en determinados genes, hace que el individuo tenga más probabilidad de sufrir una depresión cuando se enfrenta a acontecimientos vitales (por ejemplo, Caspi et al., 2003).

No pueden ponerse en duda, incluso desde un breve examen de la epidemiología de la depresión, el papel de las circunstancias sociales que aumentan el riesgo de la misma, tales como la pobreza, la falta de vivienda, el desempleo y la enfermedad física o mental crónicas. En el Reino Unido, un estudio influyente encontró que los factores de vulnerabilidad social para la depresión en la mujer en Camberwell, al sureste de Londres, incluía: tener tres o más hijos menores de 14 años que viven en casa, no tener una relación de confianza con otra persona, y no tener un empleo remunerado fuera del hogar (Brown & Harris, 1978). La falta de una relación de apoyo parece ser un factor de riesgo para la depresión (Patten, 1991).

La pulcritud de este modelo social de la depresión, en la que la vulnerabilidad interactúa con eventos de la vida estresantes-como la separación o la pérdida de un ser querido-, provocando un episodio depresivo, no siempre está apoyada por los "hechos": algunos episodios depresivos se producen en la ausencia de un acontecimiento estresante, y a la inversa muchos de esos acontecimientos en personas con vulnerabilidad no dan lugar a un trastorno depresivo. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la presencia de algunos factores protegen contra la depresión cuando se produce un suceso vital estresante como el apoyo de una relación de confianza con otra persona (Brown & Harris, 1978), o befriending<sup>3</sup> (Harris et al., 1999).

Khan et al. (2007) en su meta-síntesis de la investigación cualitativa de la auto-ayuda dirigida en servicios de salud mental en atención primaria encontraron que los conflictos familiares, los problemas en el trabajo, los problemas de salud físicos crónicos, los acontecimientos en la infancia, las dificultades financieras y el racismo eran las razones más frecuentes dadas por los pacientes como causas para la depresión.

Conocemos, pues, factores de riesgo de padecer depresión, pero no hay evidencia acerca del efecto combinado de los mismos, lo que impide realizar estrategias eficaces para su prevención. Para paliar este déficit, el estudio Predict-Europa (King et al., 2008) ha desarrollado un algoritmo de predicción del riesgo de episodios de depresión mayor en personas que acuden a consultas de Atención Primaria que funciona de manera similar a los algoritmos de riesgo cardiovascular, con el objetivo de proporcionar un porcentaje de riesgo y que pueda ser útil para la prevención de la depresión.

Para ello se reclutaron 10.048 pacientes de atención primaria de 6 países europeos (Estonia, Holanda, Portugal, Eslovenia, España y Reino Unido), se seleccionaron 39 variables candidatas a

<sup>3</sup>En este ensayo se define amistad “befriending” como “reunirse y conversar con una mujer deprimida durante un mínimo de una hora cada semana y de actuar como una amiga , escucharla y acompañarla

factores de riesgo que cubrían todas las áreas importantes identificadas en una revisión sistemática de la literatura y se sometieron a un test-retest de fiabilidad, desarrollando posteriormente una ecuación de riesgo multifactorial que predice la incidencia de depresión a los 12 meses. La ecuación está formada por 10 factores, de los cuales 5 son **no modificables (marcadores de riesgo)** y 5 son **modificables**. Los primeros son los siguientes: edad, sexo, nivel educativo, antecedentes personales de depresión, historia familiar de problemas psicológicos graves. Los segundos son: percepción de mala salud física y mala salud mental, percepción de dificultades económicas, dificultades con el trabajo remunerado o no remunerado, experiencia de discriminación.

King et al, insisten en que su estudio no tenía como objetivo la búsqueda de nuevos factores de riesgo que considera que son bien conocidos, ni tampoco el desarrollo de una herramienta para la detección de la depresión ni para el pronóstico de la misma, el objetivo era desarrollar una herramienta de predicción de trastornos depresivos mayores según el DSM-IV antes de su inicio que pueda utilizarse para la prevención de la depresión de una manera similar a los actualmente utilizados en el ámbito de la medicina de familia para el riesgo cardiovascular.

Las preguntas que forman el algoritmo son breves y fáciles de completar, por lo que tienen un potencial como herramienta clínica para la predicción de futuros episodios de depresión en atención primaria . Los pacientes identificados como “**de riesgo**” podrían ser marcados de forma que el ordenador alertara al médico cuando ellos consultan. También consideran que el reconocimiento de los grupos de riesgo puede ser útil tanto para cuando se realiza una vigilancia o apoyo activo, como para la reanudación del tratamiento en pacientes con antecedentes de depresión.

Por otra parte piensan que podría contemplarse el aconsejar a los pacientes sobre la naturaleza de la depresión o realizar estrategias breves cognitivo-conductuales para reducir el riesgo de presentar depresión, teniendo en cuenta que cuatro de los 10 factores están abiertos a la intervención o el cambio podría ser útil para disminuir la incidencia de la depresión abordar estos factores a través de una combinación de intervenciones físicas, psicológicas, y médicas. Sin embargo señalan que esto podría conllevar que el modelo de riesgo tuviera una interpretación causal, algo que en su estudio no pueden demostrar.

Asimismo refieren que cuando los factores inmutables predominan en un individuo en particular, esto no quiere decir que no se pueda recurrir a la prevención, ya que la introducción de breves habilidades cognitivo-conductuales o el iniciar o reiniciar el uso de medicamentos antidepresivos podría ser una estrategia preventiva independientemente de los factores de riesgo implicados,

Basados en el Predict Internacional y en el estudio Predict España, el grupo Predict- España (Bellón et al., 2008) ha desarrollado y validado un algoritmo de riesgo para la aparición de la

depresión mayor en los usuarios de Atención Primaria en España. Esto estaría justificado, por una parte, por la evidencia existente de las diferentes tasas de prevalencia de la depresión en distintos países europeos y por otra, la experiencia de que la estimación individual del riesgo cardiovascular del modelo clásico de Framingham ha demostrado que sobreestima el riesgo individual en personas españolas, siendo la tasa de incidencia de infarto de miocardio en España y en otros países del sur de Europa inesperadamente baja, aún presentando una prevalencia del riesgo cardiovascular similar a E.E.U.U. y a los otros países de Europa.

Los marcadores relacionados con la mayor incidencia de depresión son: provincia, edad, sexo (mujer), interacción edad, sexo, menor nivel educativo, haber padecido depresión a lo largo de la vida, y haber sufrido abusos físicos en la infancia. Entre los factores de riesgo: insatisfacción con el trabajo no remunerado, peor percepción de salud física (SF-12) y salud mental (SF-12), insatisfacción con la convivencia en el hogar, problemas graves en personas cercanas, y estar tomando medicación para la ansiedad-estrés o depresión.

## Marcadores y Factores de Riesgo de Depresión en Atención Primaria

Predict-España	Predict-Europa
<b><i>Marcadores con mayor incidencia de depresión</i></b>	<b><i>Marcadores no modificables</i></b>
Edad	Edad
Sexo (mujer)	Sexo (mujer)
Interacción Edad Sexo	Antecedente personal depresión
Provincia	Nivel educativo alcanzado
Nivel educativo alcanzado	Historia familiar de problemas psicológicos graves
Antecedente personal depresión	Abusos sexuales en la infancia
Abusos físicos en la infancia	País
<b><i>Factores de riesgo</i></b>	<b><i>Factores modificables</i></b>
Insatisfacción con el trabajo no remunerado salud física y mental (percepción)	Dificultades económicas (percepción)
Problemas graves en personas cercanas	Mala salud física y mental (percepción)
Insatisfacción con la convivencia en el hogar	Insatisfacción con el trabajo remunerado y no remunerado
Estar tomando medicación para la ansiedad-estrés o depresión	Experiencia de discriminación

Tabla 1 : Factores de riesgo de depresión en los estudios Predict-Europa y Predict-España.

## 5.- ¿TENGO QUE CRIBAR ENTRE LA POBLACIÓN QUE FRECUENTA MI CONSULTA?

### 5.1- Desplazando el énfasis desde el cribado a la identificación

El cribado se ha definido como la aplicación sistemática de un test o la realización de una investigación para identificar personas con alto riesgo de desarrollar un trastorno que pueden beneficiarse de una posterior investigación o de una acción preventiva (Peckham & Dezateux, 1998). Los programas de cribado detectan a personas que tienen la enfermedad o el riesgo de desarrollarla en el futuro. No establece un diagnóstico, pero proporciona alguna indicación para cualquier actuación que pueda ser necesaria, tal como una investigación diagnóstica posterior, un control más cercano o, incluso, una acción preventiva. El cribado no es necesariamente un proceso exento de riesgos (Marteu, 1989).

Ya que los instrumentos de cribado no son nunca precisos al 100%, las personas identificadas erróneamente como que están en riesgo de desarrollar una enfermedad (falsos positivos) pueden ser sometidas a posibles investigaciones posteriores inapropiadas, intrusivas, perjudiciales o a tratamiento. Así, autores como Aragón et al. (2006) llaman la atención sobre los peligros del diagnóstico erróneo de depresión en pacientes con un malestar psicológico leve y pocas consecuencias funcionales, que puede llevar al riesgo de medicalización innecesaria y potencialmente peligrosa. Los sujetos que se identifican erróneamente como que no están en riesgo (falsos negativos) también tendrán repercusiones, pues no se les realizarán los estudios posteriores necesarios (NICE, 2010).

Se ha visto que existe una mayor prevalencia de falsos positivos que de falsos negativos en los centros de atención primaria. Hay que seguir trabajando para examinar la evolución posterior de los diagnósticos falsos positivos y falsos negativos y también para aclarar la exactitud de los médicos generales a la hora de diagnosticar trastornos de ansiedad, trastornos de adaptación y en términos generales definir la enfermedad. (NICE, 2010).

En la actualidad, no existen resultados concluyentes que confirmen la utilidad de cribar a todos los pacientes de atención primaria. Los críticos de la realización del cribado rutinario en la depresión expresan una serie de argumentos en contra que incluyen el bajo valor predictivo positivo de los instrumentos (es decir, muchos pacientes que resulten positivos no tienen depresión), la falta de evidencia empírica que garantiza un adecuado tratamiento o una mejoría significativa de los pacientes (Gilbody et al., 2005 y 2008; Simon et al., 2004), el gasto de recursos en pacientes que

puedan obtener pocos beneficios (muchos pacientes que son detectados de esta manera pueden estar ligeramente deprimidos y pueden recuperarse sin una intervención formal) o la desviación de recursos que deberían dedicarse a casos de depresión más grave y pacientes detectados que puedan ser como consecuencia tratados inadecuadamente.

Estas cuestiones están bien respondidas por Palmer and Coyne (2003) en su examen de evaluación de la depresión en los centros médicos. Los autores hacen una serie de sugerencias para mejorar el cribado, tales como realizar intervenciones eficaces en los identificados, focalizar la atención en pacientes con antecedentes previos de depresión y en personas que tienen un alto riesgo de desarrollarla, tales como aquellos con antecedentes familiares o con problemas de salud física y deterioro funcional. Otros (por ejemplo, Pignone et al., 2002; MacMillan et al., 2005), sin embargo, recomiendan el uso de la detección de la depresión para la población adulta en general, pero debería observarse que la revisión sistemática de las intervenciones llevadas a cabo en apoyo de las recomendaciones sugeridas por estos grupos ha incluido la necesidad de intervenciones de seguimiento.(NICE, 2010).

Dentro del Sistema Nacional Inglés la identificación de los casos de depresión en personas con algunas enfermedades crónicas (ej. diabetes) forma parte de la rutina clínica para los médicos de familia (Ellis, 1996).

La evidencia, sin embargo, sugiere que los instrumentos de detección ultracortos (aquellos basados en versiones reducidas de otros más amplios como las preguntas de Whooley)<sup>4</sup> pueden fallar a la hora de detectar la depresión (Mallen & Peat, 2008). Se ha sugerido que el uso de una pregunta adicional “¿Cree usted que necesita ayuda y le gustaría que le ayudaran? ” (Arroll et al., 2005) puede mejorar la especificidad de las preguntas de selección.

Un meta análisis de 22 estudios en atención primaria ha revelado que aproximadamente 8 de cada 10 pacientes de atención primaria que responden positivamente a las dos preguntas de Whooley de cribado presentan depresión (Mitchell & Coyne, 2007). Esta probabilidad aumenta a 9 de cada 10 si se añade una tercera pregunta de necesidad de ayuda (Arroll, 2005).

Otros, sin embargo, advierten que el uso de los instrumentos de detección podría alentar a los profesionales a tener un enfoque reduccionista y biomédico, desviándolos de un enfoque

<sup>4</sup>Durante el último mes ¿se ha sentido a menudo preocupado por sentirse bajo de ánimo, triste ó desanimado?

Durante el último mes, ¿se ha sentido preocupado por haber perdido interés y satisfacción en hacer cosas?”

bio-psicosocial más amplio tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la depresión (Dowrick, 2004).

## 5.2- La identificación como objetivo

La Guía NICE anterior para la depresión, así como otras Guías NICE de salud mental, consideraba que el cribado sólo debía realizarse en poblaciones de alto riesgo específicas, donde los beneficios superan los riesgos (por ej. NICE 2004b). Entre éstos figuran aquellos con antecedentes personales de depresión, enfermedades físicas importantes que causan discapacidad u otros problemas de salud mental, como la demencia.

Otras guías (NZGG, 2008 ; ICSI, 2010) incluyen un número más amplio de grupos de alto riesgo además de los anteriores, como personas con múltiples síntomas (NZGG, 2008; ICSI, 2010), personas con discapacidad física o intelectual (Cooper S, Smiley E, Morrison J, et al., 2007; NZGG, 2008) ancianos frágiles (Kuruvilla G, Davidson T, McCabe MP, et al., 2006; NZGG, 2008), mujeres durante el embarazo o puerperio (NZGG, 2008 ; ISCI, 2010), personas con pérdida reciente significativa, duelo o acontecimiento vital adverso importante (NZGG, 2008 ; ISCI, 2010), violencia/abuso doméstico (ISCI, 2010), mujeres con obesidad grave (índice de masa corporal > 40) (Onyike, 2003) ISCI 2010. La Guía NZGG (2008) también recomienda realizar el cribado en personas no atendidas desde hace un año o más y en nuevos pacientes (Bushnell J, MaGPIe Research Group. 2004), porque son grupos en donde hay una mayor probabilidad que el trastorno depresivo no sea detectado.

Se ha identificado que poseer antecedentes de depresión es un importante factor de riesgo para futuros episodios. Por ejemplo, un estudio de 425 pacientes de atención primaria encontró que el 85% de aquellos que estaban deprimidos habían tenido al menos un episodio depresivo previo (Coyne et al., 1999). De hecho tener antecedentes de depresión producía un valor predictivo mas o menos igual al producido usando un instrumento de detección de casos de depresión (CES-D) (0.25 comparado con 0.28). Esto sugiere que se requiere una evaluación cuidadosa de los instrumentos de cribado ya que un número de los actualmente en uso parecen no tener más valor predictivo que una historia de antecedentes de depresión (Hay que tener en cuenta que frecuentemente la depresión puede ser comórbida con otros problemas de salud mental, que incluye el trastorno límite de la personalidad (e.g. Skodol et al., 1999; Zanarini et al., 1998) y la demencia. (Ballard et al., 1996a).

### **5.3.- Revisión de los instrumentos de identificación de casos**

En la revisión que realiza la guía NICE (2010), se definen los instrumentos de identificación de casos como herramientas de medidas validadas psicométricamente, que se utilizan para identificar a las personas con depresión. La revisión la limitaron a las herramientas de identificación que pueden ser utilizadas en la práctica clínica en el Reino Unido, es decir, Inventario de Depresión de Beck, Cuestionario de salud del Paciente, Cuestionario de Salud General, Escala del Centro de Estudios de Epidemiología de la Depresión, Escala de Depresión Geriátrica, Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, Escala de autovaloración de la Depresión de Zung, y los instrumentos de 1 o 2 ítems. Las herramientas de identificación fueron evaluadas en la consulta (que incluye la atención primaria y servicios de medicina general) y en población comunitaria. Definieron como diagnósticos «patrón oro» los diagnósticos de la depresión del DSM-IV o la CIE-10. Buscaron los estudios que comparaban la identificación de casos con uno de los instrumentos antes mencionados con el diagnóstico de la depresión basado en los criterios del DSM-IV o de la CIE-10 y excluyeron los estudios que no indicaban claramente la comparación con el DSM-IV o la CIE-10, que utilizaban una escala con más de 28 ítems, o que no proporcionaban datos suficientes.

### **5.4.- Resumen estadístico utilizado para evaluar los instrumentos de identificación**

**NOTA DEL GRUPO ELABORADOR:** *Estas nociones se incluyen para introducir algunos elementos básicos que faciliten la comprensión de los distintos resúmenes relatados en este epígrafe. Para una mayor profundización al respecto, se aconseja consultar manuales de metodología de investigación epidemiológica.*

La sensibilidad de un instrumento se refiere a la proporción de personas con la enfermedad que dan positivo en el uso de un instrumento para diagnóstico. Un instrumento que detecta un bajo porcentaje de casos no será muy útil para determinar el número de pacientes que deberían recibir un tratamiento eficaz conocido, ya que muchas personas que deben recibir el tratamiento no lo harán. Cuando la sensibilidad de un instrumento aumenta, el número de falsos negativos disminuirá.

La especificidad de un instrumento se refiere a la proporción de personas sin la enfermedad que dan negativo al aplicarle el instrumento. Esto es importante para que así no se oferten tratamientos

a las personas que no lo necesitan. A medida que la especificidad de un instrumento aumenta, el número de falsos positivos se reducirá.

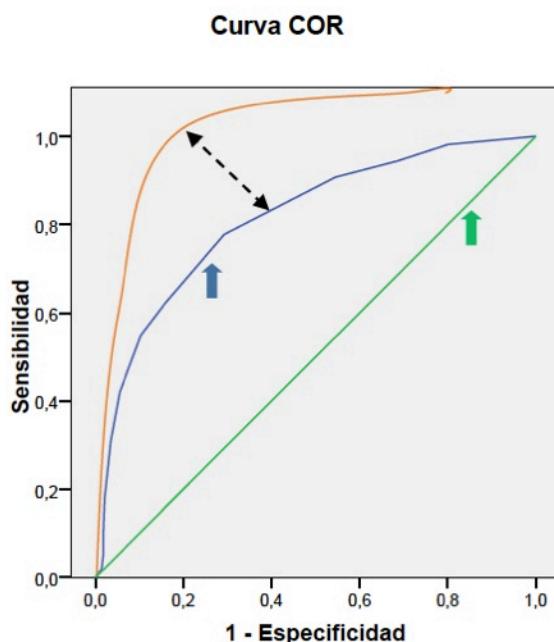
Pero, en la práctica clínica se desconoce si la persona padece o no la enfermedad y, por tanto, son más útiles los conceptos de valor predictivo positivo y negativo. El valor predictivo positivo (VPP) del instrumento es la probabilidad de padecer la depresión si se obtiene un resultado positivo en el test. Se estima por lo tanto a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos. El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de que una persona con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Son más útiles para la práctica clínica porque reflejan la realidad que ocurre en el escenario clínico: tengo un paciente al que aplicar una prueba y quiero saber la probabilidad de que tenga la enfermedad o condición que busco, con el resultado de la misma. El VPN y el VPP hay que tener en cuenta que son sensibles a la prevalencia de la enfermedad. Así, en situaciones de baja prevalencia el VPN aumenta y baja el VPP y viceversa.

Para superar estos inconvenientes, se manejan otros dos conceptos derivados: el ratio de probabilidad positivo (RP+) y el ratio de probabilidad negativo (RP-). El primero nos indica el cociente entre los verdaderos positivos y los falsos positivos y el segundo el cociente entre falsos negativos y verdaderos negativos. Tienen la ventaja de que no varían con la prevalencia y resumen en un solo índice sensibilidad y especificidad. Valores de RP+ superiores a 10 indican un buen rendimiento de la prueba para detectar la enfermedad y valores de RP- pequeños indican una buena capacidad de la prueba para descartarla.

Al describir la sensibilidad y especificidad de los diferentes instrumentos, el GDG de la NICE 2010 define "excelente" como valores por encima de 0,9, «bueno» como de 0,8 a 0,9, 'moderada' como de 0,5 a 0,7, "bajo" de 0,3 a 0,5, y "pobres" como menos de 0,3.

Pero, la sensibilidad y la especificidad, los VPP, VPN y RP+ y RP -, sólo son aplicables a situaciones en las que el resultado de la prueba es dicotómico ("positivo", "negativo"). Cuando la prueba consiste en una escala o un rango de valores, hay que establecer puntos de corte, que permitan establecer niveles de decisión y clasificar en "sanos" o "enfermos" a los sujetos a partir de un determinado valor. Como consecuencia, cada punto de corte elegido originará una sensibilidad y una especificidad distintas. ¿Cuál escoger de los múltiples que se pueden generar? Para ello se diseñó la prueba de las curvas ROC, procedente del manejo de señales de radar. Se trata de una curva que resulta de representar todos los posibles valores que se generan al enfrentar la sensibilidad (verdaderos positivos) en las ordenadas, frente a los falsos positivos (1-especificidad) en las abscisas (en la figura, "C"). Como especificidad y sensibilidad son dependientes entre sí, a medida que elegimos un punto de corte para mejorar la sensibilidad, lo hacemos a costa de bajar especificidad, o viceversa. La curva es ascendente y si una prueba no tuviera capacidad de

discriminar entre grupos, (sensibilidad y especificidad al 50%), la curva sería una diagonal (en la figura, “D”). La prueba es más exacta a medida que la curva se desplaza hacia la arriba y la



### 5.5.- Evaluación de las herramientas de identificación para la depresión

izquierda, es decir, cuando el área que queda bajo la curva, aumenta (en la figura, “H”). Una prueba perfecta dejaría un área bajo la curva de 1 (100%), mientras que una prueba sin capacidad discriminatoria alguna, dejaría un área de 0,5 (50%). Cuanto más cerca de 1 se encuentre el valor del área bajo la curva, mejor capacidad discriminatoria en términos de sensibilidad y especificidad tendrá la prueba.

El GDG de la NICE (2010) realizó un meta-análisis de precisión diagnóstica a fin de obtener cálculos combinados de sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad y de odds ratio diagnóstica (para más detalles, véase el capítulo Métodos de la guía NICE, 2010). Tras el análisis de los instrumentos, se recomiendan puntos de corte para cada una de las escalas ([Tabla 1](#)).

**Tabla 2: Instrumentos de evaluación de la depresión validados en español**

Instrumento/Tipo de población en la que se validó	Resultados psicométricos	Validez diagnóstica
<b>Inventario de Depresión de Beck</b>  Cuestionario autoaplicado de 21 ítems, con 4 opciones para cada ítem, que evalúan la gravedad / intensidad del síntoma, ordenadas de menor a mayor gravedad. Existen dos versiones abreviadas no validadas en nuestro medio.  Rango: 0-63	Validada en contexto español, aunque en poblaciones sin determinar.  Hay una validación en estudiantes universitarios españoles, con finalidad experimental, de la versión de 1978.	alfa de Cronbach 0,76 – 0,95  Hay gran heterogeneidad en las recomendaciones sobre puntos de corte. En población española, a efectos de cribado o detección de casos en población general el punto de corte ha sido establecido en $\geq 13$ puntos, con una S= 100 %, E= 99 %, VPP= 0.72, VPN=1 (punto de corte $\geq 13$ ).  La APA recomienda los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausente o mínima: 0-9</li> <li>• Leve: 10-16</li> <li>• Moderada: 17-29</li> <li>• Grave: 30-36</li> </ul>
<b>PHQ-9</b>	Diseñado originalmente con 9 ítems , con un punto de corte de 10.  Otra versión posterior de 2 ítems (PHQ-2) con punto de corte en 3 (S= 83% E=92%).  En un metaanálisis de 14 estudios para evaluar su capacidad como instrumento de cribado de depresión, S=80% E=92%, CP+: 10.12 CP-: 0.22, con punto de corte en 10. Una reciente revisión sistemática corrobora su buen funcionamiento en diversos entornos, la mayoría en Atención Primaria (aunque ninguno validado en España), además de haber mostrado capacidad para su uso en la monitorización del tratamiento en la depresión y como instrumento de cribado en población general (en estudios fuera de España).	
<b>General Health Questionnaire-GHQ</b>  Desarrollado como instrumento de evaluación psiquiátrica, que incluye varios constructos como ansiedad y depresión. Tiene dos versiones: una de 28 ítems y otra de 12. Inicialmente fue validado en pacientes de Atención Primaria y adaptado por primera vez en España en el entorno comunitario	1003 pacientes hospitalizados  Hay un estudio que comprobó la fiabilidad entre una versión telefónica y otra heteroadministrada en pacientes de AP, con resultados favorables.  Pacientes con un problema de salud recolectados de salas de espera de consultas de un hospital del País Vasco (Unidades del Dolor, Obstetricia, Ginecología, Endocrinología, Gastroenterología, Neurología, Urología, Neumología, Nefrología, ORL, Psiquiatría).	S= 87%, E=88% (similar al instrumento original validado en pacientes de AP).  S= 68% E= 89%  CP+: 6.35

<b>Escala de Hamilton para la Depresión</b> <b>HADS-D</b>	Validación de la versión de 17 ítems. 115 pacientes que habían participado en un ensayo clínico con antidepresivos + 20 pacientes con depresión del Servicio de Psiquiatría del Hospital San Carlos.	Fiabilidad interobservador: $r = 0.99$ ; Alfa de Cronbach: 0.72) Análisis factorial: 5 factores explican el 56% de la varianza	Puntos de corte sugeridos en la Guía NICE: • No deprimido: 0-7 • Depresión ligera/menor: 8-13 • Depresión moderada: 14-18 • Depresión severa: 19-22 • Depresión muy severa: >23
	La versión inicial de 21 ítems no suele usarse para valorar la intensidad o gravedad de la depresión, y se emplea una versión reducida de 17 ítems. Cada ítem se evalúa con un baremo de 3 (ausente, dudoso o trivial, presente) o 5 posibilidades (ausente, dudoso o trivial, leve, moderado, grave), en función de la intensidad de los síntomas que presenta el paciente. Rango: 0-52.	Alfa de Cronbach: HDRS-6 = 0.6; HDRS-17 y 21 $\geq 0.7$ ; Test-retest: CCI: HDRS-6, 17 y 21 $\geq 0.9$ ; Fiabilidad interobservador: CCI: HDRS-6, 17 y 21 $\geq 0.9$ . Puntos de corte: 168 pacientes de Servicios de Psiquiatría.	Para la evaluación de la respuesta al tratamiento: • Adecuada: ↓ $\geq$ del 50% de la puntuación inicial de la escala, • Parcial: ↓ entre el 25-49% • No respuesta: ↓ < 25% Otros puntos de corte sugeridos: • 0-6 Sin Depresión • 7-17 Depresión ligera • 18-24 Depresión moderada • >25 Depresión grave
<b>Escala de la depresión de Montgomery-Asberg:</b>	Escala heteroaplicada de 10 ítems. Contempla 7 niveles de gravedad, puntuados de 0 a 6, de los cuales cuatro (0-2-4-6) están predefinidos y los tres restantes (1-3-5) se reservan para situaciones intermedias en las que no es posible asignar con claridad el grado de intensidad sintomática a alguno de los niveles anteriores. Rango: 0-60	La validación más reciente se realizó en 108 pacientes ambulatorios entre 18-65 años del Servicio de Psiquiatría, con trastorno del estado de ánimo (trastorno depresivo mayor, distimia o trastornos adaptativos con estado de ánimo depresivo)	Alfa de Cronbach's: MADRS = 0.88; test-retest: 0.94 fiabilidad interobservador: CCI= 0.98 Puntos de corte sugeridos: • Normal: 0-6 • Depresión leve: 7-19 • Depresión moderada: 20-34 • Depresión grave: $\geq 35$
<b>Escala de Depresión de Bech-Rafaelsen (Melancolía)</b>	11 ítems con 5 posibles valores. Rango: 0-44	234 sujetos > 60 años 113 pacientes con trastorno bipolar con episodio maníaco y 102 pacientes bipolares con episodio depresivo alpha ( $>0.80$ )	Validez de constructo: 3 factores explicaban un 41% de la varianza. Alfa de Cronbach $>0,8$ Validez interobservador CCI>0,8
<b>CES-D</b>	Desarrollada para su uso en estudios epidemiológicos en población general a partir de otras escalas (Zung, Beck, etc.). Autoadministrada, con 20 ítems y 4 opciones de respuesta.	Pacientes con trastornos afectivos	Alfa de Cronbach en muestras poblacionales: 0,85 y en muestras clínicas: 0,90 Finalidad investigadora y epidemiológica.

<b>Escala para la Detección de Depresión en Ancianos [EDDA]</b>	10 consultas de atención primaria de 2 ZBS urbanas y 3 consultas de psiquiatría para 216 pacientes de $\geq 65$ años en los que se sospechó la presencia de un trastorno en el estado de ánimo.	Fiabilidad intra e interobservador: CCI=0,85 y 0,90.  Alfa de Cronbach = 0,79.  análisis factorial: 8 factores capaces de explicar el 55,8% de la varianza total.	Para una puntuación mayor o igual a 15, S= 90,1% y E= 74,8% RP+: 3,58
<b>Escala Autoaplicada para la Medida de la Depresión de Zung<sup>17</sup></b>	Escala autoaplicada con 20 frases relacionadas con la depresión, formuladas la mitad en términos positivos y la otra mitad en términos negativos, evaluados por una escala Likert de 4 puntos.  Rango: 20-80.	Alfa de Cronbach: 0,79 y 0,92)	Se utilizan sistemas de puntuación total y normalizados (% de la puntuación total). Los puntos propuestos en nuestro medio son:  puntuación normalizada(puntuación total): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal: &lt;35 (&lt; 28 puntos)</li> <li>• Depresión leve: 36-51 (28-41 puntos)</li> <li>• Depresión moderada: 52-67 (42-53 puntos)</li> <li>• Depresión grave: &gt;68 (&gt;53 puntos)</li> </ul> Punto de corte en 18: S=94% E= 94% <sup>18</sup>
<b>Escala de Depresión Geriátrica</b>	Validación de la versión GDS-5 y GDS-15 en 155 pacientes geriátricos que acudieron a consulta de geriatría de un hospital  Existen múltiples versiones de 30, 15, 10, 5 y 4 ítems, desde las primeras validaciones en español <sup>19</sup> .	Versión de 30 ítems: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal: 0-9</li> <li>• Depresión moderada: 10-19</li> <li>• Depresión severa: 20-30</li> </ul> Versión de 15 ítems: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal: 0-5</li> <li>• Depresión moderada: 6-9</li> <li>• Depresión severa: 10-15</li> </ul>	GDS-5: S=99%, E= 57%, VPP 0,75, VPN 0,98.  GDS-15: S= 93%, E= 73%, VPP 0,82, VPN 0,89.  La escala GDS-5 se comportaba de forma diferente en hombres y mujeres, con menor especificidad en mujeres (45%) que en varones (77%).
	249 personas $>65$ años, (un 65% analfabetos o sin estudios), en consultas de Atención Primaria	Fiabilidad interobservador: 0,65  Alfa de Cronbach: 0,99.	GDS-15  Área bajo la curva (ROC): 0,83  S= 81,1%, E= 76,7%, para un punto de corte de 5 o más puntos.
	516 ancianos institucionalizados, y en la comunidad	Alfa de Cronbach: 0,8  6 componentes, 44,3% de la varianza	
<b>Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión<sup>20</sup></b>			

S: Sensibilidad

E: Especificidad

CCI: Coeficiente de correlación intraclass

VPN: valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

CP+: Cociente de probabilidad positivo

CP-: Cociente de probabilidad negativo

- <sup>5</sup> Conde, V.; & Useros, E. (1975). Adaptación castellana de la escala de evaluación conductual para la depresión de Beck. *Revista de Psiquiatría y Psicología Médica de Europa y América Latina*, 12, 217-236.
- <sup>6</sup> Sanz, J.; Vázquez C. (1998). Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para la depresión de Beck. *Psicothema*, 10(2), 303-318
- <sup>7k</sup> Lasa, L.; Ayuso-Mateos, J. L.; Vázquez, J. L. et al (2000). The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *Journal of Affective Disorders*, 57: 261-265
- <sup>8</sup> American Psychiatric Association (2000). *Handbook of Psychiatric Measures*. 2nd Ed. Washington,DC: American Psychiatric Association.
- <sup>9</sup> Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., et al. (1999) Validation and utility of a self-report version of the PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Journal of the American Medical Association*, 282, 1737-1744.
- <sup>10</sup> Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (2003). The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Medical Care*, 41(11), 1284-1292.
- <sup>11</sup> Gilbody, S.; Richards, D.; Brealey, S.; & Hewitt, C. (2007). Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 22(11), 1596-1602.
- <sup>12</sup> Kroenke, K.; Spitzer, R. L.; Williams, J. B. W.; & Löwe, B. (2010). The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *General Hospital Psychiatry*, 32(4), 345-359.
- <sup>13</sup> Löwe, B.; Unützer, J.; Callahan, C. M.; Perkins, A. J.; & Kroenke, K. (2004). Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Medical Care*, 42(12), 1194-1201.
- <sup>14</sup> Martin, A.; Rief, W.; Klaiberg, A.; & Braehler, E. (2006). Validity of the Brief Patient Health Questionnaire Mood Scale (PHQ-9) in the general population. *General Hospital Psychiatry*, 28(1), 71-77.
- <sup>15</sup> Diez-Quevedo, C.; Rangil, T.; Sanchez-Planell, L.; Kroenke, K.; & Spitzer, R. L. (2001). Validation and utility of the patient health questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients. *Psychosomatic Medicine*, 63(4), 679-686.
- <sup>16</sup> Pinto-Meza, A.; Serrano-Blanco, A.; Peñarrubia, M. T.; Blanco, E.; & Haro, J. M. (2005). Assessing depression in primary care with the PHQ-9: can it be carried out over the telephone? *Journal of General Internal Medicine*, 20(8), 738-742.
- <sup>17</sup> Orive, M.; Padierna, J. A.; Quintana, J. M.; Las-Hayas, C.; Vrotsou, K.; & Aguirre, U. (2010). Detecting depression in medically ill patients: Comparative accuracy of four screening questionnaires and physicians' diagnoses in Spanish population. *Journal of Psychosomatic Research*, 69(4), 399-406.
- <sup>18k</sup> Goldberg, D. P.; & Blackwell, B. (1970). Psychiatric illness in general practice. A detailed study using a new method of case identification. *British Medical Journal*, 1(5707), 439-43.
- <sup>19</sup> Muñoz, P. E.; Vázquez, J. L.; Rodríguez Insausti, F.; Pastrana, E.; & Varo, J. (1979). [Spanish adaptation of the General Health Questionnaire (G.H.Q.) of D. P. Goldberg (a method for identifying psychiatric cases in the community)]. *Archivos de Neurobiología*, 42(2), 139-58
- <sup>20k</sup> Lobo, A., Pérez-Echeverría, M. J., & Artal, J. (1986). Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychological Medicine*, 16(1), 135-140.
- <sup>21k</sup> Badia, X.; Gutiérrez, F.; Wiklund, I.; & Alonso, J. (1996). Validity and reliability of the Spanish version of the Psychological General Well-Being Index. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 5(1), 101-108.
- <sup>22</sup> Sánchez-López, M. D. P., & Dresch, V. (2008). The 12-Item General Health Questionnaire (GHQ-12): reliability, external validity and factor structure in the Spanish population. *Psicothema*, 20(4), 839-843.
- <sup>23</sup> Ramos-Brieva, J. A.; & Cordero-Villafafila, A. (1988) A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of Psychiatry Research*, 22 (1), 21-8.
- <sup>24</sup> Shelton, R. (2006). Management of major depressive disorders following failure of antidepressant treatment. *Primary Psychiatry*, 12(4), 73-82.
- <sup>25</sup> Vázquez, C. (1995). Evaluación de trastornos depresivos y bipolares. En Roa A. (ed.). *Evaluación en psicología clínica y de la salud*. Madrid: CEPE; 163-209.
- <sup>26</sup> Bobes, J.; Bulbena, A.; Luque, A.; Dal-Ré, R.; Ballesteros, J.; Ibarra, N.; & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP) (2003). Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Hamilton Depresión Rating Scale para la evaluación de la depresión. *Medicina Clínica*, 20(18), 693-700.
- <sup>27</sup> Mynors-Wallis, L. M.; Gath, D. H.; Day, A. et al (2000). Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *British Medical Journal*, 320, 26-30
- <sup>28</sup> Salamero, M.; Boget, T.; Garolera, M. et al (1999). Test psicológicos, neuropsicológicos y escalas de valoración. En: Soler PA, Gascón J eds. *RTM-II: Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales*. Barcelona: Masson S.A., 383
- <sup>29</sup> Lobo, A.; Chamorro, L.; Luque, A.; Dal-Ré, R.; Badía, X.; & Baró, E. (2002). 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. *Medicina Clínica*, 118, 493-499.
- <sup>30k</sup> Martínez, R.; Bourgeois, M.; Peyre F. et al (1991). Estudio de la validación de la escala de depresión de Montgomery y Asberg. *Revisita de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 11: 9-14
- <sup>31</sup> Snaith, R. P.; Harrop, F. M.; Newby, D. A. et al (1986). Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *British Journal of Psychiatry*, 148: 601-604.
- <sup>32</sup> Vieta E, Bobes J, Ballesteros J, González-Pinto A, Luque A, Ibarra N; & Spanish Group for Psychometric Studies (GEEP)(2008). Validity and reliability of the Spanish versions of the Bech-Rafaelsen's mania and melancholia scales for bipolar disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*;117(3), 207-15
- <sup>33</sup> Soler, J.; Pérez-Sola, V.; Puigdemont, D.; Pérez-Blanco, J.; Figueres, M.; & Alvarez E (1997). Estudio de validación del Center for Epidemiologic Studies-Depresion (CES-D) en una población española de pacientes con trastornos afectivos. *Actas Luso Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 25, 243-249
- <sup>34</sup> López-Torres-Hidalgo, J. D.; Galdón-Blesa, M. P.; Fernández-Olano, C.; Escobar-Rabadán, F.; Montoya-Fernández, J.; Boix-Gras, C.; Montes-Lozano, M. J.; et al. (2005). Diseño y validación de un cuestionario para la detección de depresión mayor en pacientes ancianos. *Gaceta Sanitaria* , 19(2), 103-112.
- <sup>35k</sup> Conde, V.; Escribá, J. A.; Izquierdo, J. (1970). Evaluación estadística y adaptación castellana de la escala autoaplicada para la depresión de Zung. *Archivos de Neurobiología*, 33,185-206.

- <sup>36</sup> Conde, V.; Esteban Chamorro, T. (1973). Revisión crítica de dos adaptaciones castellanas de la "Self-Rating Depression Scale" (SDS) de Zung. *Archivos de Neurobiología*, 36, 375-392.
- <sup>37</sup> Ramos Brieva, J. A.; Lafuente López, R.; Montejo Iglesias, M. L.; Moreno Sarmiento, A.; Ponce de León Hernández, C.; Méndez Barroso, R.; Cordero Villafáfila, A. (1991). Valor predictivo de la escala de Zung en la depresión geriátrica. *Actas Luso Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 19(2), 122-6.
- <sup>38</sup> Vázquez, C.; Jiménez, F.(2000). Depresión y manía. En: Bulbena, A.; Berrios G, Fernández de Larrinoa P (eds.). Medición clínica en psiquiatría y psicología. Barcelona: Masson S.A. 2000; p 271-272.
- <sup>39</sup> Seva-Díaz, A (1982). La depresión y su evaluación. En: Rabassa, B. (ed.). *Estudio sociológico "libro blanco": la depresión en España*. Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. Lederle eds., 75-84
- <sup>40</sup> Ramos Brieva, J. A.; Montejo Iglesias, M. L.; Lafuente López, R.; Ponce de León Hernández, C.; Moreno Sarmiento, A.(1991). Validación de la Geriatric Depression Screening Scale. *Actas Luso Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines* 19(3), 74-7.
- <sup>41</sup> Salamero, M.; Marcos, T. (1991). Factor study of the Geriatric Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86, 283-286.
- <sup>42</sup> Martínez, E.; Díaz-Chávez, G.; García, J. A.; Gil, P. (1993). Escala de Yesavage reducida: su validez para detectar trastornos afectivos. *Revista española de Geriatría y Gerontología*, 28 (Supl 1), 28.
- <sup>43</sup> De Dios, R.; Hernández, A. M.; Rexach, L. I.; Cruz, A. J.(2001) Validación de una versión de cinco ítems de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage en población española. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 36, 276-280
- <sup>44</sup> Aguado, C.; Martínez, J.; Onís, M. C.; Dueñas, R. M.; Albert, C.; Espejo, J.(2000). Adaptación y validación al castellano de la versión abreviada de la "Geriatric Depression Scale" (GDS) de Yesavage. *Atención Primaria* ,26 (Supl 1), 328.
- <sup>45</sup> Martínez de la Iglesia, J.; Onís Vilches, M. C.; Dueñas Herrero, R.; Albert Colomer, C.; Aguado Taberné, C.; Luque Luque R. (2002). Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam*, 12(10), 26-40.
- <sup>46</sup> Rodríguez Testal, J. F.; Valdés M.; Benítez, M. M. (2003). Propiedades psicométricas de la escala geriátrica de depresión (GDS): análisis procedente de cuatro investigaciones. *Revista española de Geriatría y Gerontología* 38(3), 132-144.
- <sup>47</sup> Tejero, A.; Guimerá, E. M.; Farré, J. M.; Peri, J. M.(1986). Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Revista del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, 13, 233-238.
- <sup>48</sup> Caro, I.; Ibáñez, E. (1992). La escala hospitalaria de ansiedad y depresión. *Boletín de Psicología*, 36, 43-69.
- <sup>49</sup> Herrero, M. J.; Blanch, J.; Peri, J. M.; De Pablo, J.; Pintor, L.; Bulbena, A. (2003). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, 25(4),277-283.
- <sup>50</sup> Quintana, J. M.; Padierna, A.; Esteban, C.; Arostegui, I.; Bilbao, A.; Ruiz, I. (2003). Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107(3), 216-221

### **5.5.1- Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ)**

El cuestionario de salud del paciente se desarrolló a partir del más pormenorizado PRIME-MD (Spitzer et al., 1994). Hay tres instrumentos principales que se han desarrollado a partir de esta escala: el PHQ-9 (Spitzer et al., 1999), PHQ-2 (Kroenke et al., 2003) y las «preguntas Whooley (Whooley et al., 1997).

El PHQ-9 tiene nueve ítems y tiene un punto de corte de 10. Aunque el PHQ-2 y las preguntas Whooley utilizan los mismos dos ítems, la diferencia es que mientras que el PHQ-2 sigue el formato de puntuación de la PHQ-9 (escalas tipo Likert), la versión Whooley dicotomiza las preguntas (sí / no) y tiene un punto de corte de 1 en comparación con 3 para el PHQ-2. Para el PHQ-9 en las muestras de consulta (personas en atención primaria o en el ámbito de la medicina general), hubo una heterogeneidad relativamente alta (aunque de un nivel similar al de la mayoría de los otras escalas). Se encontró para el PHQ-9 una buena sensibilidad (0,82; IC 95%: 0,77 a 0,86) y especificidad (0,83; IC 95%: 0,76 a 0,88). Para el PHQ-2 no pudieron realizar un meta-análisis al existir una heterogeneidad muy alta. El análisis de las preguntas de Whooley incluyó estudios tanto de la consulta como de muestras de enfermos físicos crónicos ya que había muy pocos estudios para desglosar por población. En esta escala se encontró que tenía una alta sensibilidad (0,95; IC 95%: 0,91, 0,97) pero una menor especificidad (0,66; IC 95%: 0,55, 0,76). Un único estudio realizado por Arroll y colaboradores (2005) añadió una pregunta adicional a los dos en el PHQ-2, preguntando al paciente si querían ayuda para su depresión. Esto aumentó la especificidad y el GDG consideró las conclusiones del estudio y la adopción de la tercera pregunta, pero como no era más que un solo estudio el que muestra el efecto de este enfoque, el GDG decidió no aprobarlo. No fue posible realizar un meta-análisis sobre los efectos de cualquiera de las escalas PHQ o las preguntas Whooley en las personas de edad avanzada debido a la falta de datos (un estudio de cada uno PHQ-9, PHQ-2 y Whooley). (NICE, 2010)

La guía NZGG (2008) considera al Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ -9) como el cuestionario más robusto, aceptable para los pacientes y rápido de utilizar. La guía ICSI 2010 basándose en un reciente meta-análisis de Gilbody et al. (2007), recomienda su uso como instrumento de cribado de depresión mayor en población general y en pacientes de atención primaria.

En España ha sido validado su antecesor el PRIME-MD (Baca et al., 1999) para población hospitalaria (Díez-Quevedo et al., 2001), pero no contamos con datos de validación del PHQ-9 en población de atención primaria española, tanto en sus formas autoadministrada, como heteroadministrada. En cambio, sí ha sido validado para ser usado vía telefónica (Pinto-Meza et al., 2005).

## **5.5.2.- Inventario de Depresión de Beck (BDI)**

Beck desarrolló originalmente la BDI en la década de 1960 (Beck et al., 1961) y posteriormente actualizó la versión original de 21 ítems (Beck et al., 1979; Beck et al., 1996). Esta escala se ha utilizado ampliamente como una medida de resultado de la depresión y también se utiliza para proporcionar datos sobre la gravedad de la depresión. Comúnmente se utiliza un punto de corte de 13 en los estudios de identificación.

Además, la sub-escala cognitivo-afectivas de la BDI ha sido a menudo utilizada para identificar la depresión. Además, se ha desarrollado una versión abreviada (BDI-fast screen) específicamente para su uso en atención primaria (Beck et al., 1997).

Para el BDI de 21 ítems había una alta heterogeneidad de las muestras de consulta. El BDI pareció funcionar relativamente bien en términos de sensibilidad (0,85; IC 95% 0,79 a 0,90) y especificidad (0,83; IC 95%: 0,70 a 0,91). Esto también era coherente con la odds ratio de los diagnósticos. Sin embargo, esto se basa solo en cuatro estudios de modo que es difícil sacar conclusiones firmes. Los análisis de subgrupos en las personas de edad avanzada no fueron posible ya que hubo sólo dos estudios de esta población. (NICE, 2010).

### **5.5.2.1.- BDI- sin ítems somáticos**

Datos de la BDI fast-screen (Beck et al., 2000) y de la BDI: forma breve (Beck et al., 1974; Beck et al., 1996) se combinaron para evaluar el impacto de la eliminación de elementos somáticos ya que los datos de ambas escalas eran relativamente escasos, pero la heterogeneidad de los estudios fue demasiado elevada para poder realizar un meta-análisis. (NICE, 2010)

## **5.5.3.- Cuestionario de Salud General (GHQ)**

El GHQ (Goldberg & Williams, 1991) fue desarrollado como una medida general de malestar psiquiátrico y mide una gran variedad de cuadros como la depresión y la ansiedad. Las versiones utilizadas para fines de identificación son el GHQ-28 (punto de corte 5) y GHQ-12 (punto de corte 3).

Había sólo dos ensayos del GHQ-28, por lo tanto no llevaron a cabo un meta-análisis. Además, si bien hay más estudios sobre el GHQ-12, había una heterogeneidad muy alta para los estudios sobre las poblaciones de consulta por lo que a estos estudios tampoco se les realizó un meta-análisis. Por otra parte, un meta-análisis específico para las personas de edad avanzada no fue posible debido a la falta de estudios (dos estudios). (NICE 2010)

#### **5.5.4.- Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)**

La HADS (Zigmond & Snaith, 1983) es una medida de la depresión y la ansiedad para personas con problemas de salud física. La sub-escala de depresión tiene 7 ítems y el punto de corte es de 8-10 puntos.

Un total de 21 estudios fueron incluidos en la revisión, sin embargo, no se pudo realizar meta-análisis debido a la muy alta heterogeneidad en todos los subgrupos, incluyendo las poblaciones de consulta y los adultos mayores. (NICE, 2010)

#### **5.5.5.- La Escala del Centro de Estudios de Epidemiología de la Depresión (CES-D)**

El CES-D (Radloff, 1977) tiene 20 ítems y el punto de corte es de 16. También es relativamente frecuente utilizarla como una medida de resultado. Hay varias formas cortas de la CES-D, que incluye una escala de 8 -, 10 - y 11-items.

Había una alta heterogeneidad de la muestra en consulta. Para la población adulta mayor, el estudio de Haringsma y colaboradores (2004) fue retirado del análisis que resultó de una heterogeneidad aceptable.

Para las muestras de consulta la sensibilidad fue alta (0,84; IC 95%: 0,78 a 0,89), pero la especificidad fue inferior (0,74; IC 95%: 0,65 a 0,81). Para los adultos mayores, había una sensibilidad relativamente baja (0,81; IC 95%: 0,74 a 0,87) y una especificidad más alta (0,79; IC 95%: 0,67 a 0,87). (NICE, 2010)

#### **5.5.6.- Escala de Depresión Geriátrica (GDS)**

El GDS se ha desarrollado para evaluar la depresión en las personas de edad avanzada. La escala original de 30 ítems (punto de corte de 10 puntos) fue desarrollado por Yesavage y colaboradores (1983) y más recientemente ha sido validada, una versión de 15 ítems (punto de corte de 5 puntos).

A pesar del gran número de estudios (18 estudios), hubo una heterogeneidad muy alta para el GDS por lo que no realizaron ningún meta-análisis. Sin embargo, fue posible analizar los estudios sobre el GDS-15.

En la población de la consulta había una sensibilidad más alta (0,87; IC 95%: 0,80 a 0,91), pero la especificidad (0,75; IC 95%: 0,69 a 0,80) fue relativamente baja.

No se llevaron a cabo los análisis de subgrupos para las personas de edad avanzada ya que todos los participantes eran mayores de 65 años de edad. (NICE 2010)

### **5.5.7.- Escala de autovaloración de la Depresión de Zung**

La escala de auto-valoración de la depresión fue desarrollada por Zung (Zung, 1965) y ha sido revisada (Guy, 1976). Contiene 20 ítems, utilizándose normalmente un punto de corte de 50 . A veces se utiliza también como una medida de resultado. No hubo estudios suficientes para llevar a cabo un meta-análisis. (NICE, 2010).

En España los resultados de sensibilidad y especificidad para detectar depresión mayor y distimia en el contexto de Atención Primaria, fueron respectivamente, 0,95 (IC95%: 0,87-1) y 0,74 (IC95%: 0,68-0,79). El área bajo la curva ROC fue de 0,93 (Aragonés et al., 2001). Además, en este mismo contexto, la escala de Zung ha mostrado una significativa asociación entre pacientes con síntomas somáticos y la gravedad de la depresión (García-Campayo et al., 2008)

### **5.5.8.- Herramientas de un solo ítem**

Encontraron cinco estudios para evaluar una medida de un ítem en las muestras de consulta. Había una sensibilidad relativamente buena (0,84; IC 95%: 0,78 a 0,89), pero muy baja especificidad (0,65; IC 95%: 0,55 a 0,73). La tasa de diagnóstico con la oportunidad relativa (odds ratio) indicaba una falta de precisión (9,67; IC 95%: 5.35 a 17.46). No fue posible llevar a cabo un análisis de subgrupos de adultos mayores ya que había sólo dos estudios. (NICE, 2010)

### **5.5.9.- Comparando los coeficientes de validez para las herramientas de identificación de casos en las personas mayores de 65 años.**

Los análisis que se han hecho para ver la validez de estos instrumentos en población mayor son poco concluyentes, ya que muchos instrumentos no han sido probados en este segmento poblacional.

El GDS y GDS-15 se utilizan casi siempre para las personas mayores de 65 años. La validez de estas medidas en estos ya se ha detallado en el análisis anterior.

Aunque la guía NICE 2010 recomienda el uso para las personas con dificultades en la comunicación o en el lenguaje, por ejemplo las personas con deficiencias sensoriales, los profesionales deberían considerar la posibilidad del uso de un “Termómetro de la preocupación” y/o preguntar a miembros de la familia o cuidadores sobre la existencia de sintomatología depresiva, no existen datos científicos que avalen y permitan recomendar su uso en población española (y aún menos hablar de puntos de corte). Sí que existe un estudio de la validez de este instrumento

en pacientes oncológicos -pero esto es una población muy definida y los resultados obtenidos son difíciles de generalizar a otro tipo de pacientes-. (Gil et al, 2005)

*Nota: El termómetro de la preocupación- angustia es un instrumento de cribado con una única pregunta, que identificara la preocupación –angustia de cualquier origen. El paciente pone una marca en la escala de la respuesta. “Durante la ultima semana como de preocupado se ha sentido en una escala de 0 a 10? Puntuaciones de 4 o mas indican un nivel importante de preocupación.- angustia que debería ser investigada.(Roth AJ. et al., 1998).*

## 5.6. Resumen clínico.

El GDG de la guía NICE (2010) encontró una heterogeneidad muy elevada para casi todos los instrumentos de identificación, lo que es una limitación importante de la revisión. Las Escalas variaban mucho en lo que se refiere a la población destinataria, en el número de ítems y en los sistemas de puntuación. Cuando se compara con la escala Whooley, otras escalas, como el PHQ-9 y GDS-15, éstas tenían mejor especificidad, pero no tanta sensibilidad.

También se llevan a cabo análisis de subgrupos para las personas de edad avanzada, esto incluye no solamente escalas específicamente dirigidas a esta población (por ejemplo, el GDS y GDS-15), sino también todas las herramientas que se revisaron. El GDS-15 parecía ser relativamente eficaz en las poblaciones de consulta. Sin embargo, a pesar del gran número de estudios sobre el GDS de 30 items no se pudieron incluir en el análisis ya que la heterogeneidad era muy alta. Había menos estudios sobre la CES-D, pero los datos disponibles sugieren una ligera, no estadísticamente significativa, reducción de la sensibilidad en comparación con la población en consulta en su conjunto. Había estudios dirigidos a las personas de edad avanzada de todas las escalas que evaluaron, sin embargo el número de estudios era demasiado pequeño para llevar a cabo un meta-análisis de ninguna de estas herramientas. (NICE, 2010).

## 5.7.- Evidencia Económica Sanitaria y Consideraciones

No se encontró ninguna evidencia sobre la relación coste-eficacia de las herramientas de identificación de casos para la depresión en atención primaria y en la comunidad. (NICE, 2010)

## 5.8.- De la evidencia a las recomendaciones

El GDG señala la diferente naturaleza de las escalas contenidas en la revisión y sus propiedades psicométricas y el posible beneficio de un proceso de dos etapas de identificación y diagnóstico.

La primera etapa de la identificación de casos requiere el uso de un instrumento altamente sensible que pueda ser utilizado en la práctica clínica habitual, con una formación limitada y sin dificultades en su aplicación. Los datos apoyan el uso de las preguntas Whooley y dado que esta medida ya está en uso actual en atención primaria el GDG de la NICE (2010) llegó a la conclusión de que en la primera etapa de identificación de los casos las preguntas Whooley sigue siendo un instrumento adecuado para la depresión. Sin embargo, dada la falta de especificidad encontrada con las preguntas Whooley la opinión del GDG es que las personas con una respuesta positiva se beneficiarían de una evaluación clínica más detallada lo que puede incluir un instrumento más minucioso que posea mejores propiedades psicométricas en general. Se señala pues, que además de realizar una evaluación más exhaustiva de la salud mental como se recomienda en la versión anterior de la guía NICE, la necesidad de ir más allá del simple recuento de los síntomas por lo que la recomendación de la guía NICE (2004) ha sido modificada. Otras recomendaciones de la guía anterior siguen siendo esencialmente las mismas. (NICE, 2010)

## 5.9.- Recomendaciones

**5.1.** Esté alerta a la posibilidad de depresión (particularmente en aquellos casos con una historia anterior de a o enfermedades físicas crónicas con dificultades funcionales asociadas) y considere realizar estas dos preguntas a aquellos pacientes en los que se sospeche depresión:

“Durante el último mes ¿se ha sentido a menudo preocupado por sentirse bajo de ánimo, triste o desanimado?”

Durante el último mes, ¿se ha sentido preocupado por haber perdido interés y satisfacción en hacer cosas?\*\* (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**5.2.** Si una persona responde “sí” a cualquiera de las preguntas de identificación de la depresión, el médico tendría que revisar el estado mental de la persona, la funcionalidad y las dificultades funcionales interpersonales y sociales asociadas. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**5.3.** Cuando al evaluar a una persona se sospecha el diagnóstico de depresión, considere el uso de un instrumento de medición validado (para los síntomas, funcionalidad y/o discapacidad) para informar y evaluar el tratamiento. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

El GDG ateniéndose a las circunstancias de nuestro contexto recomienda que no se debería realizar el cribado sistemático a población que acude a consultas de A. Primaria. Sí es aconsejable en aquellos casos con una historia anterior de depresión o enfermedades físicas crónicas con dificultades funcionales asociadas.

\* Se ha sugerido que el uso de una pregunta adicional “¿Cree usted que necesita ayuda y le gustaría que le ayudaran? puede mejorar la especificidad de las preguntas de selección.

## 6.- ¿CÓMO DIAGNOSTICAR Y VALORAR LA GRAVEDAD DE LA DEPRESIÓN?

### 6.1.- Introducción

La identificación exacta de la depresión es un primer paso esencial en el manejo de las personas con este trastorno. Si se sospecha la presencia de la misma, ya sea clínicamente o por los resultados de los métodos de cribado, la confirmación del diagnóstico no debe demorarse. Especial atención merecen las personas que han recibido tratamiento a causa de los síntomas de la depresión, como a los que están siendo tratados por otros problemas, incluyendo enfermedades de tipo físico.

Como ya se ha dicho anteriormente, los médicos de familia suelen detectar bien los casos sin depresión, pero tienen más problemas en la detección de los casos verdaderos (Mitchell et al., 2009); aunque esta falta de reconocimiento de la depresión tal vez se refiere más a la depresión leve que a la depresión moderada o grave (Kessler et al., 2003). Otra reciente revisión sistemática con meta-análisis ha evaluado la capacidad diagnóstica para la depresión por médicos que no son psiquiatras (Cepoiu, 2008), tanto en el entorno de Atención Primaria, como de Urgencias o consultas externas. La revisión sólo incluyó estudios en los que el diagnóstico fue comparado con un patrón-oro y de los 36 analizados, 27 se habían realizado en el contexto de Atención Primaria. Los resultados del meta-análisis mostraron una alta especificidad en el diagnóstico, pero una baja sensibilidad (Especificidad: 83,7%, IC 95%: 77,5 a 90,0), (Sensibilidad: 36,4%, IC 95%: 27,9 a 44,8 y del 42,3% tomando las curvas ROC), con una OR diagnóstica de 4, 0 (IC 95%: 3,2 a 4,9), confirmando que más de la mitad de episodios de depresión no son identificados por sus médicos y que, por tanto, es necesario un esfuerzo en este sentido.

### 6.2.- Diagnóstico de la Depresión

Los criterios de diagnóstico y los métodos de clasificación de los trastornos depresivos han cambiado sustancialmente a lo largo de los años.

Aunque con la incorporación de los criterios operativos diagnósticos ha mejorado la fiabilidad del diagnóstico, esto no elude el problema fundamental de tratar de clasificar un trastorno que es heterogéneo y que es mejor considerado de forma dimensional. (NICE, 2010).

Los sistemas diagnósticos utilizados (CIE-10 y DSM-IV) tienen prácticamente las mismas características para una depresión con gravedad “clínicamente significativa” (se denomina episodio depresivo mayor en el DSM IV o episodio depresivo según CIE-10), sin embargo difieren en sus umbrales, en el DSM-IV se requiere un mínimo de 5 sobre 9 síntomas (que debe incluir el estado de ánimo deprimido y / o anhedonia) y según la CIE-10 se requieren 4 de los 10 síntomas (incluidos al menos dos de estos tres, ánimo depresivo, anhedonia y la pérdida de energía). Esto puede significar que más personas sean identificadas como depresivas utilizando los criterios de la CIE-10 en comparación con los del DSM-IV (Wittchen et al., 2001) o, al menos, que las poblaciones sean algo diferentes (Andrews et al., 2008) y esto está relacionado con que en el DSM-IV sólo se necesita uno de los 2 síntomas principales y en la CIE-10 2 de los 3.

Estos estudios hacen hincapié en que, aunque similares, los dos sistemas no son idénticos, y que esto es particularmente evidente en el umbral adoptado para indicar significación clínica. Se ha ampliado la gama de trastornos depresivos que deben considerarse en la guía NICE (2010) y se subraya que estas "agrupaciones" deben ser consideradas como subdivisiones pragmáticas de dimensiones en forma de viñetas o ejemplos en lugar de categorías firmes. La guía NICE (2010) considera que es importante reconocer la incertidumbre inherente en nuestra comprensión actual de la depresión y su clasificación y que asumir una falsa certeza categórica es probable que sea inútil y perjudicial.

En contraste con las guías anteriores de la NICE, en la actualización 2010 utilizan el DSM-IV en lugar de la CIE-10 para definir el diagnóstico de la depresión, porque el GDG argumenta que gran parte de la investigación que forma la base de la evidencia para los tratamientos casi siempre utilizan el DSM-IV., y además han tratado de evitar lo que puede ocurrir en la CIE-10: favorecer el centrarse en un solo aspecto (recuento de síntomas) para definir la gravedad del episodio depresivo, lo que puede tener el efecto no deseado de influir en la clasificación de la depresión y en la elección del tratamiento.

- Los siguientes síntomas depresivos requieren ser evaluados para determinar la presencia de la depresión mayor. Tienen que tener un grado suficiente de gravedad y persistencia para considerar que están presentes. Es necesaria la presencia de **al menos 5** de los siguientes síntomas, uno de ellos como mínimo debe ser principal. Es frecuente que ambos síntomas principales estén presentes en casos de depresión mayor moderada y grave.

## Síntomas principales de la depresión

1) Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días

2) Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades de la mayor parte del día, casi todos los días

### Síntomas somáticos

3) Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5 % del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.

4) Insomnio o hipersomnia casi cada día.

5) Agitación o retardo psicomotor casi todos los días (observable por otros, no sólo la percepción subjetiva de inquietud o de enlentecimiento)

6) Fatiga o pérdida de energía casi cada día

### Otros síntomas

7) Sentimientos de inutilidad o culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)

8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días

9) Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo el miedo de morir), ideación suicida recurrente sin un plan específico, o tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

Los síntomas no son debidos al efecto directo psicológico de una sustancia (ej. una droga de abuso, una medicación) o a una condición médica general (por ej. hipotiroidismo) o se explican mejor por la presencia de un duelo.

Hay evidencias de que los médicos tienen dificultades para recordar los nueve síntomas depresivos del DSM-IV (Krupinski & Tiller, 2001; Rapp & Davis, 1989) y esto tiene implicaciones importantes para la aplicación de estos criterios. Zimmermann et al. (2006) y Andrews et al. (2008), han demostrado que, en comparación con el diagnóstico teniendo en cuenta todos los criterios del DSM-IV, hay un acuerdo importante (94% -97%) con una buena sensibilidad (93%) y especificidad (95-98%), para diagnosticar la depresión mayor considerando un menor número de síntomas (excluyendo los 4 síntomas somáticos) y requiriendo 3 de los 5 síntomas restantes.

Por lo tanto, es posible utilizar una versión abreviada de los criterios diagnósticos, en primer lugar preguntando por los dos principales síntomas de la depresión:

1) el estado de ánimo deprimido persistente

2) disminución notable del interés o placer

Entonces, si uno o ambos están presentes se debe preguntar acerca de:

- c) Sentimientos de inutilidad o culpa
- d) Deterioro de la concentración
- e) Pensamientos recurrentes de muerte o el suicidio

Si existen tres o más síntomas significaría que existe una alta probabilidad de que se trate de un trastorno depresivo mayor. Sin embargo, esto no reemplaza la necesidad de evaluar los síntomas somáticos como una ayuda para determinar la gravedad y la respuesta posterior al tratamiento. Esto limita la utilidad de esta clasificación abreviada y en la práctica puede ser más útil usarla cuando hay síntomas somáticos de confusión debido a enfermedad física.

CRITERIOS DSM-IV			SIGNOS/SÍNTOMAS	CRITERIOS CIE-10		
Leve	Moderado	Grave		Leve	Moderada	Grave
≥1	≥1	≥1	<p><b>Nucleares:</b></p> <p><i>Estado de ánimo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ánimo deprimido</li> <li>- Disminución del interés o placer</li> </ul> <p>Reducción de la Energía o fatiga intensa</p>	≥2	≥2	≥2
			<p><b>Adicionales: Comportamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sueño (insomnio o hiper-somnia)</li> <li>- Apetito/Peso (aumento o disminución)</li> <li>- Actividad psicomotriz (enlentecimiento o agitación)</li> </ul> <p><b>Cognición</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de la concentración/atención</li> <li>- Sentimiento de culpa o inutilidad</li> <li>- Ideas de muerte/autolesionarse/ suicidio</li> <li>- Reducción de la autoestima y autoconfianza<sup>1</sup></li> </ul>	2	3	≥ 4
≥5	≥5	≥5	<b>Total Síntomas</b>	4	5	≥6
Escasa repercusión funcional	Moderada repercusión funcional	Severa interferencia funcional	<p><i>Deterioro Funcional</i></p> <p><i>Intensidad de los síntomas</i></p>	No intensos	Algunos de moderada intensidad	Algunos de intensidad grave

Tabla 3. Criterios diagnósticos DSM-IV y CIE-10 (extraída de Malhi, GS et al., 2009).

1. . Este síntoma sólo está presente en la CIE 10.

El cambio de sistema diagnóstico, junto con la redefinición de los rangos de gravedad, probablemente hagan aumentar los umbrales para la instauración de algunos tratamientos específicos tales como los antidepresivos. Una motivación importante ha sido el alejarse de una manera significativa del uso exclusivo del recuento de síntomas para diagnosticar la depresión y, por extensión, hacer hincapié en que el uso de escalas de valoración de la gravedad por los síntomas por sí solos no deben utilizarse para hacer el diagnóstico, aunque pueden ser de ayuda en la evaluación de la gravedad y respuesta al tratamiento. (NICE, 2010).

Para hacer un diagnóstico de depresión se requiere de la evaluación de tres factores, que están relacionados, de forma separada a) gravedad, b) duración y c) curso. El diagnóstico requiere un mínimo de 2 semanas de duración de los síntomas y que incluya al menos un síntoma principal. Los síntomas individuales deben ser evaluados por la gravedad y el impacto en el funcionamiento y la presencia de ellos la mayoría de los días.

Es importante destacar que la realización de un diagnóstico de la depresión no implica automáticamente un tratamiento específico. Un diagnóstico es un punto de inicio para considerar la forma más adecuada de ayudar a esa persona en sus circunstancias particulares.

Las evidencias para los tratamientos considerados en esta guía se basan principalmente en los ensayos controlados aleatorios en los que se han utilizado criterios estandarizados para incluirlos en el estudio. Los pacientes atendidos en la práctica diaria no son evaluados habitualmente usando los criterios estándar lo que refuerza la necesidad de ser cautos a la hora de realizar una extrapolación excesivamente rígida de los resultados a la práctica clínica. (NICE, 2010).

En los últimos años ha habido un mayor reconocimiento de la necesidad de considerar la depresión que es «subumbral», es decir, que no cumple todos los criterios para un episodio depresivo mayor/ episodio depresivo. Los síntomas subumbrales causan una considerable morbilidad, costos humanos y económicos y es más frecuente en aquellos con una historia de depresión mayor; además son un factor de riesgo para una futura depresión mayor (Rowe & Rapaport, 2006).

No hay clasificación aceptada para la depresión subumbral en los actuales sistemas de diagnóstico, siendo el más cercano el de la depresión menor<sup>51</sup>, un diagnóstico de investigación del DSM-IV, donde es necesario al menos dos, pero menos de 5 síntomas y que se solapa con el episodio depresivo leve según CIE-10 con 4 síntomas. Dada la dificultad práctica y la incertidumbre inherente en la decisión sobre los umbrales de la gravedad de los síntomas significativos y la discapacidad, no hay una discontinuidad natural entre la depresión menor y la depresión mayor leve en la práctica clínica rutinaria.

-depresión menor -síntomas depresivos subumbrales-(menos de 5 síntomas depresivos).

<sup>51</sup> Según la CIE-10 se incluye en otros trastornos depresivos (F 38).

-depresión mayor leve (existen pocos o ningún síntoma además de los 5 necesarios para hacer el diagnóstico y existe escasa repercusión funcional.)

-depresión mayor moderada (síntomas o deterioro funcional entre «leve» y «grave»)

-depresión mayor grave (la mayoría de los síntomas interfieren de manera notable en el funcionamiento).

Los síntomas psicóticos pueden aparecer y frecuentemente están asociados con la depresión mayor grave.

Realizar el diagnóstico utilizando los tres aspectos mencionados (la gravedad, duración, curso) sólo proporciona necesariamente una descripción parcial de la experiencia individual de la depresión. (NICE, 2010).

Tanto el DSM-IV como la CIE-10 tienen incluida la categoría de ***distimia (F. 34.1 según CIE-10; 300.4 según DSM-IV)***, que consiste en que los síntomas depresivos son subumbrales con respecto a la depresión mayor, pero que persisten (por definición más de 2 años). No parece haber evidencia empírica de que la distimia sea distinta de la depresión menor, salvo por la duración de los síntomas.

La CIE-10 incluye una categoría mixta de ansiedad y depresión, que está definida de forma menos clara que la depresión menor, y es en gran medida para aquellos pacientes con síntomas de ansiedad y depresivos subumbrales, es decir un diagnóstico de exclusión de trastornos específicos. Parece ser una categoría heterogénea, con una falta de estabilidad del diagnóstico a lo largo del tiempo (Barkow et al., 2004; Wittchen et al., 2001), por esta razón el GDG de la Guía NICE (2010) no lo ha incluido.

Las personas deprimidas presentan variaciones en las características de los síntomas que experimentan, en función de su historia familiar, personalidad premórbida, problemas premórbidos (por ejemplo, el abuso sexual), capacidad de introspección, problemas sociales o relacionales actuales, todo esto puede afectar significativamente los resultados. También es frecuente que las personas deprimidas tengan comorbilidades psiquiátricas tales como ansiedad, fobia social, pánico y diversos trastornos de la personalidad (Brown et al., 2001), y la comorbilidad física.

### 6.3.- Clasificación en relación a las escalas y cuestionarios de depresión

El principal método de evaluación de la depresión es la entrevista clínica. La gravedad de la depresión también se puede determinar con la ayuda de cuestionarios, aunque éstos no se pueden considerar como sustitutos de una evaluación clínica minuciosa. (NZGG, 2008).

Los cuestionarios y escalas de depresión establecen rangos para describir los diferentes grados de gravedad de la depresión.

No sólo no hay consenso para la propuesta de rangos que se hizo en la guía NICE (2004), sino que también entre los distintos cuestionarios y escalas los rangos no se corresponden. Además, existe un grado variable de correlación entre ellas, lo que indica que no miden los mismos aspectos de la depresión.

El grupo que elaboró la guía NICE (2010) quería que no se perpetuara una falsa idea de que tanto el recuento de síntomas como la puntuación de los cuestionarios permite realizar con precisión el diagnóstico o determinar la gravedad de la depresión, hecho que en realidad debería ser llevado a cabo al final por el juicio clínico.

No obstante es necesario ensayar y trasladar la evidencia probada (que solo pueden proporcionarlas escalas de medición o la puntuación de los cuestionarios) a un contexto clínico así como relacionarlos con los puntos de corte de la APA (APA, 2000 a). El cambio al diagnóstico basado en el DSM-IV y la inclusión de la depresión menor significa que los anteriores descriptores de rango basados en la CIE-10 (NICE, 2004) ya no son sostenibles. (NICE, 2010).

### 6.4.- Implicaciones de la clasificación propuesta

Todas las guías consultadas coinciden en que **la gravedad de la depresión no puede ser evaluada solamente por un recuento de síntomas** y recomiendan que los médicos realicen una evaluación completa de los siguientes factores y sean tenidos en cuenta a la hora de la elección del tratamiento y su control posterior:

Historia personal. CKS versión 1.0.0, (2005)

Antecedentes familiares de depresión. CKS versión 1.0.0, (2005)

Características sociales y culturales. CKS versión 1.0.0, (2005) ;NZGG (2008)

Calidad de las relaciones interpersonales. CKS versión 1.0.0, (2005)

Grado de deterioro funcional.) CKS versión 1.0.0, (2005); NZGG (2008)

Gravedad y persistencia de los síntomas. NZGG (2008)

Respuesta a cualquier intervención previa. NZGG (2008)

Una conclusión importante, por tanto, es que el recuento de síntomas solamente (por ej. a través del PH-Q-9) no debería usarse para determinar la presencia o ausencia de enfermedad depresiva aunque puede contribuir a la evaluación y también puede ser útil para supervisar el progreso del tratamiento. La puntuación en un cuestionario o escala de medición pueden contribuir a la evaluación de la depresión. Las escalas son también útiles para evaluar el progreso del tratamiento.

## 6.5.- Recomendaciones

**6.1.** Tenga en cuenta el grado de deterioro funcional y / o la discapacidad asociada y la duración del episodio cuando evalúe una persona que pueda tener depresión. Realice una evaluación completa que no se base simplemente en un recuento de los síntomas. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**6.2.** Considere, además de evaluar los síntomas y la discapacidad funcional asociada, cómo pueden haber afectado al desarrollo, al curso y a la gravedad de la depresión de una persona los siguientes factores:

- Antecedentes de depresión y de salud mental o trastornos comórbidos físicos.
- Cualquier historia de elevación del humor (para determinar si la depresión puede ser parte de un trastorno bipolar).
- Cualquier experiencia anterior de respuesta a los tratamientos.
- La calidad de las relaciones interpersonales.
- Las condiciones de vida y el aislamiento social. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**6.3.** Cuando al evaluar a una persona se sospecha el diagnóstico de depresión, considere el uso de un instrumento de medición validado (para los síntomas, funcionalidad y/o discapacidad) para informar y evaluar el tratamiento. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**6.4.** Para las personas con dificultades significativas en el lenguaje o en la comunicación, por ejemplo en aquellas con deficiencias sensoriales, considere el uso de escalas de detección rápida y/o preguntar a algún miembro de la familia o cuidador sobre los posibles síntomas depresivos. Si identifica un nivel importante de sufrimiento, investigue más a fondo. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**6.5.** Cuando se evalúa a una persona y se sospecha depresión, sea consciente de los problemas de aprendizaje o el deterioro cognitivo adquirido, y si es necesario, considere consultar a un especialista de referencia para el desarrollo de planes de tratamiento y estrategias. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

## 7.- ¿CÓMO EVALUAR EL RIESGO DE SUICIDIO?

El suicidio representa casi el 1% de todas las muertes. Dos tercios de esta cifra se producen en personas con depresión (Sartorius, 2001).

La mayoría de los pacientes con depresión tienen ideación suicida, al menos episódica, con frecuencia vinculadas a la negatividad y a la desesperanza. Dos tercios de las personas que intentan suicidarse sufren depresión. El suicidio es la principal causa del aumento de mortalidad en la depresión. (NICE, 2010).

Visto de otro modo, la depresión conlleva cuatro veces mayor riesgo de suicidio en comparación con la población en general, que se eleva a cerca de 20 veces en los enfermos más graves (Bostwick & Pankratz, 2000).

En un metaanálisis de 36 estudios sobre la prevalencia durante toda la vida del suicidio se ha visto que éste se sitúa en torno al 4% de los pacientes deprimidos hospitalizados, aumentando a 8,6% en caso de hospitalización por intento autolítico. En población conjunta de pacientes con depresión hospitalizados y ambulatorios la prevalencia de suicidio durante toda la vida es de 2,2% en comparación con menos de 0,5% en poblaciones sin enfermedad afectiva (Bostwick & Pankratz, 2000). Se han detectado aumentos del riesgo de suicidio incluso en formas más leves de depresión, de hecho Harris and Barraclough (1997) encontraron un riesgo de suicidio 12 veces mayor que el esperado en una cohorte de pacientes con distimia (DSMIII (APA, 1980)).

El suicidio es más común en aquellos con comorbilidad de enfermedades físicas y mentales. De hecho, se ha detectado cómo los trastornos de personalidad impulsivos-agresivos y el abuso y dependencia de alcohol son dos predictores independientes de suicidio en personas con trastorno depresivo mayor (Dumais et al., 2005). También se ha comprobado en estudios de cohortes de 18 meses de seguimiento que el riesgo de suicidio aumenta en personas con falta de apoyo de compañeros o pareja, intentos previos de suicidio o en las que la depresión se prolonga (Sokero et al., 2005).

El suicidio en España es menor que en otros países según se desprende de los datos del estudio ESEMED de España. La ideación suicida se sitúa en el 4,4% y los intentos en el 1,5%. No obstante, el riesgo de suicidio aumenta significativamente en mujeres, población joven, población con bajos niveles de educación y en sujetos con depresión. Las personas con trastorno depresivo mayor tienen un riesgo entre 5,3 y 6,8 veces mayor de suicidio, sobre todo en el primer año de inicio de la ideación, disminuyendo después (Gabilondo et al., 2007).

Por lo tanto, el reconocimiento y el tratamiento efectivo de la depresión deberían conducir a una disminución de la tasa de suicidios. (NICE, 2010).

En todos los pacientes que presentan depresión se debería evaluar el riesgo de suicidio, tanto en la presentación inicial como regularmente a lo largo del tratamiento, por lo que se aconseja realizar lo siguiente:

1. Evaluar los factores de riesgo de suicidio.
2. Preguntar siempre a los pacientes con depresión acerca de ideas o intentos de suicidio, o si se sienten desesperanzados o si piensan que no merece la pena vivir. Preguntar también si ha habido intentos de suicidio previos.
3. Si estuviera presente la ideación suicida, es esencial determinar si la persona tiene un plan de suicidio actual y el alcance de su intención de llevarlo a cabo.
4. Evaluar si la persona con ideas de suicidio tiene un soporte social adecuado y si conocen los recursos de ayuda, siendo recomendable aconsejarles que contacten con ellos si la situación se deteriorara.
5. Aconsejar a las personas con depresión y a sus cuidadores que vigilen los cambios del estado de ánimo, negativismo, desesperanza, aumento de la agitación e ideas de suicidio, particularmente durante los períodos de alto riesgo (ej. En el inicio o en los cambios de medicación antidepresiva o a veces en momentos de aumento del estrés).

Características sociales	Antecedentes	Características clínicas/diagnosticas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad joven (&lt; 30 años)</li> <li>• Hombre</li> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Soltero o vivir solo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intento(s) suicidios anteriores</li> <li>• Historia familiar de suicidio</li> <li>• Antecedentes de abuso de sustancias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desesperanza</li> <li>• Psicosis</li> <li>• Ansiedad, agitación, ataques de pánico</li> <li>• Enfermedades físicas concomitantes</li> <li>• Depresión grave</li> </ul>

**Tabla 4. Factores de riesgo para el suicidio (Block & Snyder, 2000)**

Para evaluar las tendencias suicidas puede ser muy útil realizar las siguientes preguntas de manera progresiva: (ICSI, 2010).

- 1. ¿Cree que merece la pena vivir?
- 2. ¿Desearía estar muerto?
- 3. ¿Ha pensado alguna vez en acabar con su vida?

- 4. En caso afirmativo, ¿ha llegado tan lejos como para pensar cómo lo haría?
- 5. ¿Tiene usted facilidad para llevar a cabo su plan?
- 6. ¿Qué evita que se autolesione?

Es posible que muchos pacientes no respondan a la pregunta número cuatro directamente o añadan: “pero yo nunca lo haría”. En ese caso, debe dársele una respuesta positiva (Ejemplo, “estoy encantado de escuchar eso”) pero no debería finalizar la exploración hasta que haya contado de qué manera ha pensado realizarlo (Ej.: armas de fuego, sobredosis medicamentosa, accidente de tráfico).

## 7.1.-Recomendaciones

**7.1.** Si una persona con depresión presenta un riesgo inmediato considerable para sí mismo constatado en la entrevista clínica o para otros, derívelo de forma urgente a Salud Mental. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**7.2.** Aconseje a una persona con depresión y a sus familiares o cuidadores que estén atentos a los cambios en el estado de ánimo, la negatividad, la desesperanza y que contacten con su médico si esto les preocupa o si aparece ideación suicida. Esto es particularmente importante durante los períodos de alto riesgo, tales como al iniciar o cambiar el tratamiento y en los momentos de mayor estrés personal. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**7.3.** Si en una persona con depresión se evalúa que tiene riesgo de suicidio:

- Tenga en cuenta la toxicidad en caso de sobredosis si se le prescribe un antidepresivo o si la persona está tomando otra medicación; en caso necesario, limite la cantidad de fármaco (s) disponible (s)
- Considere aumentar el nivel de apoyo con contactos más frecuentes personales o telefónicos
- Considere la derivación a un especialista de salud mental.  
**(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**7.4.** Pregunte siempre a una persona con depresión directamente sobre la existencia de ideación e intención autolítica. En los casos en que haya riesgo de autolesiones o suicidio:

- Evalúe si la persona tiene un apoyo social adecuado, y si es consciente de las fuentes de ayuda.
- Organice las medidas de apoyo en función del nivel de riesgo
- Aconseje a las personas que pidan ayuda si la situación empeora.  
**(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

## 8.- ¿CÚAL ES LA RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD FÍSICA CRÓNICA Y LA DEPRESIÓN?

### 8.1- Incidencia y prevalencia

Hay un aumento de incidencia de depresión asociada a enfermedades físicas tales como dolor crónico, diabetes, cáncer, Parkinson y enfermedad cardiovascular (Moussavi et al., 2007).

Egede et al. (2007), estudiaron durante un año la prevalencia de la depresión en EE. UU en 10.500 pacientes con enfermedad física crónica frente a 19.460 controles sanos y descubrieron que era casi tres veces más frecuente en el primer grupo [odds ratio (OR) fue 2,6 (IC 2,31 a 2,94)]. Las tasas de depresión eran dobles en pacientes con diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca y triple en aquellos con insuficiencia renal terminal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vasculo-cerebral. Resultados similares se obtuvieron por Moussavi et al. (2007), en un estudio de la OMS de un año donde se investigó la prevalencia de la depresión entre 245.400 pacientes en 60 países: en este estudio, por ejemplo aquellos que tenían 2 ó más enfermedades físicas crónicas experimentaban una prevalencia de la depresión del 23%, mientras que los controles sanos sólo padecían depresión en un 3,2%.

Similares resultados se comunicaron en el World Mental Health Survey<sup>52</sup> donde se obtuvieron los datos en 29 países: en este estudio estos hallazgos se aplican tanto a los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo (Von Korff, Scott & Gureje, 2008). En los pacientes que padecen depresión y trastornos de ansiedad en comorbilidad que, por definición tienen un mayor número de síntomas que si padecieran sólo depresión o ansiedad – hay una mayor probabilidad de que padecan a su vez enfermedades físicas crónicas, que los que presentan sólo depresión o ansiedad de forma aislada (Scott et al., 2007).

Las personas de edad avanzada tienen una alta prevalencia de enfermedades físicas crónicas, enfermedades como la artritis y la diabetes son más comunes en ancianos.

<sup>52</sup> Son encuestas realizadas por la Organización Mundial de la Salud en 2000 para proporcionar información a los médicos y para la política sanitaria. Estos estudios han arrojado luz sobre la prevalencia, la correlación, la carga, y el tratamiento de los trastornos mentales en países de todo el mundo

## **8.2- Presentación de la depresión en la enfermedad física crónica y dificultades para su detección**

Existe una mayor dificultad para detectar la depresión en personas con enfermedades físicas crónicas. Bridges and Goldberg (1985) encontraron que a muchos médicos de atención primaria les resulta más difícil diagnosticar la depresión en este tipo de personas. En el mismo estudio ellos informan de un índice de detección de un 23% en las personas que tienen asociada una enfermedad física frente al 94% que sólo padecen depresión.

Sólo una minoría de los pacientes que acuden a los médicos de atención primaria exponen como queja problemas psicológicos. En un estudio sobre los problemas psicológicos en Atención Primaria realizado por la Organización Mundial de la Salud se encuentra que la mayoría de personas se quejan de dolor y otras quejas somáticas (63% en el Reino Unido, 62,1% en todo el mundo), y el resto se queja de problemas de sueño y de fatiga. Este estudio mostró que el 26,2% de asistentes a Atención Primaria en el Reino Unido tenía un trastorno mental diagnosticable, de los cuales la depresión, en el 16,9%, fue el trastorno más común. De ello se deduce que la mayoría de la gente deprimida normalmente no se presenta con síntomas psicológicos, y que la primera tarea del médico es investigar las posibles causas de estos síntomas. Cuando se diagnostica una enfermedad física crónica o ésta está presente, se suele focalizar la atención en la misma pasando por alto el trastorno depresivo (Ustun & Sartorius, 1995; Tiemens et al., 1999; Thompson et al., 2000).

En la clínica de la depresión aparecen síntomas somáticos, incluso cuando no existe enfermedad física acompañante. Cuando la depresión se acompaña de enfermedades físicas crónicas resulta difícil distinguir los síntomas somáticos propios de la depresión de los síntomas debidos a la enfermedad física. Zimmerman et al. (2006), sugieren que la actual definición del DSM-IV de la depresión puede presentar dificultades a la hora de diagnosticarla en esta población ya que criterios somáticos tales como fatiga, alteraciones del apetito y la perturbación del sueño pueden estar causados también por la enfermedad física en lugar de por la depresión.

## **8.3- Deterioro y discapacidad**

Cuando están presentes enfermedades físicas y depresión, es probable que exista una mayor discapacidad que si solamente existe depresión. La depresión también puede agravar el dolor y la angustia asociados con enfermedades físicas, así como alterar los resultados. Tener depresión y a

su vez una enfermedad física crónica asociada hace que las consecuencias negativas sean mayores que si sólo se padece una enfermedad física (Stein et al., 2006).

Es importante diferenciar entre la discapacidad social, que tiene una relación directa con el número de síntomas depresivos y cualquier discapacidad funcional, debido a enfermedades físicas - por ejemplo, problemas de movilidad por la artritis, o la limitación de movimientos debido a un accidente cerebrovascular . Es probable que esos impedimentos funcionales aumenten el riesgo de depresión entre los que padecen enfermedades físicas.

#### 8.4- Riesgo de suicidio

Hay estudios que demuestran que determinadas enfermedades físicas asociadas a depresión aumentan el riesgo de muerte (Cassano & Fava, 2002).

Existen también estudios epidemiológicos que evidencian que existe un mayor riesgo de suicidio entre personas con diversas enfermedades físicas importantes como el cáncer (Allebeck et al., 1989), la diabetes (Tsang et al., 2004), enfermedad renal terminal (Kurella et al., 2005), la epilepsia (Christensen et al., 2007), la esclerosis múltiple (Brønnum-Hansen et al., 2005), accidente cerebrovascular (Teasdale et al., 2001a) y la lesión cerebral traumática (Teasdale et al., 2001b). Estos resultados indican la importancia de detectar y tratar el trastorno depresivo en personas con problemas crónicos de salud física.

#### 8.5. Enfermedades físicas que causan depresión.

Basados en dos estudios de cohortes prospectivos se constató que la enfermedad física era un factor de riesgo para el desarrollo posterior de la depresión. Patten et al. (2001), estudiaron a las personas que no presentaban depresión al inicio del estudio con una cohorte basada en una gran población ( $n = 11.859$ ). Después de 2 años el 3,5% de este grupo desarrolló un trastorno depresivo mayor. La enfermedad física fue un factor de riesgo para el desarrollo de tales trastornos depresivos ( $OR = 2,5$ , [IC 95%: 1,3-4,6]). El riesgo fue similar en una amplia gama de enfermedades físicas, a saber, hipertensión, asma, artritis y reumatismo, dolor de espalda, diabetes, enfermedades del corazón y bronquitis crónica. En un estudio de cohortes holandés con 4664 participantes que nunca habían tenido trastorno depresivo, la presencia de dos de las tres enfermedades (migraña, problemas respiratorios o abdominales) predijo el desarrollo posterior de un trastorno depresivo ( $RR= 2,85$ ) después de ajustar los factores de confusión. En este estudio el 2,7% de la población desarrollaba depresión después de un año (Smit et al., 2004). Hay un índice alto asociado con el inicio de depresión o ansiedad-aproximadamente el 20%- en población clínica,

un año después del diagnóstico de cáncer y después de la primera hospitalización con un infarto de miocardio (Burgess, 2005; Dickens et al., 2004; Prince et al., 2007) también sostienen que hay pruebas consistentes para que la depresión sea una consecuencia de la cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y el VIH / SIDA.

### **8.5.1- Mecanismos de producción de la depresión en la enfermedad orgánica.**

Hay al menos tres maneras distintas en las que una enfermedad física crónica causa la depresión:

En primer lugar, el número de experiencias dolorosas es directamente proporcional a la prevalencia de la depresión: Dworkin et al. (1990), demostraron que los pacientes de atención primaria no tenían un aumento del riesgo de depresión en presencia de un solo dolor, cuando padecían dos tipos de dolor existía el doble de riesgo y los que tenían tres o más tenían cinco veces más riesgo. A su vez, el dolor causa afectación emocional y dificultades para dormir, independientemente de si el dolor tiene una causa conocida (Von Korff & Simon ,1996).

En segundo lugar, una enfermedad física crónica tiene mayor riesgo de producir discapacidad y esto puede ser muy deprimente para un adulto que previamente presentaba una buena salud. Por ejemplo, Prince et al. (1998), mostraron que la fracción atribuible poblacional<sup>53</sup> de discapacidad para desarrollar depresión entre las personas ancianas fue de 0,69, y Ormel et al. (1997), mostraron resultados similares en los Países Bajos.

En tercer lugar, hay cambios físicos en algunas enfermedades que pueden provocar el desarrollo de la depresión, tales como cambios en la carga alostática. La alostasis se refiere a la capacidad del cuerpo para adaptarse a condiciones de estrés. Es un proceso adaptativo y dinámico. Cuando se produce un daño tisular en las enfermedades degenerativas (como la artritis), se inducen cambios inflamatorios que producen sustancias como la bradiquinina, prostaglandinas, citocinas y quimiocinas. Estas sustancias no sólo median en la reparación de tejidos y la curación, sino también actúan como irritantes que dan lugar a la sensibilización periférica de las neuronas sensoriales, que a su vez activan las vías centrales del dolor (Rittner et al., 2003). En los accidentes cerebrovasculares – especialmente en los izquierdos – la isquemia cerebral puede favorecer el desarrollo de la depresión, y en las demencias degenerativas, el mismo proceso puede aumentar las tasas de depresión. Otras características de las enfermedades físicas que pueden inducir depresión son la desfiguración, la necesidad de someterse a investigaciones estresantes y el miedo a la muerte inminente (NICE, 2010b).

<sup>53</sup>Cuando parece que una exposición es la causa de una enfermedad determinada, la fracción atribuible es la proporción de la enfermedad en la población específica que se eliminaría si no existiera exposición.

## 8.6- La depresión como causa de enfermedad física

La enfermedad depresiva puede preceder a un nuevo episodio de enfermedad física. La revisión sistemática de 11 estudios prospectivos de cohorte en poblaciones sanas muestran en todos ellos, que la depresión predice el desarrollo posterior de la enfermedad cardíaca coronaria. (Hemingway & Marmot, 1999; Nicholson et al., 2006). La aparición de un episodio depresivo antes de un episodio de infarto de miocardio ha sido comunicado por Nielsen et al. (1989). Tres estudios prospectivos han demostrado también que la depresión es un factor de riesgo para el accidente cerebrovascular (Everson et al., 1998; Ohira et al., 2001; Larson et al., 2001). En estudios de cohortes prospectivos de depresión se ha demostrado que ésta predice el desarrollo posterior de cáncer colorrectal (Kroenke et al., 2005), dolor de espalda (Larson et al., 2004), síndrome de intestino irritable (Ruigómez et al., 2007), la esclerosis múltiple (Grant et al., 1989), y hay algunas evidencias inconsistentes, de que la depresión puede preceder a la aparición de la diabetes tipo 2 (Prince et al., 2007). Estos mismos autores sostienen que hay pruebas consistentes de que la depresión conduce a una mala salud física en la enfermedad coronaria y a accidente cerebrovascular, y que la depresión en el embarazo podría conducir a retraso en el desarrollo y a la mortalidad infantil.

### 8.6.1- Vías causales

Se ha planteado la hipótesis (Wichers & Maes, 2002) de que el aumento de citoquinas pro-inflamatorias y el aumento de reactividad de la corteza suprarrenal en la depresión pueden conducir a la aterosclerosis, y con ello a un mayor riesgo de derrame cerebral y a una enfermedad arterial coronaria. En este último caso, los cambios autonómicos (vegetativos) en la depresión también pueden causar cambios en el ECG, lo que favorecería el desarrollo de enfermedad coronaria. Otra forma sugerida en el que la depresión puede aumentar la probabilidad de que una persona desarrolle una enfermedad física es a través de los cambios en el sistema inmunitario que se producen durante la depresión. Los cambios en las células NK y los linfocitos T en la depresión también pueden conducir a la baja resistencia a las infecciones de SIDA en el VIH. Menkes and McDonald (2000) han argumentado que los interferones exógenos pueden causar la depresión y el aumento de la sensibilidad al dolor en personas susceptibles, por la supresión de la disponibilidad de triptófano y en consecuencia de la síntesis de serotonina. Explicaciones más simples incluyen la reducción de la actividad física en personas que sufren de depresión (Whooley et al., 2008).

## **8.7- Consecuencias de la depresión que acompaña a la enfermedad física**

Prince et al. (2007), sostienen que hay evidencia consistente de que la depresión afecta el resultado de la enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y la diabetes. La evidencia en apoyo de esta afirmación se analiza a continuación.

### **8.7.1- Efectos sobre la duración de la supervivencia**

La depresión puede conducir a una menor esperanza de vida (Evans et al., 2005), y por lo tanto se puede esperar que el tratamiento prolongue la vida. Sin embargo no se han realizado los estudios necesarios para demostrarlo, ya que requeriría el seguimiento durante largos períodos acompañado a su vez de un tratamiento prolongado de la depresión y con un grupo control que se niega o al menos no recibe dicho tratamiento.

Di Matteo et al. (2000), en un meta-análisis de los factores relacionados con el incumplimiento observaron que los pacientes deprimidos tenían tres veces más probabilidades de no cumplir con las recomendaciones de tratamiento que los pacientes no deprimidos, lo que sugiere que el tratamiento de la depresión en los pacientes con una enfermedad física puede ser beneficioso. En la enfermedades cardíacas, Van Melle, et al. (2004), comunica que existe más del doble de riesgo de muerte si existe depresión asociada.

### **8.7.2- Ventajas del tratamiento de la depresión que acompaña a la enfermedad física crónica**

#### **Efectos sobre la duración de la supervivencia**

El trastorno depresivo predice un aumento de la mortalidad después de una crisis cardíaca, pero el riesgo puede estar limitado a las personas que desarrollan depresión después de dicha crisis (Frasure-Smith et al., 1993). Otros autores como Prince et al. (2007), argumentan que hay evidencia consistente del inicio de la depresión como consecuencia de la enfermedad coronaria, ictus y el VIH / SIDA, mientras Bogner et al. (2007), afirman que el tratamiento eficaz de la depresión puede reducir la mortalidad en la diabetes.

## **Efectos sobre la enfermedad física crónica por el abordaje de la depresión**

Aunque en general se han comunicado efectos beneficiosos sobre la depresión, los ensayos aleatorios generalmente no han logrado mostrar qué efecto tiene el tratamiento de la depresión sobre las enfermedades cardíacas (Glassman et al., 2002; Berkmann et al., 2003) o sobre la diabetes (Williams et al., 2004 ; Katon et al., 2006). Más recientemente, los ensayos de la atención de colaboración para la depresión (que tiene su origen en el manejo de la enfermedad física crónica) se han centrado en personas con depresión y una enfermedad física crónica (por ejemplo, Katon et al., 2004). Sin embargo, Gilbody et al. (2008a), concluyen sobre la base de un meta-análisis que la depresión puede tratarse con eficacia con el modelo de atención colaborativo, pero no parece haber evidencia consistente de que tal tratamiento mejore los resultados físicos.

## **Efectos sobre la calidad de vida y medidas relacionadas**

El tratamiento para la depresión tiene efectos benéficos sobre otros aspectos. Así Simon et al. (2005), demostraron mejoras en el funcionamiento social y emocional, y en la discapacidad en un grupo heterogéneo de trastornos físicos crónicos en atención primaria, Mohr et al. (2007), mostraron mejoras tanto en la discapacidad como en la fatiga con una intervención de TCC para la depresión en pacientes con esclerosis múltiple, Lin et al. ( 2003), mostraron que el tratamiento de la depresión en pacientes con artritis mejoraba el dolor relacionado con la artritis, daba mejores resultados funcionales y un mejor estado de salud general y de la calidad de vida , además de tener menos síntomas depresivos. Basado en estudios en esta área Von Korff et al. (2008), argumentan que el peso de la evidencia sugiere que además de reducir los síntomas depresivos, el tratamiento de la depresión es eficaz para reducir la incapacidad funcional. El dolor intenso, como era de esperar, se asocia con un menor efecto beneficioso del tratamiento de la depresión sobre la depresión en sí misma (Thielke et al., 2007; Mavandadi et al., 2007; Kroenke et al., 2008).

## **9.- ¿QUÉ OTRAS CAUSAS DE DEPRESIÓN DEBEMOS TENER EN CUENTA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?**

### **9.1.- Abuso de sustancias**

El abuso de sustancias se asocia frecuentemente con depresión. (ICSI, 2010). La prevalencia del abuso de sustancias en personas con depresión mayor en la población general, oscila entre un 8%-21% (Davis et al., 2006).

La literatura médica no respalda de una forma clara y definitiva el mejor modo de tratar a los pacientes que son diagnosticados de depresión mayor y de abuso/dependencia de sustancias. La mayoría de los estudios revisados indican que el éxito en el tratamiento de la dependencia del alcohol, la cocaína y otras sustancias de abuso es mayor si se trata la depresión asociada. Un menor número de investigadores han estudiado si el tratamiento de abuso de sustancias es útil en la reducción de depresión. Algunas evidencias indican que en los pacientes con depresión mayor secundaria a abuso de sustancias puede remitir el cuadro depresivo una vez tratado el abuso de sustancias. Sin embargo, es difícil distinguir entre la depresión secundaria al abuso de sustancias de la primaria, es decir, la que se produce antes del consumo o es independiente del mismo.

Los estudios que evalúan la eficacia del tratamiento simultáneo de la depresión mayor y el abuso de sustancias son limitados en número y en calidad. Aunque los resultados no son plenamente satisfactorios, la evidencia disponible sugiere que la farmacoterapia puede ser beneficiosa para el tratamiento tanto del abuso de sustancias como de la depresión en pacientes que padecen ambos trastornos. Se han estudiado la amantadina (un agonista de la dopamina), desipramina (un antidepresivo tricíclico), y la fluoxetina (un ISRS). (Charney et al., 2001; Mueller et al., 1994; Ziedonis, 1991).

Los problemas actuales del consumo de alcohol y otras sustancias pueden ser cribados realizando unas preguntas que pueden ser fácilmente incorporadas a una entrevista clínica mediante el cribado CAGEAD (ICSI, 2010).

Las preguntas son:

¿Alguna vez:

C consideró que debería reducir su forma de beber (o consumir drogas)?

A hay gente que critica su forma de beber (o de consumir drogas)?

G se ha sentido mal o culpable por su forma de beber (o consumir drogas)?

E ha bebido (o consumido drogas), a primera hora de la mañana para calmar sus nervios o deshacerse de una resaca o para poder empezar el día?

El cuestionario CAGEAD es corto y fácil de administrar, sin embargo, también pueden ser útiles otras herramientas de selección, como la entrevista estructurada AUDIT (Test para la identificación del consumo de alcohol. Entrevista estructurada desarrollada por la Organización Mundial de la Salud con objetivo de detectar el consumo de riesgo y perjudicial de alcohol en atención primaria (WHO, 1992).

El síndrome de abstinencia de cocaína, ansiolíticos y anfetaminas puede también imitar una depresión (ICSI, 2010).

## 9.2.- Enfermedades físicas

La realización de una adecuada anamnesis y un breve examen médico es generalmente suficiente para descartar problemas físicos que causan la depresión mayor. También es importante señalar en la historia clínica la existencia de algunos problemas médicos que pueden ocasionar complicaciones a la hora de prescribir tratamientos farmacológicos, por ejemplo, prostatismo, anomalías de la conducción cardiaca y disminución de la función hepática.

Enfermedades físicas asociadas a depresión:

- **Síndrome de Cushing**
- **Insuficiencia suprarrenal**
- **Alteraciones de la función tiroidea**
- **Diabetes:** La depresión mayor está asociada con un aumento en el número de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos y mayor incidencia de enfermedad coronaria, por lo que se debería hacer hincapié en el cribado del trastorno depresivo en estos pacientes (Katon et al., 2004b). La prevalencia de depresión es casi el doble en pacientes con diabetes tipo 2, frente a los que no son diabéticos, tal y como se mostró en un reciente meta-análisis (17,6% frente a 9,8%, OR = 1,6; IC al 95%: 1,2-2,0) (Ali et al., 2006). Pero, por otra parte, también se ha comprobado en otro meta-análisis que los adultos con depresión tienen un 37% de mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2, por mecanismos fisiopatológicos aún desconocidos (Knol et al., 2006). La depresión temprana aumenta al doble el riesgo de

desarrollar diabetes (Katon et al., 2004A). Existen síntomas asociados a la diabetes que no se correlacionan con problemas físicos o hallazgos de laboratorio que deberían orientar al médico hacia una depresión. (Ludman et al., 2004). La gravedad de los síntomas depresivos se asocia con una dieta inadecuada, mal cumplimiento de la medicación, descuidos en el auto-cuidado, y más costes sanitarios (Ciechanowski et al., 2000).

Von Korff et al. (2005), mostraron que la depresión está asociada con un aumento diez veces mayor de riesgo de una discapacidad clínica significativa. A su vez, la depresión menor tendría un riesgo de discapacidad 2 veces mayor el cual es similar al observado en las personas con tres o más complicaciones diabéticas. Esto pone de manifiesto la potencial importancia del abordaje de la depresión como un factor determinante de la calidad de vida de las personas con enfermedades crónicas como la diabetes.

- **Deficiencia de vitamina B12 o de folato.**
- **Parkinson**
- **Trastornos del sueño.**
- **Demencias:** Hay evidencias relativamente fiables que indican que padecer un episodio depresivo mayor aumenta el riesgo de desarrollar la demencia tipo Alzheimer (odds-ratio de 2,03 con una confianza del 95%, con un rango de odds-ratio de 4,55 cuando la depresión se produjo menos de un año antes del diagnóstico de la demencia de Alzheimer a odds-ratio de 1,71, cuando la depresión aparecía más de 25 años antes) (Green et al., , 2003 ; Ownby et al., 2006). La demencia puede ocasionalmente presentarse como depresión y viceversa. (AHCPR, 1993). Puede ser difícil distinguir la depresión de la demencia, ya que algunos síntomas de la depresión (Ej. desorientación, pérdida de memoria y falta de atención) pueden sugerir demencia. Es frecuente que las personas con demencia desarrollen depresión (AHCPR,1993). Si la persona parece mantener una memoria razonable, el problema es probable que sea una depresión (NHC, 1996). Pocas veces, una persona anciana con depresión mayor grave presenta una total desorganización que se asemeje a una demencia grave, que se resuelve con el tratamiento antidepresivo -“pseudo-demencia depresiva” (NHC, 1996). (Brigham and Women's Hospital, 2004).
- **Ictus:** Un meta-análisis de estudios observacionales identificó una frecuencia del 33% de depresión (IC al 95%: 29-36), con una alta tasa de remisión espontánea varios meses después, en pacientes que sobreviven a un ictus (Hackett et al, 2005). Las tasas de depresión se triplicarán en aquellos que hayan padecido una enfermedad cerebro vascular.

- **Enfermedades coronarias:** algunos estudios han mostrado que la depresión está asociada con un mayor riesgo de presentar enfermedades coronarias (Rugulies, 2002; Wulsin & Singal, 2003), (Van der Kooy et al., 2007) con un aumento del riesgo de mortalidad tras un infarto de miocardio de hasta cuatro veces más en comparación con aquellos pacientes no depresivos (Frasure-Smith et al., 1995; Lichtman et al., 2008) no sólo en el período inmediatamente posterior sino también al año siguiente (Lesperance & Frasure-Smith, 2000). Algunos análisis recientes han rebatido esto (Jiang, 2005; Nicholson et al, 2002). En un estudio se observa que, los pacientes con enfermedad cardíaca que se han deprimido tienen un riesgo de muerte mayor (más del doble: Van Melle et al., (2004)) por problemas cardíacos que aquellos que no tienen depresión. Además se ha visto que los pacientes con depresión sin enfermedad cardíaca también tiene un aumento significativo del riesgo de mortalidad cardíaca (Pennix et al., 2001). Padecer una depresión de moderada a grave antes de la cirugía de revascularización cardíaca (CABG), y / o la persistencia de la depresión después de la intervención aumenta el doble el riesgo de muerte después de ésta en comparación con los pacientes no deprimidos (Blumenthal et al., 2003 ).

En revisiones sistemáticas de 11 estudios de cohortes prospectivos en poblaciones sanas se ha demostrado que la depresión predice el desarrollo posterior tanto de enfermedad coronaria (OR: 1,18 a 5,4, mediana = 2,05) como de nuevas enfermedades cardiovasculares, después del ajuste de los factores de riesgo: OR = 1,90 (1.48-2.42) (Hemingway & Marmot, 1999; Nicholson et al., 2006). Tres estudios prospectivos han demostrado también que la depresión es un factor de riesgo independiente de ictus (Everson et al., 1998; Ohira et al., 2001; Larson et al., 2001).

Son varios los posibles mecanismos propuestos para explicar por qué la depresión aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, así destacan hábitos asociados a la depresión que son factores de riesgo cardiovascular, como el aumento de tabaquismo, obesidad, sedentarismo, y la falta de adherencia a la medicación.

Un estudio reciente encontró que la asociación entre depresión y enfermedades cardiovasculares desaparece cuando se controla la actividad física y otros comportamientos (Whalley, 2008). La explicación neurofisiológica asociada a la depresión tal como el aumento de sustancias inflamatorias en la depresión (elevación de la proteína C reactiva o los niveles de citocinas), la disfunción plaquetaria (aumento de la agregación plaquetaria) y anomalías en la función endotelial, pueden ser también posibles mecanismos que aumenten el riesgo (Katon, 2004b). Un reciente estudio transversal de pacientes con depresión también encontró que, la sintomatología depresiva, en particular, el aumento de la activación simpática y el insomnio se asociaron significativamente con enfermedad cardíaca (Fraguas et al., 2007 ).

Todavía no hay datos para apoyar la hipótesis de que el tratamiento antidepresivo mejora la morbilidad y la mortalidad cardíaca (Jiang et al., 2005). Sin embargo, existe un consenso para tratar a los pacientes cardíacos deprimidos con un fármaco en lugar de la espera vigilante ya que se beneficiarían de alivio sintomático de los síntomas depresivos y hay un potencial de mejora en su perfil de riesgo cardiovascular. (ICSI, 2010).

Por otra parte, la depresión es tres veces más frecuente en los pacientes después de un infarto agudo de miocardio que en la población general y, en particular, en las mujeres jóvenes (Lichtman et al., 2008). Las tasas de depresión se multiplicarán al doble en aquellos que padecen enfermedades cardiovasculares o hipertensión.

Se ha visto en un estudio que después de la primera hospitalización tras un infarto de miocardio la tasa de aparición de depresión o ansiedad se incrementa en un 20 % (Dickens et al., 2004).

- **Cáncer:** En un reciente macroestudio observacional en Dinamarca, se ha comprobado que aumenta el riesgo de depresión al año siguiente de un diagnóstico de cáncer, por ejemplo, hasta 3,08 (IC 95%: 1,88-5,02) en hombres con una neoplasia cerebral y este riesgo se mantiene -aunque en menor medida- en los años subsiguientes. No obstante, en neoplasias endocrinas, en las mujeres que sobreviven a cánceres asociados al tabaquismo y en hombres que presentan cáncer del sistema inmunitario, este riesgo de depresión permanecía en el tiempo. (Dalton et al., 2009).

En la clínica se ha observado que al año tras el diagnóstico de cáncer se incrementa la tasa de prevalencia de la depresión aproximadamente un 20% (Burgess et al., 2005).

No se han encontrado evidencias por el momento en relación a un aumento del riesgo de padecer cáncer en pacientes depresivos (Oerlemans et al., 2007).

- **Dolor crónico:**

Los síntomas de dolor y de la depresión co-existen frecuentemente, exacerbándose o atenuándose el uno al otro, y parece que comparten el mismo origen biológico y los neurotransmisores. (ICSI, 2010). En 2004, la Organización Mundial de la Salud realizó un estudio por Centros de Atención Primaria de todo el mundo. Se encontró que un 22 % de todos los pacientes padecían dolor crónico debilitante. Además, se dieron cuenta de que estos pacientes tenían cuatro veces más probabilidades de tener comórbido un trastorno depresivo que en aquellos que no tenían dolor y que acudían a Atención primaria (Lépine & Briley,

2004). Los resultados también mostraron que una mayor exposición de las quejas de dolor, estaba asociado con un mayor riesgo de depresión y mayor impacto en la calidad de vida. (ICSI, 2010)

Datos de interés:

- El aumento de dolor, el dolor que interfiere con el rendimiento funcional, y el dolor refractario al tratamiento se asocia con mayor riesgo de depresión, más síntomas depresivos, y una mayor gravedad en la depresión. Sin embargo, un estudio reciente no encontró ninguna diferencia en la cronicidad de los síntomas depresivos para los pacientes con o sin dolor (Husain et al., 2007)
- La naturaleza recíproca de la relación depresión-dolor está bien establecida es decir, la presencia de la depresión en pacientes con dolor o la presencia de dolor en pacientes con depresión se asocia con peor situación funcional, más discapacidad resultante, mayor disminución de la calidad de vida, más problemas de funcionamiento social, y una mayor disminución de la satisfacción del paciente.
- El tratamiento antidepresivo para abordar los síntomas dolorosos generalmente produce mejoras simultáneas del dolor y de los síntomas depresivos. La evidencia de lo contrario es escasa en la actualidad (Bair et al., 2003 ;Dionne et al., 1997;Fishbain et al., 1999; Gureje et al., 2001).
- El estudio STAR \* D encontró que los pacientes con depresión ansiosa, con comorbilidad con trastorno de ansiedad generalizada, o empeoramiento de los síntomas depresivos en el período premenstrual, tenían más probabilidades de expresar dolor (Husain et al., 2007).

#### **9.2.1.- Bases para las recomendaciones :**

En aquellos pacientes que presentan tanto dolor como síntomas depresivos, se deben evaluar ambas condiciones. La depresión puede ser algo más que una faceta del dolor crónico cuando están presentes síntomas de depresión que son significativos. Si se encuentra comorbilidad entre el dolor crónico y la depresión mayor de leve a moderada, debería realizarse el tratamiento de ambas condiciones para resultados óptimos. Si se diagnostica un trastorno depresivo grave simultáneamente con dolor crónico, los síntomas depresivos deberían ser el objetivo principal del tratamiento. (ICSI, 2010).

### 9.3.- Otros trastornos psiquiátricos

- Ansiedad
- Trastorno de pánico
- Trastorno obsesivo- compulsivo
- Trastorno por estrés post- traumático
- Trastorno de la alimentación. CKS versión 1.0.0, (2005)
- Otros trastornos afectivos (ICSI, 2010):
  - *Trastorno bipolar*: Algunos pacientes con un episodio depresivo mayor padecen trastorno bipolar, lo que es importante ya que el tratamiento difiere de los trastornos depresivos.

Al evaluar un paciente, considere la posibilidad de preguntar sobre los episodios maníacos o hipomaníacos, basándose en los criterios del DSM-IV TR:

¿Ha habido un período diferenciado donde el ánimo de forma persistente se encontraba anormalmente elevado, expansivo o irritable al menos cuatro días (episodio hipomaníaco), o al menos una semana (episodio maníaco) ? o cualquier duración si es necesaria la hospitalización

¿Durante el período de ánimo alterado, han estado presentes tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado sólo es de irritabilidad) y han estado presentes en un grado significativo?:

1. Aumento de autoestima o grandiosidad
2. Disminución de la necesidad de dormir
3. Más locuacidad que de costumbre o verborrea
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van acelerados
5. Distracción

6. Aumento de la actividad dirigida a objetivos o agitación psicomotora

7. Excesiva participación en actividades placenteras que cuyas consecuencias tienen un alto potencial de riesgo.

Si se cumplen estos criterios, el paciente puede padecer un trastorno bipolar. (ICSI 2010.)

- *Distimia:* la perspectiva de mejoría a largo plazo es baja, con solo un 40% a 50% de buena respuesta en 1 año (AHCPR, 1993). Alrededor del 70% de personas con distimia acaban presentando un trastorno depresivo mayor (Wairach et al., 2004). CKS versión 1.4.
- La *reacción de duelo* puede ser difícil de distinguir de la depresión. En el área 21 se esbozan las características que ayudan a distinguir entre una reacción de duelo y una depresión. (Block & Snyder, 2000).

#### 9.4.- Efectos adversos de fármacos

Los efectos adversos de fármacos son causa poco frecuente de la depresión (Patten & Barbui, 2004). Entre los fármacos que pueden causar ánimo depresivo se incluyen (ICSI 2010 & Patten 2004):

- Anti-hipertensivos de acción central (Ej. metildopa)
- Beta-bloqueantes liposolubles ( Ej. Propanolol)
- Benzodiacepinas u otros fármacos depresores del sistema nervioso central
- Analgésicos opiáceos
- Mefloquina
- Implantes anticonceptivos de progestágenos
- Interleucina-2
- Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina
- Corticoesteroides
- Interferón: Menkes y McDonald (2000) han argumentado que el interferón exógeno puede provocar tanto depresión como aumento de la sensibilidad al dolor en individuos suscepti-

bles, por la supresión de la disponibilidad de triptófano y por lo tanto, de la síntesis de serotonina.

- Terapia hormonal
- Isotretinoína

También se pueden producir reacciones idiosincrásicas a otros fármacos dando lugar a depresión. Si se desarrollase después de comenzar a tomarlo, éstos deben suspenderse o modificarse. Si los síntomas persisten después de abandonar o cambiar los fármacos, habría que reevaluar para descartar un trastorno del ánimo o de ansiedad primario (ICSI, 2010).

## 9.5.- Pruebas complementarias para el diagnóstico diferencial

No es necesaria la realización de pruebas de laboratorio de forma rutinaria en pacientes depresivos.

Las pruebas de laboratorio se deberían solicitar si:

- Al hacer la historia clínica aparecen síntomas que raramente se encuentran en los trastornos del ánimo o ansiedad.
- Paciente anciano.
- El primer episodio depresivo mayor aparece después de los 40 años.
- La depresión no responde totalmente al tratamiento de rutina. (ICSI, 2010)

A pesar de que la función tiroidea anormal puede causar sintomatología depresiva no es necesario realizar pruebas de función tiroidea a todos los pacientes que presentan depresión, ya que la prevalencia de la enfermedad tiroidea no identificada en estos pacientes es la misma que en la población general (Briggs et al., 1993; Garrard, 2001).

-

## 10.- ¿CUÁL ES EL CURSO Y EL PRONÓSTICO DE LA DEPRESIÓN?

La edad media de aparición del primer episodio de depresión mayor suele ser a mediados de la década de los 20 años y aunque puede surgir en cualquier momento de la vida, desde la infancia a la vejez, una proporción sustancial de personas padecen su primera depresión en la infancia o en la adolescencia (Fava & Kendler, 2000). La forma de presentación puede ser diversa tanto al inicio como durante el desarrollo de la enfermedad depresiva, así como en el período prodrómico. Algunas personas experimentan una variedad de síntomas en los meses previos a la enfermedad, incluyendo ansiedad, fobias, síntomas depresivos leves y ataques de pánico, otros pueden desarrollar un cuadro depresivo mayor grave con bastante rapidez, que no es infrecuente que sea a raíz de un suceso estresante importante en su vida. A veces, los síntomas somáticos dominan el cuadro clínico, lo que lleva al médico a investigar una posible enfermedad física hasta que los cambios en el estado de ánimo son cada vez más evidentes.

La duración de un episodio depresivo puede variar considerablemente entre individuos. El promedio de un supuesto episodio depresivo no tratado es de entre 6 y 8 meses, gran parte de la mejora se produce en los primeros 3 meses, y el 80% se recupera en un año (Coryell et al., 1994).

*Entre las personas que buscan ser atendidos por la depresión, los situados en las listas de espera mejoran constantemente con el tiempo. Posternak and Miller (2001) estudiaron 221 pacientes asignados a listas de espera en 19 ensayos de tratamiento de intervenciones específicas y encontraron que el 20% mejoró entre cuatro y ocho semanas, y el 50% mejoró en seis meses. Estimaron que el 60% de los que respondieron al placebo, y el 30% de respondedores a los antidepresivos, pueden experimentar resolución espontánea de los síntomas (si no se tratan). En un estudio anterior de Coryell et al. (1994), donde se hizo un seguimiento de 114 pacientes con depresión no tratada durante seis meses, se observó que la duración media del episodio fue de seis meses, y en un 50% la remisión ocurrió en 25 semanas.*

Hay evidencias que sugieren que los pacientes que no buscan tratamiento para su depresión pueden recuperarse más rápidamente que aquellos que sí lo hacen pero no reciben tratamiento (Posternak et al., 2006). También hay algunas evidencias que ponen de manifiesto que las personas que no buscan ayuda tienen una menor duración media del episodio depresivo (Posternak et al., 2006).

Un pequeño estudio longitudinal (Kessler et al., 2002) encontró que la mayoría de los individuos no detectados, se recuperaron o fueron diagnosticados durante el seguimiento, sin embargo, casi el

20% de los casos en este estudio permanecieron sin detectar y sintomáticos hasta después de 3 años.

Tradicionalmente, la duración mínima de los síntomas de la depresión mayor es de 2 semanas y para la depresión crónica (o distimia) 2 años. Estas definiciones convencionales se han adoptado en ausencia de pruebas fehacientes, sólo hay una modesta base empírica para la duración mínima, por ejemplo Angst and Merikangas (2001) y no se ha encontrado ninguna para el punto de corte entre la depresión aguda y crónica. Al igual que ocurre con la gravedad, a mayor duración menor probabilidad de remisión (Van et al., 2008). Los criterios convencionales, por lo tanto son considerados más como una orientación que como puntos de corte. Es probable que la duración mínima de un episodio depresivo después de proporcionarle terapia sea un poco más de 2 semanas, lo que supondría un beneficio mayor que al que se obtendría por la mejora espontánea, posiblemente 2-3 meses (Posternak et al., 2006) pero esto nunca ha sido probado empíricamente. Si después de 2 años, parece que el resultado no es bueno, apoyaría la consideración de cronicidad en la descripción de la enfermedad; no obstante, el punto en el que se convierte un episodio agudo en crónico no está claro y, de hecho, puede no ser una cuestión importante. Hay algunas evidencias de que se considera un resultado malo después de aproximadamente un año sin respuesta (Khan et al., 1991).

La depresión se ha considerado un trastorno limitado en el tiempo, así en estudios prospectivos realizados en la consulta del médico general, se han detectado cifras de recuperación en torno al 30-50% en un periodo de 6 meses con la atención habitual (Anderson et al., 2000; DTB, 2003).

Sin embargo, ahora está claro que son frecuentes la recuperación incompleta y las recaídas. (NICE, 2010). Simon et al. (2002), en un estudio multicéntrico de 14 países encontraron que un 66% de personas que había tenido depresión, un año después aún tenía algún criterio de problemas de salud mental y en la mitad de las ocasiones, este trastorno era una depresión (Simon et al., 2002b). En estudios prospectivos realizados en la consulta del médico general se comprobó que el 12-25% presentan síntomas durante un año y alrededor del 20% de personas con depresión mayor permanecerán con síntomas crónicos residuales (Anderson et al., 2000; DTB, 2003). También se vio cómo al menos el 10% padecía una depresión crónica o persistente (Kessler et al., 2003).

En el entorno de Atención Primaria, las tasas de recurrencia de depresión oscilan entre el 30-40%, siendo las más altas en pacientes jóvenes y en los más ancianos (Van Weel-Baumgarten et al., 2000) . Al menos el 50% de las personas después de su primer episodio de depresión mayor va a tener al menos un episodio más (Kupfer, 1991) y después del segundo y tercer episodio, el riesgo de recurrencia se eleva a más del 70% y 90% respectivamente (Kupfer, 1991). Así pues, si bien el pronóstico para un primer episodio suele ser bueno, no ocurre lo mismo para episodios recurrentes

a largo plazo, existiendo muchos pacientes que presentan síntomas de depresión durante muchos años (Akiskal, 1986).

Los predictores de mala respuesta incluirían: gravedad alta en la evaluación inicial, persistencia de dificultades sociales a lo largo del seguimiento y bajo nivel educativo. (ICSI, 2010).

El inicio temprano (primer episodio antes de la edad de 20 años), y la depresión que aparece por primera vez en la tercera edad se relacionan con mayor vulnerabilidad a la recaída (Giles et al., 1989; Mitchell & Subramaniam, 2005). También se han encontrado altos índices de recurrencia después de suspender el antidepresivo en casos de distimia preexistente, incapacidad para lograr la remisión y si reaparecen los síntomas como respuesta a un intento anterior de retirar el antidepresivo o de disminuir la dosis. (Paykel, 1995).

## 11.-¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES Y CÓMO INCAPACITA LA DEPRESIÓN ?

### 11.1.- Discapacidad y mortalidad

La depresión es el trastorno mental más frecuente en el seno de la comunidad y es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo. En 1990 fue la cuarta causa más común de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad en el mundo<sup>54</sup>, y para el 2020 se prevé que sea la segunda (World Bank, 1993), con estimaciones que indican que los trastornos depresivos unipolares representarán el 4,4% de la carga mundial de morbilidad o el equivalente a 65 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (Murray & López, 1997b; WHO, 2002).

En 1994 se estimó que alrededor de 1,5 millones de años de vida con discapacidad se pierden cada año en los países occidentales como resultado de la depresión (Murray et al., 1994). Esto es aún más frecuente en los países en desarrollo (para revisión, véase el Institute of Medicine et al., 2001).

Hay una clara relación entre la gravedad de la enfermedad y el grado de severidad de la discapacidad (Ormel & Costa e Silva, 1995). Asimismo el inicio de la depresión está asociado con los inicios de la discapacidad, con una duplicación aproximada de la discapacidad social y profesional (Ormel et al., 1999) por lo que la gravedad de los síntomas depresivos se correlaciona de manera importante con el grado de funcionalidad del paciente (por ejemplo, Zimmerman et al., 2008). Sin embargo, en determinados casos puede que no se cumpla esto y algunos individuos pueden tener sintomatología leve con marcado deterioro funcional, mientras que otros que presentan síntomas graves pueden, al menos por un tiempo, mantener una buena función, empleo etc (NICE, 2010).

El GDG de la Guía NICE 2010 si bien reconoce que la gravedad no es una dimensión unitaria, considera que en la práctica es útil hacer un juicio de la gravedad que consista en al menos, en el número de síntomas, la gravedad de los síntomas individuales y el deterioro funcional. Esto conduce

<sup>54</sup>Los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALYs en la literatura de lengua inglesa) es un indicador que integra en una sola medida los años de vida perdidos debidos a muerte prematura con los vividos en un estado menos saludable o con discapacidad. Permite estimar, no solo los años perdidos por muerte antes de una edad determinada (años de vida potencial perdidos o AVPP) sino también el equivalente en años saludables, de los años vividos con discapacidad debido a enfermedad o lesiones.

a una clasificación de la depresión en grupos de gravedad basados en criterios DSM-IV que deben ser vistos como ejemplos.

- 1) **Depresión menor**, generalmente consta de 2-4 síntomas con función conservada.
- 2) **Depresión mayor leve**, existen pocos o ningún síntoma además de los necesarios para hacer el diagnóstico y existe escasa repercusión funcional.
- 3) **Depresión mayor moderada**, cuando los síntomas depresivos o el deterioro funcional se sitúan entre "leve" y "graves". Es de esperar que algunos síntomas que sean notables.
- 4) **Depresión mayor grave** cuando existen más síntomas de los necesarios para hacer el diagnóstico de depresión y los síntomas interfieren con el funcionamiento notablemente y a menudo tiene fuertes sentimientos de inutilidad y culpa y / o ideas de suicidio. Algunos síntomas se espera que sean graves.

Aparte del sufrimiento subjetivo que experimentan las personas que están deprimidas, es considerable el impacto en el funcionamiento social y ocupacional, en la salud física y en la mortalidad. Las enfermedades depresivas provocan un mayor detrimento de la salud que las principales enfermedades físicas crónicas: angina, artritis, asma y diabetes (Moussavi et al., 2007).

La depresión puede también exacerbar el dolor, el sufrimiento y la discapacidad asociada a enfermedades físicas, así como afectar de manera adversa a la evolución. La depresión asociada con una enfermedad física crónica empeora progresivamente más la salud en comparación con la enfermedad física por sí sola o incluso combinaciones de enfermedades físicas (Moussavi et al., 2007). Además, para una serie de enfermedades físicas, los resultados sugieren un mayor riesgo de muerte cuando una depresión comórbida está presente (Cassano & Fava, 2002). En la enfermedad coronaria, por ejemplo, los trastornos depresivos se asocian con un aumento del riesgo del 80%, tanto de su desarrollo, como de la mortalidad posterior en la enfermedad establecida, al menos en parte, a través de los factores comunes coadyuvantes (Nicholson et al., 2006).

Los efectos cognitivos, motivacionales y emocionales reducen sustancialmente la capacidad de una persona para trabajar eficazmente, con pérdidas en los ingresos personales y familiares, así como pérdida de contribución a la sociedad en los ingresos fiscales y en capacidad laboral.

Tiene también consecuencias sociales más amplias que incluye: una mayor dependencia de los servicios sociales y del subsidio con el inevitable impacto sobre la confianza en sí mismo y en la autoestima; también aparecen alteraciones de las relaciones personales durante y después de un episodio y cambios a largo plazo en el funcionamiento social, especialmente en aquellos que tienen

un trastorno crónico o recurrente. (NICE, 2010). Los pacientes con depresión presentan pobres relaciones afectivas y menor satisfacción en las relaciones interpersonales (ICSI, 2010).

El estigma generalmente asociado con los problemas de salud mental (Sartorius, 2002), y la opinión pública hace que la gente pueda considerar a una persona con depresión como desequilibrada, neurótica e irritante (Priest et al., 1996), lo que puede explicar en parte que una persona deprimida sea reacia a buscar ayuda (Bridges & Goldberg, 1987).

El suicidio representa casi el 1% del total de las defunciones y casi dos tercios de esta cifra se produce en las personas deprimidas (Sartorius, 2001). Visto de otro modo, tener depresión aumenta por cuatro el riesgo de suicidio en comparación con la población general y éste se eleva a casi 20 veces más en los enfermos graves (Bostwick & Pankratz, 2000).

A veces la depresión también puede dar lugar a actos de violencia contra otros, incluidos homicidios. Las relaciones conyugales y familiares con frecuencia están afectadas negativamente, si los que padecen depresión son padres puede conllevar el descuido de sus hijos e importantes alteraciones en ellos (Ramachandani & Stein, 2003).

## 11.2.- Depresión y empleo

La investigación clínica y los informes gubernamentales en el Reino Unido indican que el empleo puede desempeñar un papel tanto exacerbando el estrés que conduce a la depresión o por el contrario, puede ser un componente crucial para ayudar al proceso de recuperación. El Health and Safety Executive (2008) comunicó que en 2006/07, se estimó que 530.000 personas en el Reino Unido informaron que sufrían de estrés, depresión o ansiedad que fue causada o agravada por su trabajo actual o anterior. Se estima que 13,8 millones de días de trabajo (en unidades de tiempo equivalente) en 2006/07 se perdieron a causa del estrés, la depresión o la ansiedad. El Centro Sainsbury para la Salud Mental (2007) también identificó la pérdida de la productividad que se produce cuando los empleados van a trabajar pero no funcionan a plena capacidad debido a problemas de salud (lo que se denomina "presentismo"). Por temor a la estigmatización o la posible discriminación, las personas con problemas de salud mental pueden trabajar incluso si se sienten mal para no ser etiquetados como enfermos mentales por parte de sus jefes y compañeros de trabajo.

Una vez que las personas con depresión se vuelven demasiado enfermas para trabajar, pueden permanecer ausentes de su lugar de empleo o desempleados durante un período prolongado de tiempo. La evidencia anecdótica de los relatos personales sugiere, sin embargo, que para las personas con depresión la vuelta al trabajo, o continuar con el trabajo, puede ayudar el proceso de

recuperación. Un informe de Waddell and Burton (2006) llegó a la conclusión de que el trabajo es en general beneficioso para la salud física y mental y el bienestar. Se informó de que el tipo de empleo debería ser sano, seguro y ofrecer al individuo una cierta sensación de influencia sobre cómo se ha efectuado el trabajo y un sentido que refuerce su autoestima. En general, se ha visto que los efectos beneficiosos del trabajo superan a los riesgos y se han señalado los efectos nocivos del desempleo de larga duración o la ausencia prolongada por razones de enfermedad. (NICE, 2010).

El Royal College of Psychiatrists (2008) encontró dos estudios que analizaban los planes de empleo en personas con problemas de salud mental. En una revisión sistemática de 11 ECA que comparaban la formación pre-profesional o el empleo con apoyo para personas con enfermedades mentales graves apoyándose entre ellos mismos o por la atención estándar comunitaria<sup>55</sup>, Crowther et al. (2001), encontraron que los participantes que recibieron el empleo protegido tenían más probabilidad de tener un empleo competitivo que los que recibieron la formación pre profesional (el 34% comparado con el 12% en 12 meses). Rinaldi et al. (2008), examinaron un plan de empleo con apoyo dirigido por South West Londres y el St George's Mental Health Trust. Los resultados mostraron que, tras la integración de los especialistas en empleo en los CMHTs (Equipos de Salud Mental comunitarios) hubo un aumento significativo en el número de usuarios con diferentes diagnósticos (31% con depresión - sin especificar gravedad) incorporados en el trabajo o en la actividad educativa, a los 6 y 12 meses. La conclusión apoya la utilización de especialistas en empleo en la práctica clínica en los CMHTs.

### 11.3.-Las familias y los cuidadores

En la depresión hay estudios longitudinales que han evidenciado el impacto en la salud física a largo plazo y la presencia de síntomas depresivos recurrentes en cuidadores (O'Rourke N et al., 2007). Una revisión sistemática mostró cómo el riesgo relativo de depresión en cuidadores a lo largo de distintos estudios oscilaba de forma significativa entre 2.80-38.60 (Cuijpers P et al., 2005).

En cuanto al duelo tras la pérdida, un estudio de cohortes comprobó que los cuidadores que tenían más síntomas depresivos antes de la pérdida y mayor sobrecarga, encontraban aspectos positivos de cuidar y cuidaban de un paciente con deterioro cognitivo, tenían mayor probabilidad de duelo disfuncional. Además, los cuidadores que recibieron atención en algún programa destinado a

<sup>55</sup>El entrenamiento pre-profesional y el empleo con apoyo son diferentes maneras de ayudar a las personas con enfermedades mentales graves para facilitar el retorno al trabajo

reducir la depresión y la sobrecarga, tuvieron menor incidencia de duelo disfuncional (Schulz R et al., 2006).

La guía NICE 2010 en uno de sus capítulos proporciona una visión general de la experiencia de las personas con depresión y sus familiares / cuidadores. En las dos primeras secciones se transcriben relatos personales de individuos con depresión y de los cuidadores, que exponen sus experiencias por tener el diagnóstico, el acceso a los servicios, con el tratamiento y el cuidado de una persona con depresión. Cabe señalar que estos relatos no son representativos de las experiencias de las personas con depresión y por lo tanto sólo pueden ser ilustrativos.

Esto es seguido por un análisis cualitativo de las transcripciones de las personas con depresión de la página web healthtalkonline ([www.healthtalkonline.org](http://www.healthtalkonline.org)) y una revisión de la literatura cualitativa de la experiencia de las personas con depresión. Hay, pues, un resumen de los temas que surgieron de los relatos personales, las transcripciones de las personas con depresión del sitio web healthtalkonline y la revisión de la literatura, que proporciona una base para las recomendaciones, que aparecen en la sección final del capítulo.

Los cuidadores transmitieron que la experiencia del cuidado es gratificante, pero difícil. También se refirieron a los diferentes aspectos de la atención: la realización de tareas prácticas para la persona y ofrecer apoyo emocional. El cuidado puede cambiar radicalmente la relación entre la pareja y entre padres e hijos. Asimismo informaron de que realizar actividades fuera de los cuidados durante algunas horas era sumamente importante. (NICE ,2010)

Las necesidades de los jóvenes cuidadores deben ser reconocidas y abordadas. Recientes publicaciones del Social Care Institute for Excellence and Department of Health del R.U.(Roberts et al., 2008; Greene et al., 2008, Department of Health et al., 2008, Department of Health et al., en prensa) proporcionan orientación sobre cómo esto puede lograrse. Debe reconocerse que los jóvenes cuidadores podrían marginarse con respecto a sus iguales y vivir otras experiencias de desventajas sociales y educativas. El informe de Roberts et al. (2008), sugiere que las necesidades de los jóvenes cuidadores podrían ser abordadas más efectivamente respetando sus ansiedades y reconociendo sus aportaciones y conocimientos. También se recomienda incluirlos en la planificación del cuidado de su familiar.

El impacto de la depresión en las familias y en los cuidadores es un tema prolífico en los relatos personales y en el análisis cualitativo. Algunas personas señalaron que la depresión fue más difícil de llevar para los miembros de la familia y cuidadores que para los propios enfermos. También comentaron los cambio de roles que se produjeron cuando un familiar padecía depresión. Muchas personas hablaron de la importancia del apoyo de familiares y cuidadores, y otras de cómo tuvieron que hacer frente a su depresión por sí solas. (NICE, 2010).

## 12.- ¿QUÉ SE ENTIENDE POR RECUPERACIÓN?

Las fases de mejora con el tratamiento pueden ir desde **respuesta parcial** que se denomina a una reducción de los síntomas de un 25-50%, **respuesta** (nivel significativo de mejoría o una reducción clínica importante de más del 50% en una escala de severidad para la depresión tal como PHQ-9 o la escala de Hamilton) a **remisión** (ausencia de síntomas depresivos o situación clínica donde solo permanecen signos mínimos de enfermedad o la puntuación en la escala de Hamilton para la depresión es menos de 7 o la puntuación en el PHQ-9 es de 4 o menos (ISCI, 2010), que si se mantiene durante 4-6 meses da lugar a una **recuperación** (sintomática), lo que significaría que el episodio depresivo ha finalizado (Frank et al., 1991).

Zimmerman et al. en su estudio (2008) examinan la asociación independiente y aditiva entre los niveles de gravedad de los síntomas y el deterioro funcional en la evaluación subjetiva de la remisión de la depresión. Argumentan que el retorno al funcionamiento normal y a la calidad de vida debería ser tan fundamental para definir el concepto de **recuperación** o “**remisión**” como la resolución de los síntomas porque tanto la presencia de los mismos como el deterioro del funcionamiento son las construcciones nucleares en el diagnóstico de la depresión.

En el estudio de Ridge and Ziebland (2006), el término «recuperación» se utiliza para describir el proceso por el cual las personas aprenden a entender y luego manejar su enfermedad. Explican que cuando el proceso de recuperación se produce, la persona es capaz de asumir la responsabilidad de su enfermedad, a través de obtener información sobre ellos mismos, sus procesos de pensamiento, su concepto de sí mismos, de otros a su alrededor, y su lugar en el mundo. Los tratamientos y los profesionales se consideran como "herramientas" necesarias para ayudar a la recuperación. El término «recuperación» causa un importante debate entre el grupo cuidador y el usuario de servicios y tiene diferentes significados para diferentes personas. Para algunos significa la ausencia de síntomas depresivos y una capacidad de funcionar plenamente. Pero para otros pacientes a largo plazo, «recuperación» es un término que no se usa (tal vez el término más adecuado sea "auto-gestión"). Para otros, el término «recuperación» es importante para demostrar el cambio positivo de pasar de una depresión con una incapacidad grave a un "funcionamiento normal", tal vez a vivir con la distimia, donde el usuario es capaz de llevar una vida plena y productiva, con sólo algunos síntomas residuales que son manejables. (NICE, 2010)

Malhi GS et al. (2009), habla de **remisión** cuando no existen síntomas o estos son mínimos pero sin una recuperación funcional, mientras que se habla de **recuperación** como estado de estabilidad en el que no existen síntomas o estos son mínimos pero con recuperación funcional plena, como antes del episodio depresivo.

El DSM-IV define la **remisión total** cuando se ha producido una ausencia de síntomas durante al menos dos meses. Se habla de **remisión parcial** cuando ya no cumple los criterios de episodio depresivo mayor o no hay síntomas importantes pero aún no han pasado los dos meses. El DSM-IV especifica "Con recuperación completa entre episodios" si se logra la remisión total entre los dos últimos episodios de depresión y «Sin recuperación completa entre episodios» si no se alcanza. En el DSM-IV, por lo tanto, tiene que haber por lo menos un intervalo de dos meses seguidos donde no se cumplan criterios de depresión mayor en contraste con la CIE-10 que tiene criterios más estrictos, necesitando 2 meses sin ningún tipo de síntomas significativos.

Por lo tanto, existe cierta ambigüedad en cuanto a si la remisión total es necesaria para definir los episodios por separado. No obstante, el número de episodios y el grado de resolución tienen importantes implicaciones para valorar el curso del trastorno depresivo del paciente. El riesgo de un nuevo episodio de depresión mayor en un plazo determinado es mayor con un número mayor de episodios previos (Solomón et al., 2000; Kessing & Andersen, 2005) y también si no ha habido remisión completa / recuperación sintomática (Paykel et al., 1995; Kanai et al., 2003; Dombrovski et al., 2007). Si alguien se presenta con síntomas depresivos menores, por tanto, es crucial evaluar la posibilidad de que evolucione a un episodio depresivo mayor. (NICE, 2010).

La aparición de un nuevo episodio depresivo tras la recuperación de otro se denomina **recurrencia** (debe haber al menos un periodo de seis meses libre de síntomas después del episodio previo de depresión, es decir aparición de signos o síntomas después de la recuperación (Malhi GS et al., 2009) para distinguirlo de la **recaída o recidiva** (reaparición de sintomatología depresiva en el mismo episodio depresivo, antes de haber alcanzado la recuperación (Malhi GS et al., 2009). No ha habido consenso en cuanto a la duración del período de remisión para poder decir que el paciente se ha recuperado; diferentes definiciones dan lugar a su vez a diversas descripciones de la duración y del momento de la recurrencia depresiva completa o subumbral (Furukawa et al., 2008).

En la práctica, por lo tanto, puede ser difícil distinguir entre la recaída y recurrencia, especialmente cuando las personas tienen síntomas leves residuales. Existen estudios de seguimiento de personas con depresión que han demostrado que, en general, existe una mayor duración de los síntomas depresivos subumbrales que de la depresión mayor y que existe un patrón variable individual que va desde la persistencia de la depresión mayor crónica, pasando por importantes mejoras pero no completas (**remisión parcial**), a la **remisión total** y la **recuperación** (periodo sostenido de remisión que representa la resolución del episodio índice). (Judd et al., 1998).

En el modelo de Kupfer se distinguen distintas fases en el tratamiento de la depresión:

-Fase aguda: fase inicial de tratamiento con signos y síntomas activos.

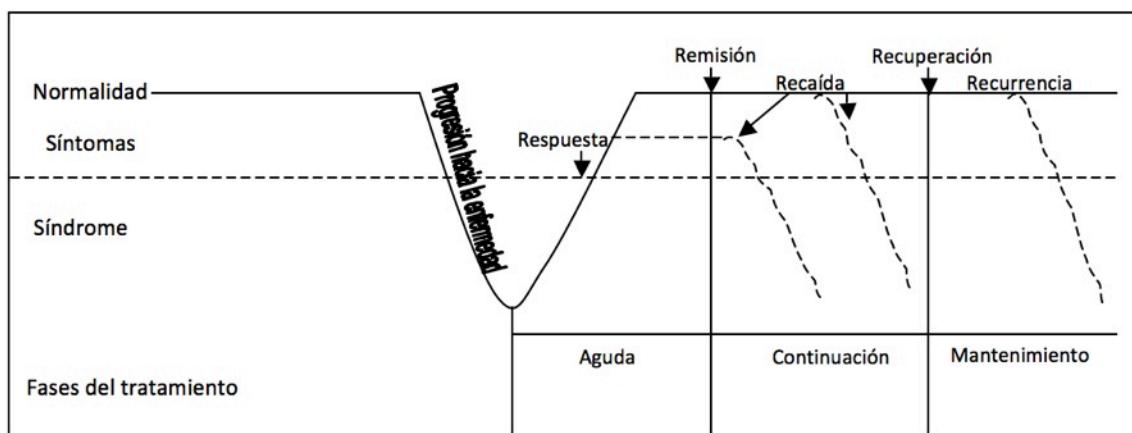
Objetivo del tratamiento: obtener la respuesta.

-Fase de Continuación: una vez conseguida la remisión, el tratamiento se mantiene para lograr mejoría funcional.

-Fase de Mantenimiento: el tratamiento continúa hasta que los signos y síntomas han remitido totalmente, y se ha logrado la recuperación funcional.

El *tratamiento de continuación* previene la recaída y el tratamiento de mantenimiento la recurrencia. Sin embargo en la práctica la depresión no se presenta como episodios depresivos discretos, y por tanto, clínicamente la distinción puede ser difícil. En muchos contextos, recaída y recurrencia se utilizan indistintamente.

**Fig. 2 Fases de respuesta de la depresión. Adaptado de Kupfer 1991**



## **13.- ¿QUÉ PAPEL DEBE DESEMPEÑAR LA ATENCIÓN PRIMARIA Y LA SALUD MENTAL EN EL MANEJO DE LA DEPRESIÓN EN TODOS SUS ESTADIOS?**

### **13.1.-Modelos de prestación de servicios en el tratamiento y en el manejo de la depresión**

A lo largo de los últimos 20 años, ha habido un interés cada vez mayor en el desarrollo de sistemas de atención para el manejo de la depresión. Este desarrollo ha sido influenciado por la evolución organizativa en la atención a la salud en los EE.UU., tales como el Managed Care y las Health Maintenance Organisations (HMOs) (Katon et al., 1999), los progresos en el tratamiento de la depresión, el desarrollo de la atención por pasos (Davison, 2000), y las influencias de la atención a la salud física, por ejemplo el manejo de la enfermedad crónica (Wagner & Groves, 2002). Un factor significativo que también ha impulsado estos progresos ha sido el reconocimiento de que para muchas personas la depresión es una enfermedad crónica e incapacitante. (NICE, 2010).

Hay un número amplio modelos de intervención para el abordaje de la depresión y éstos tienen, a menudo, cierto grado de solapamiento entre ellos o se desarrollan intervenciones individuales que se engloban dentro de modelos más amplios. Por ejemplo las intervenciones de atención colaborativas (Gilbody et al., 2006) pueden incluir la atención por pasos (descrita más adelante) (Bower & Gilbody, 2005) como un componente (Katon et al., 1999; Unutzer et al., 2002). Algunos de los modelos más relevantes serían: Acceso gradual, el modelo de consulta y enlace, el modelo de vinculación de un profesional de salud mental en Atención Primaria, la Atención por pasos, Tratamiento emparejado, Gestión de casos y la Atención colaborativa. (NICE, 2010).

La puesta en práctica en el Reino Unido (NHS) de varios de los modelos citados anteriormente es muy variable. Quizás el modelo más ampliamente adoptado ha sido el de atención por pasos dentro del programa IAPT (Improving Access Psychological Therapies), pero fuera de los entornos de demostración y de los estudios experimentales (Layard, 2006; Van Stratten, 2006) no ha habido ninguna adopción constante de ningún modelo determinado de la atención por pasos. Las limitaciones de recursos han determinado de manera significativa estos progresos, pero también ha habido cambios en la política de la atención a la salud mental que han influenciado su puesta en práctica, por ejemplo los diversos desarrollos del papel del profesional de salud mental vinculado a Atención Primaria en los últimos 20 años (Bower & Sibbald, 2000).

Un factor constante que se asocia a este desarrollo es la evidencia limitada para la mayoría, si no a todas, de estas intervenciones. Quizás la excepción más notable es la base de la evidencia para la atención colaborativa, que ha aumentado considerablemente en los últimos 10 años y ha conducido a algunos (e.g. Simon, 2006) a pedir la puesta en práctica de la atención colaborativa de manera amplia. Sin embargo, con la atención colaborativa debe señalarse que la base de la evidencia es en gran parte de los Estados Unidos y que, como es una intervención compleja, se debe tomar con precaución el considerar su adopción en diferentes sistemas de atención sanitaria (Campbell et al., 2003).

### 13.2.-Intervenciones incluidas

El GDG ha considerado en la guía NICE (2010) las intervenciones citadas anteriormente y su extensión en la práctica actual y decidió centrarse en las intervenciones siguientes: atención por pasos (incluyendo en lo posible el tratamiento emparejado), atención colaborativa, el modelo del profesional vinculado y el manejo de la medicación (también conocido como “gestión de los fármacos”). Esto se justifica porque éstas eran el centro de un interés considerable en el NHS y en el caso de al menos uno de los modelos (atención colaborativa), ha surgido una nueva evidencia considerable desde la publicación de la guía anterior. No se encontraron estudios adicionales para los modelos profesionales vinculados, así que el GDG decidió que más que realizar una revisión separada, comentarían de manera particular lo referente a la atención colaborativa. El GDG también decidió revisar el manejo de la medicación ya que refiere evidencias sobre el uso creciente de esta intervención en la depresión, pero afirma que hay una incertidumbre considerable sobre si la evidencia apoya el manejo de la medicación como una intervención sola, permaneciendo como única intervención.

En esta guía de las intervenciones revisadas por la NICE (2010) solo tenemos en cuenta el modelo de atención por pasos por considerar que es el que desarrolla el papel que debe desempeñar la Atención Primaria y la Salud Mental en el manejo de la depresión.

### 13.3.-Atención por pasos

#### 13.3.1.-Introducción

La atención por pasos intenta identificar la intervención menos restrictiva posible y menos costosa, que sea eficaz para los problemas que presenta una persona (Davison, 2000). Las intervenciones mínimas más habituales son las que dependen menos de la disponibilidad de los profesionales y se

centran en abordajes al tratamiento iniciados por el propio paciente. En el contexto de los sistemas sanitarios financiados con fondos públicos, donde el tiempo del especialista es un factor clave que limita, "menos restrictivas" a menudo se interpreta como una referencia a la cantidad de tiempo requerido por el especialista (es decir, la intensidad del tratamiento). En un modelo de atención por pasos, los tratamientos más intensivos son generalmente reservados para las personas que no se benefician de los tratamientos de primera elección de baja intensidad, o para aquellos en los que se puede prever con precisión que no se beneficiarán de estos tratamientos. De esta manera, este modelo de atención tiene el potencial de obtener la mayor rentabilidad de los recursos terapéuticos disponibles (Bower & Gilbody, 2005). Las intervenciones mínimas pueden incluir los materiales de auto-ayuda tales como libros (Cuijpers, 1997) y programas de ordenador (Proudfoot et al., 2004). Estos materiales pueden ser completamente manejados por el paciente y son denominados a menudo como de *auto-ayuda pura*, o implican una intervención limitada de un profesional (auto-ayuda dirigida) (Gelanty et al, 2007).

Sin embargo, en realidad, el enfoque en la prestación de tratamientos de baja intensidad podría ser contraproducente, sin el mecanismo fundamental de *autocorrección*. "Auto-corrección" significa que los resultados de los tratamientos y las decisiones sobre la prestación del tratamiento son controlados de forma sistemática y se introducen cambios («paso adelante») si los tratamientos actuales no logran obtener beneficios importantes para la salud. En vez de considerar la retirada de la terapia como un reflejo de la falta de motivación para el tratamiento por parte del paciente, este modelo de atención ve el seguimiento de los progresos y el resultado como una responsabilidad fundamental de los terapeutas y del sistema de atención en el que trabajan (Bower & Gilbody, 2005).

Asimismo, al establecer un abordaje de atención por pasos, se debe considerar no sólo el grado de limitación asociado a un tratamiento y su coste-eficacia, sino la probabilidad de su aceptación por un paciente y el posible impacto que una intervención no eficaz tendrá en otras probables intervenciones que sean emprendidas. (NICE, 2010).

### 13.3.2.-El número de pasos

Estará limitado por dos factores. En primer lugar, hay un número limitado de las intervenciones disponibles que difieren cualitativamente en términos de intensidad. En segundo lugar, desde el modelo de atención por pasos se busca reducir la cantidad media de intervenciones terapéuticas por paciente, por lo que el límite superior sería dado por el número de intervenciones terapéuticas que son previstas habitualmente en los servicios tradicionales. Si tomamos como ejemplo las intervenciones psicológicas en el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido este podría ser 8-16 sesiones (50 min de duración) de terapia individual, a menudo cognitivo-conductual (Lovell & Richards, 2000; Departamento de Salud, 2001). Teniendo en cuenta este límite máximo, es probable que haya cuatro pasos cualitativamente diferentes: auto-ayuda pura (sin intervención del terapeuta más allá de la

evaluación); autoayuda dirigida y terapia de grupo (intervención del terapeuta de alrededor de 1-2 horas por paciente), la terapia breve individual (intervención del terapeuta de 6 horas por paciente), y terapia individual a largo plazo (intervención del terapeuta de alrededor de 16 h por paciente). En los diferentes pasos pueden intervenir distintos profesionales, con la auto-ayuda pura en la fase inicial, seguido de autoayuda guiada por una enfermera (Richards et al., 2002) o un graduado de salud mental en atención primaria (Bower, 2002), después terapia individual por un psicólogo clínico o una enfermera de salud mental.

Gran parte de la atención informal de la salud mental es iniciada por los pacientes en la comunidad sin la intervención de los servicios de salud mental (Rogers et al., 1999), y el primer nivel de cualquier sistema de atención por pasos podría implicar facilitar la «recuperación natural» al margen de los servicios públicos (Sobell & Sobell, 2000). Sin embargo, la relación entre este tipo de iniciativas a nivel comunitario y los servicios públicos es probable que sea compleja (Abrams et al., 1996).

### 13.3.3.-Revisión de la evidencia

En el campo de la salud mental en el Reino Unido, los modelos atención por pasos son cada vez más frecuentes y apoyan la organización y la prestación de la atención en un número de guías de la salud mental NICE recientes (véase por ejemplo las guías para la depresión (NICE, 2004a) y la ansiedad (NICE, 2004b). Sin embargo, a pesar de su amplia adopción, el modelo tiene una base de evidencia limitada sobre estudios específicamente diseñados para evaluar la atención por pasos. Bower and Gilbody (2005) revisaron la evidencia para el uso de la atención por pasos en la provisión de terapias psicológicas y no pudieron encontrar un cuerpo considerable de evidencia. Ellos establecen tres premisas en las que sostienen que se construye un marco de trabajo de atención por pasos y que deben ser consideradas en cualquier evaluación de este modelo. Éstas serían:

Las intervenciones mínimas pueden proporcionar resultados clínicos similares a las más intensivas, al menos para una proporción de pacientes (hipótesis de equivalencia).

La utilización de intervenciones mínimas permitirá una utilización más eficiente de los recursos sanitarios actuales (hipótesis de eficiencia).

Las intervenciones mínimas y el modelo de atención por pasos son aceptables para los pacientes y los profesionales (hipótesis de aceptabilidad).

Revisaron la evidencia existente para la atención por pasos contra estas tres suposiciones y encontraron alguna evidencia que sugiere que la atención por pasos puede ser un sistema clínico eficaz y rentable para la provisión de terapias psicológicas, pero ninguna evidencia apoya fuertemente la eficacia total del modelo. Alguna evidencia para la equivalencia de intervenciones

mínimas viene, por ejemplo, en un trabajo sobre la terapia conductual y cognitiva por ordenador (Proudfoot et al., 2004; Kalenthaler et al., 2008) y el uso de los materiales escritos (Cuijpers et al., 1997).

Para la hipótesis de la eficiencia, la evidencia es más difícil de identificar, aunque hay alguna sugerencia que la terapia del comportamiento y cognitiva por ordenador puede ser más eficiente (coste/ eficacia) que la atención dada por el terapeuta (Kalenthaler et al., 2002). Hay alguna evidencia que sugiere que los pacientes que reciben intervenciones mínimas en programas de atención por pasos pueden buscar tratamientos adicionales que los que recibieron tratamientos tradicionales y de tal modo minar la hipótesis de la eficiencia (Treasure et al., 1996 ; Thiels et al., 1998).

Otros problemas surgen cuando se considera la hipótesis de la aceptabilidad, ya que en dos estudios, en el primero una quinta parte de los pacientes declinaron el tratamiento con auto-ayuda dirigida por ordenador y en el segundo apenas la mitad de los pacientes aceptaron una intervención de autoayuda mientras permanecían en lista de espera para terapia cognitiva conductual (Marks et al., 2003 ; Whitfield et al., 2001). Bower and Gilbody (2005) sugieren que algunos de estos problemas podrían resolverse teniendo en cuenta la elección del paciente (posiblemente ofreciendo una gama de intervenciones mínimas) y también ajustando el nivel de entrada en el sistema atención por pasos teniendo en cuenta la gravedad del trastorno. La experiencia de un tratamiento anterior o el fracaso de un tratamiento puede también ser un indicador útil de en qué nivel debe ser incorporado un paciente en el modelo de atención por pasos.

Desde la publicación de la revisión de Bower and Gilbody (2005), ha sido publicado un estudio de la atención por pasos para más de 720 pacientes por Van Stratten et al. (2006); éste, comparó dos formas de atención por pasos, con un control de “atención emparejada”. Ambas formas de atención por pasos implicaban la asignación a una terapia psicológica, terapia breve de comportamiento (TCC) con un fuerte componente de auto-ayuda y TCC proporcionada por un terapeuta. El control de la “atención emparejada” implicó a pacientes que eran asignados a un tratamiento psicológico apropiado según lo determinado por el clínico responsable, al contrario de las otras dos ramas del ensayo donde el tipo y la duración del tratamiento fueron determinados por el protocolo de ensayo.

Los pacientes en el grupo control emparejado recibieron más sesiones del tratamiento pero los resultados no fueron mejores que para aquellos pacientes de las otras dos ramas. Aunque el estudio careció de poder para determinar si la diferencia era estadísticamente significativa (a pesar de que incluye más de 700 pacientes), es posible que los dos modelos de atención por pasos fueran más rentables (Hakkaartvan Rooijen et al., 2006). Sin embargo, ambos tipos de la atención por pasos tenían índices de abandono más altos y había una cierta desviación, especialmente en el grupo de TCC, hacia otros tratamientos adicionales que aquéllos proporcionados en el estudio.

La evidencia relacionada con el modelo de atención por pasos también procede del estudio STAR\*D (Rush et al., 2003). Este es un estudio de cuatro niveles diseñado para evaluar los tratamientos en pacientes que no habían respondido a tratamientos previos; de tal manera que se puede decir que es una forma de atención por pasos. En cada nivel los pacientes que no habían respondido al tratamiento en el nivel anterior fueron asignados de forma aleatoria a diferentes opciones de tratamiento (o en términos de la atención por pasos “más intenso”). El estudio fue diseñado para que fuera lo más similar posible a la práctica clínica real. Con el fin de lograr este objetivo, a los pacientes se les permitió optar por no ser elegidos al azar para el cambio de fármaco, aumento del tratamiento y en el nivel 2 para la TCC. No se les permitió optar ser asignados al azar a un fármaco determinado dentro del cambio de antidepresivos o en las ramas de aumento de fármacos. El ensayo no proporcionó una evidencia clara sobre la secuencia adecuada de las opciones de tratamiento (en particular la eficacia de los diferentes antidepresivos) pero sí demostró que los pacientes obtenían algún beneficio a través de una atención secuencial o por pasos y que era posible investigar esto empíricamente. (NICE, 2010).

La evidencia final para la eficacia de un modelo de atención por pasos en la atención a la salud mental proviene del informe sobre los dos sitios donde se está aplicando el IAPT (por ejemplo Clark et al., 2008) los cuales proporcionan un programa de atención psicológica por pasos. En los proyectos de demostración había buena evidencia sobre el flujo de pacientes a través del sistema en función de la respuesta al tratamiento, mientras que al mismo tiempo los resultados obtenidos estaban ampliamente en la línea con aquellos comunicados en los ensayos aleatorios controlados para los tratamientos sobre la depresión y la ansiedad. (NICE, 2010).

Fuera del área de la salud mental se han llevado a cabo una serie de estudios de atención por pasos. Estos incluyen estudios en el dolor de espalda (Von Korff, 1999), obesidad (Carels et al., 2005) y en supervivientes de lesiones traumáticas. En cada caso se produjo un beneficio asociado a la atención por pasos.

En resumen, hay una evidencia limitada de estudios directos en los problemas de salud mental comunes que proporcione pruebas sobre la efectividad de un modelo de atención por pasos. Más allá de los problemas de salud mental comunes en campos tales como la adicción (Davison, 2000), hay una cierta evidencia para la eficacia del modelo. Bower and Gilbody (2005) también proporcionan una cierta evidencia limitada a favor del modelo en terapias psicológicas, pero con la sola excepción del estudio de Van Stratten et al. (2006), ningún ensayo formal fue identificado sobre la eficiencia relativa o la eficacia de un modelo puro de atención por pasos. La adopción del modelo de atención por pasos en la IAPT en los sitios pilotos se asoció con el uso eficiente de los recursos sanitarios y con resultados equivalentes a los observados en los ensayos clínicos. Hay alguna evidencia sobre la integración de la atención por pasos en un modelo más complejo de atención colaborativa que se puede asociar a resultados mejores pero no hay ninguna evidencia

directa a este respecto. Por último, la adopción de modelos de atención por pasos en atención diferente a la salud mental se ha asociado con resultados de una mejor salud física. (NICE, 2010).

### 13.3.4.-De la evidencia a las recomendaciones

La guía NICE (2004) junto con otras guías NICE (ej. NICE 2004b) recomendaba la adopción de un modelo de atención por pasos para la prestación de las intervenciones psicológicas y farmacológicas para la depresión. Desde entonces ha habido evidencia adicional pero limitada que proporciona apoyo directo para el modelo (Van Stratten et al., 2006 ; Hakkaartvan Rooijen et al., 2006 ; Clark et al., 2008) junto con un aumento de su uso en un número de intervenciones de atención colaborativa. También ha sido adoptado por el programa de IAPT (Department Health, 2007) como el marco para la provisión del servicio. La opinión del GDG es que el modelo de atención por pasos sigue siendo el mejor sistema desarrollado para asegurar el acceso a las intervenciones rentables (coste/efectivas) para una amplia gama de personas que sufren depresión, especialmente si es apoyado por sistemas para la supervisión rutinaria del resultado de cada intervención, que garanticen el paso inmediato al siguiente nivel para los que no se han beneficiado de una intervención de baja intensidad. A la luz de esto el GDG respaldó el modelo que figura en la guía NICE (2004) pero hizo algunos ajustes a la estructura y al contenido del modelo derivados de los cambios en las recomendaciones en esta guía.

Este modelo se describe en la Tabla 5 en el que se desarrolla un modelo de la “atención por pasos”, que dirige la atención a las diversas necesidades que tienen las personas depresivas - dependiendo de las características de su depresión y de sus circunstancias personales y sociales - y las respuestas que se requieren de los servicios. La atención por pasos proporciona un marco en el cual se organizan los servicios que apoyan a los pacientes y cuidadores, y a los profesionales del sistema sanitario para identificar y tener acceso a las intervenciones más eficaces. (NICE, 2010).

De aquellas personas a los que los profesionales de atención primaria reconozcan que tienen depresión, algunos preferirán evitar intervenciones médicas, y otros mejorarán en todo caso sin ellas. Así, en depresiones leves, muchos médicos de familia prefieren un abordaje de “supervisión activo”, que se puede acompañar por consejos generales sobre temas tales como recuperar ritmos naturales del sueño y conseguir un hábito más estructurado en el día a día. Sin embargo, otras personas prefieren aceptar, o requerir de hecho, las intervenciones médicas, psicológicas o sociales, y a estos pacientes se les ofrece por lo tanto intervenciones más complejas. Varias intervenciones proporcionadas por profesionales de atención primaria son eficaces. (NICE, 2010)

El tratamiento de la depresión en atención primaria, sin embargo, no se lleva a cabo según recomiendan las guías de práctica clínica (Donoghue & Tylee, 1996a) y los resultados están por consiguiente por debajo de lo que es esperable (Rost et al., 1995). Como se ha visto, sólo cerca de

uno de cada cinco de los pacientes en este nivel necesitará la remisión a un profesional de salud mental, y las indicaciones principales son el fracaso de la respuesta al tratamiento para la depresión ofrecido en atención primaria, respuesta incompleta o frecuentes recurrencias de la depresión. Aquellos pacientes que son activamente suicidas o cuya depresión tiene síntomas psicóticos pueden también beneficiarse de la derivación al especialista. (NICE, 2010).

Finalmente, hay algunos pacientes que necesitarán su ingreso en una Unidad Psiquiátrica de Hospitalización. Aquí pueden recibir atención de manera permanente y con intervenciones especiales. (NICE, 2010).

Actualmente están en desarrollo modelos (e.g. Richards & Suckling, 2008) que permitirán sistemas de prestación de servicios que supervisen y revisen la eficacia de los modelos de atención por pasos. Sin embargo es claramente necesaria una investigación adicional para abordar las cuestiones de la eficacia, la eficiencia y la aceptabilidad de la atención por pasos para la depresión. (NICE, 2010).

## El Modelo de Atención por pasos

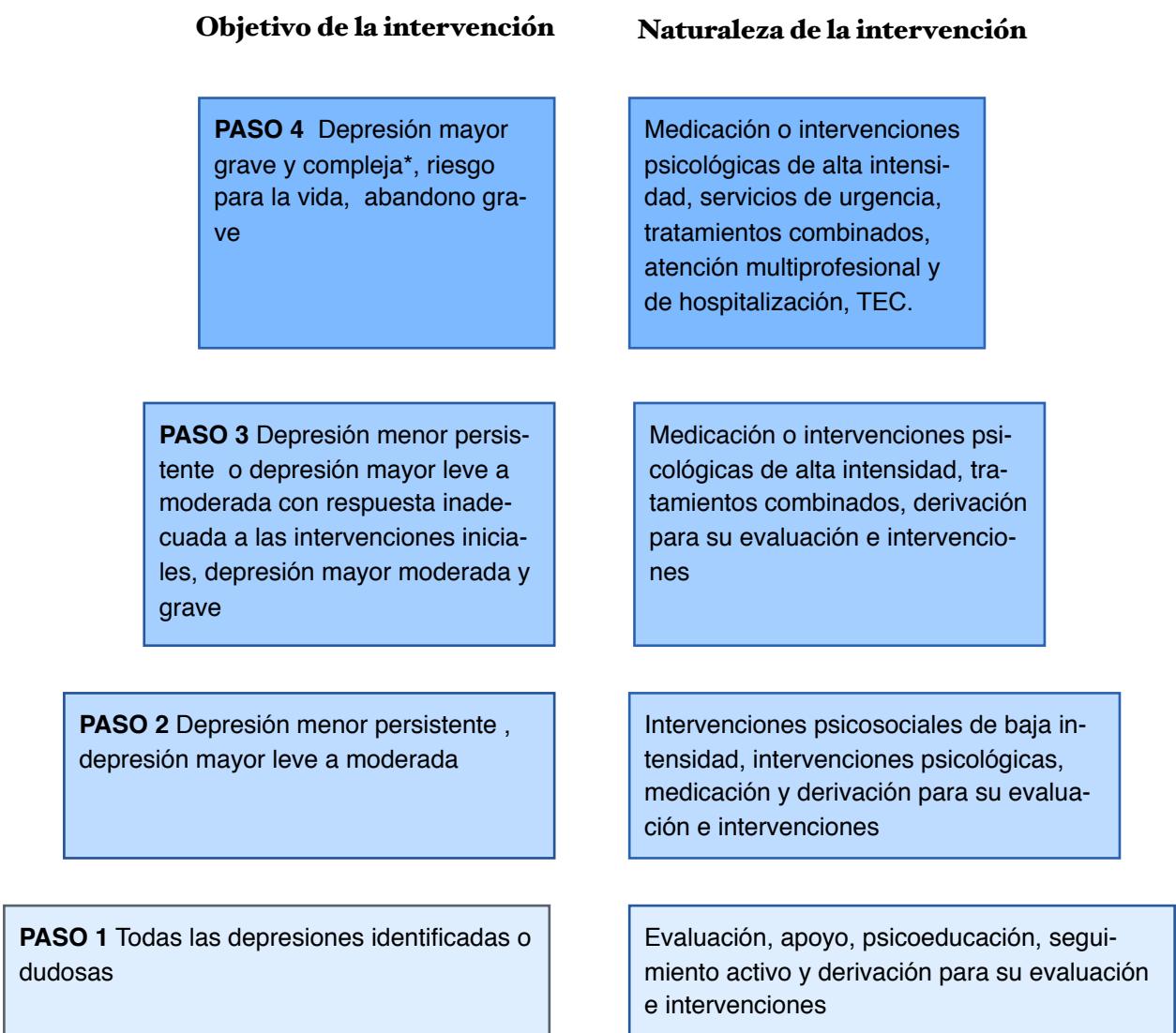


Fig.3. El Modelo de Atención por pasos

\* Depresión compleja incluye la depresión que presenta una respuesta inadecuada a múltiples tratamientos, se acompaña de síntomas psicóticos, y / o se asocia con una importante comorbilidad psiquiátrica o factores psicosociales

## 14.- ¿A QUÉ PACIENTES CON DEPRESIÓN SE DEBERÍA DERIVAR A SALUD MENTAL?

Los criterios de derivación a los servicios de Salud Mental que aparecen en todas las guías consultadas están sustentados la mayoría de ellos en recomendaciones de buena práctica basadas en la experiencia de los grupos elaboradores de las distintas guías.

Habitualmente las principales indicaciones de derivación a Salud Mental suelen ser por el fracaso del tratamiento ofrecido en atención primaria, respuesta incompleta o frecuentes episodios recurrentes de depresión. Los pacientes que presentan ideación suicida activa o la depresión con síntomas psicóticos también deberían derivarse (NICE, 2010).

La **derivación urgente** a un Servicio de Salud Mental debería realizarse si (NICE, 2010):

1. La persona ha intentado suicidarse o tienes planes suicidas.
2. Si el paciente supone un grave riesgo para otras personas.
3. Presenta un cuadro de agitación severa acompañado de síntomas graves.
4. Presenta síntomas psicóticos (Ej. alucinaciones, ideas delirantes)
5. Presenta un abandono personal grave (abandono personal grave y persistente) por ejemplo “no comer” .

La **derivación no urgente** a un Servicio de Salud Mental debería realizarse en (NICE, 2010):

1. Los pacientes que no responden o lo hacen de forma parcial (disminución en las puntuaciones de las escalas de depresión del 25-49% de la puntuación inicial) a dos o más antidepresivos administrados secuencialmente, en dosis y tiempo adecuado, con o sin tratamiento psicológico.
2. Personas con un nuevo episodio depresivo antes de un año desde el último o con 2 ó más episodios depresivos recientes con una importante interferencia en su funcionamiento.
3. Personas en las que ha aumentado el riesgo de suicidio.

4. Aquellos casos en que la derivación es solicitada por el paciente o sus familiares, que aún sin estar indicada y después de hacer reiterados intentos de negociación con ellos, hay un serio peligro de que la relación médico-paciente se deteriore de forma irreversible.

5. Situaciones de abandono personal.

6. Personas en las que se sospecha trastorno bipolar.

Aunque no vienen citadas en la NICE (2010) consideramos importante incluir estas derivaciones no urgentes que aconsejan la guía ICSI (2010) y la NZGG (2008):

1. Personas con una enfermedad física concomitante que impide el uso de antidepresivos.(NZGG, 2008).

2. Presencia de otras enfermedades psiquiátricas (ej. trastornos de la personalidad, historia previa o antecedentes familiares de trastorno afectivo bipolar) (ISCI, 2010) .

3. En situaciones muy excepcionales en las que el médico de familia presenta malestar clínico o incomodidad con el caso (ISCI, 2010) o bien tiene incertidumbre en el diagnóstico (NZGG, 2008).

No obstante el tratamiento de la depresión en atención primaria, a menudo no está al nivel óptimo de la práctica recomendada por la guías (Donoghue & Tylee, 1996a) y los resultados están por debajo de lo que es esperable (Rost et al., 1995).

Goldberg and Huxley, 1980 encontraron que la mayoría de los casos de depresión reconocidos por los Médicos Generales son tratados en atención primaria y aproximadamente sólo uno de cada cuatro o cinco son derivados a Salud Mental.

El médico de Atención Primaria debería iniciar la terapia antidepresiva mientras el paciente está en espera de ser atendido por el Servicio de Salud Mental (Ministry of Health British Columbia, 2004; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2004).

Posteriormente, debería continuar su seguimiento para apoyar el tratamiento del nivel especializado y facilitar su posible vuelta a Atención Primaria. (Ellis PM et al., 2002).

## 14.1.- Recomendaciones

**14.1.** Para una persona cuya depresión no ha respondido a diversas estrategias terapéuticas como la combinación y potenciación de tratamientos, considere el derivar el caso a un médico especialista en el tratamiento de la depresión, o a un servicio especializado. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**14.2.** Si una persona con depresión presenta un riesgo inmediato considerable para sí mismo constatado en la entrevista clínica o para otros, derívelo de forma urgente a Salud Mental. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**14.3.** La evaluación de una persona con depresión a la que se deriva a Salud Mental tendría que incluir:

- Su perfil de síntomas y el riesgo de suicidio y, cuando proceda, historia previa de tratamiento.
- Estresores psicosociales asociados, trastornos de la personalidad y dificultades de relación significativas, especialmente cuando la depresión es crónica o recurrente.
- Patologías asociadas, incluidos el abuso de alcohol o de otras sustancias y si existen trastornos de la personalidad. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**14.4.** Si en una persona con depresión se evalúa que tiene riesgo de suicidio:

- Tenga en cuenta la toxicidad en caso de sobredosis si se le prescribe un antidepresivo o si la persona está tomando otra medicación; en caso necesario, limite la cantidad de fármaco (s) disponible
- Considere aumentar el nivel de apoyo con contactos más frecuentes personales o telefónicos
- Considere la derivación a un especialista de salud mental.  
**(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**14.5.** Para las personas con depresión mayor moderada o grave y problemas psicosociales asociados que tengan un difícil manejo con los recursos disponibles por el equipo de atención primaria, valore:

- Derivar a servicios especializados de salud mental
- Si la depresión está en el contexto de un problema de salud físico crónico con deterioro funcional asociado, considere la posibilidad de incluirlo en un programa de atención a personas con enfermedades crónicas complejas (si se tiene accesibilidad al mismo). (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

## 15.- ¿CUÁLES SON LAS PAUTAS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN?

Cuando se planifica el tratamiento para la depresión en un adulto, el médico debería considerar: la gravedad de los síntomas y la persistencia de éstos, el nivel de funcionalidad, respuesta a intervenciones previas y el contexto psicosocial del individuo identificando los factores que pueden afectar positiva o negativamente en los resultados. (NZGG, 2008). También debería tener en cuenta:

La preferencia del paciente, explorando las opciones de tratamiento con optimismo y esperanza.

Duración de los síntomas y su trayectoria.

Curso previo y respuesta al tratamiento.

Probabilidad de adherencia a la intervención.

Consideración de efectos adversos.

Las guías recomiendan las siguientes pautas generales para el tratamiento de la depresión:

1. Proporcionar apoyo activo.
2. Autocuidado y educación del paciente.
3. Higiene del sueño
4. Derivar a otros servicios de apoyo.

### 15.1.- Proporcionar Apoyo Activo

**Se debería promover una relación de colaboración médico-paciente.** El manejo con éxito de la depresión depende ampliamente de permitir al paciente que participe activamente en el tratamiento. Una relación de colaboración entre el médico y el paciente es un predictor consistente del resultado de la terapia tanto para los tratamientos farmacológicos como psicológicos (Van Os et al., 2005).

**Sería aconsejable explicar al paciente en qué consiste el trastorno.** El médico debe comunicar claramente al paciente y a la familia de apoyo que la depresión es un trastorno importante que requiere seguimiento.

Proporcionar información exacta en este estadio ayudará a facilitar un compromiso activo y a estimular la adherencia al tratamiento en el futuro.

La información sobre la depresión y las opciones de tratamiento debe incluir una explicación de cómo reconocer los signos de empeoramiento y cómo acceder a la ayuda profesional si es necesario. (NZGG, 2008).

**Se deberían acordar con el paciente las tareas y los objetivos del tratamiento.** El médico debe esforzarse por construir una relación de colaboración y apoyo con un adulto con depresión y su familia.

Las necesidades y recursos de la familia deben también estar integradas en el plan de atención, ya que ellos pueden proporcionar la red de apoyo íntimo que ayuda a facilitar los cambios en la autogestión del paciente y en el cumplimiento de los objetivos del tratamiento (NZGG, 2008).

El paciente debe ser implicado tanto como sea posible en la planificación del tratamiento, aunque esto puede requerir del médico considerables habilidades para obtener y articular la perspectiva de un paciente con depresión, ganar su confianza y encontrar un acuerdo con respecto a los objetivos del tratamiento. Para ello, es importante mantener un enfoque no directivo, solicitando activamente los valores y preferencias del paciente en vez de asumir implícitamente el acuerdo de éste con las decisiones (NZGG, 2008). Son más frecuentes los pacientes que permanecen callados o que “delegan” en la autoridad del médico que los que expresan su desacuerdo o cuestionan los planes de tratamiento, habiéndose comprobado cómo los valores y preferencias de los pacientes juegan un papel crucial en los resultados del tratamiento (Loh et al., 2007), (Pyne et al., 2005), (Malpass et al., 2009). Los objetivos deben ser registrados y revisados durante el seguimiento.

## 15.2.- Autocuidado y Educación

El éxito en la curación de la depresión como enfermedad requiere, además de la implicación activa de cada paciente y de su familia, la **continua educación del paciente, comenzando desde el diagnóstico. Los profesionales sanitarios pueden educar a los pacientes en estrategias y habilidades de autocuidado.** Esto incluye participar en actividades que promueven la salud, autocontrol de los síntomas y signos de alarma, abordar los efectos de la depresión en las relaciones personales y el seguimiento del plan de tratamiento. (NZGG, 2008).

En la información del paciente debería incluirse el diagnóstico, pronóstico y las opciones de tratamiento incluyendo duración, efectos secundarios y mejoras esperadas. Se debería hacer énfasis en los siguientes seis puntos: (ICSI, 2010).

1. La depresión es una enfermedad, no un defecto de la personalidad.
2. La recuperación es la regla, no la excepción.
3. El tratamiento es efectivo para casi todos los pacientes.
4. El objetivo del tratamiento es la completa remisión, no simplemente mejorarse sino sentirse bien.
5. El riesgo de recurrencia es importante: un 50% después de un primer episodio, un 70% después de dos episodios, 90% después de tres episodios.
6. El paciente y la familia deberían estar alerta a los primeros signos y síntomas de recurrencia y buscar pronto un tratamiento si la depresión reaparece.

Los temas de contenido educativo deberían incluir:

La causa, síntomas e historia natural de la depresión.

Las opciones de tratamiento y encontrar la mejor opción para el paciente.

La información sobre lo que se espera durante el curso del tratamiento.

Cómo controlar los síntomas y los efectos secundarios.

Un protocolo de seguimiento (visitas a consulta y / o llamadas telefónicas).

Aviso temprano de signos de recaída o recurrencia.

#### *Duración del tratamiento.*

Comunicación con el cuidador. Deberían planificarse las citas de un paciente desde seis meses hasta un año. La frecuencia de las visitas dependerá de la gravedad de la depresión. (ICSI, 2010).

Las estrategias de autocuidado deben ser estimuladas y promovidas, dando información relevante y direcciones sobre recursos disponibles: actividad física, dieta, higiene del sueño, programación de la actividad, manejo del estrés, y evitar el uso de alcohol y drogas de uso recreativo (NZGG, 2008).

Se puede animar a un paciente a que incorpore a su vida diaria más **actividad física**, realizando cualquier tipo de ejercicio con el que disfrute. Un abordaje que anime al paciente a identificar y cultivar sus propios intereses y construir, apoyándose en sus puntos fuertes, la adaptación a un paradigma basado en las fortalezas personales en que la persona participa activamente en su propia recuperación (NZGG, 2008).

También se puede incentivar el aumentar la realización de **actividades programadas placenteras**. La programación de actividades es una intervención directa sobre el comportamiento en la cual a los pacientes se les enseña a aumentar su participación diaria en actividades placenteras y aumentar su interacción positiva con el medio ambiente (Lewinsohn, 1973). Esta es una intervención valiosa para el tratamiento de la depresión, porque el concepto es simple, fácil de enseñar, eficiente y no requiere de habilidades complejas por parte del paciente o del clínico. Un meta-análisis de 16 estudios realizados durante los últimos 30 años demostró que la programación de actividades produce una mejoría en la depresión comparable a otros tratamientos para la depresión (como la terapia cognitivo-conductual). Además, las evaluaciones de seguimiento reflejan que las mejoras en la depresión persisten después de la interrupción del tratamiento activo (Cuijpers, 2007). La relativa simplicidad de estimular a los pacientes a aumentar su participación diaria en actividades placenteras hace que la programación de actividades sea un enfoque de tratamiento atractivo para poblaciones difíciles de tratar tales como pacientes con demencia deprimidos. Salidas regulares y reuniones, la participación en programas de día, la participación en las actividades disponibles en residencias de ancianos, etc, tienen muchas probabilidades de reducir la depresión en la edad avanzada (Cuijpers, 2007).

No hay actualmente una buena evidencia sobre la efectividad de las intervenciones en la dieta para tratar la depresión; sin embargo se recomienda estimular una **dieta equilibrada** y abundancia de líquidos para promover la salud general (NZGG, 2008).

Se debe animar a los pacientes a llevar un **registro diario**, como ayuda para el autocontrol y para revisar cualquier modificación en el estilo de vida. (NZGG, 2008).

### 15.3.- Higiene Del Sueño

La persona con depresión puede beneficiarse de consejos acerca de la higiene de sueño; ésta tiene por objeto hacer a las personas más conscientes de los factores conductuales, ambientales y temporales que pueden ser perjudiciales o beneficiosos para el sueño, éstos incluirían:

Establecer un horario para acostarse y para levantarse (y evitar dormir de día después de una mala noche de sueño)

Intentar relajarse antes de ir a la cama

Crear un ambiente adecuado para el sueño: evitar el calor, el frío, el ruido y la luminosidad

Evitar dormir durante el día. No realizar la siesta.

Evitar la cafeína, la nicotina y el alcohol en las 6 horas antes de acostarse

Considerar la eliminación total de la cafeína de su dieta

Evite el ejercicio físico dentro de las 4 horas antes de acostarse (aunque el ejercicio anterior a ese período es beneficioso)

Evite una ingesta excesiva de alimentos al cenar

Evite mirar el reloj o comprobar la hora durante la noche

Utilizar el dormitorio solo para dormir y para la actividad sexual

Estos consejos de buenas medidas para la higiene del sueño son coherentes con la revisión de la literatura y la opinión de expertos (Ringdhal et al., 2004; Sateia & Nowell, 2004; Silber, 2005; Budur et al., 2007) y en las guías clínicas (Guidelines & Protocols Advisory Committee, 2004; Alberta Medical Association, 2009; Schutte-Rodin et al., 2008).

#### 15.4.- Derivar a otros Servicios de Apoyo

Si el trastorno está asociado con acontecimientos vitales específicos, se puede considerar derivar a recursos psicosociales en la comunidad (agencias de mediación, asociaciones...) de ayuda adecuadas (Ej. Grupos para el tratamiento del duelo, asociación de separados, servicios de orientación laboral, etc.). Si un paciente es derivado a un servicio social, la atención primaria debe continuar siguiéndolo para apoyar el tratamiento y ayudar a la eventual vuelta a atención primaria para un tratamiento a largo plazo. (Ellis et al., 2002).

Para facilitar la derivación, los médicos deben poseer una guía de recursos sociales de su zona. Cualquier asesoramiento deberá estar dirigido, ya sea a la depresión, o a factores específicos que han sido identificados como precipitantes y/o perpetúan la depresión, con un enfoque orientado a proporcionar recursos para desarrollar conductas de afrontamiento efectivas hacia y el fomento de la resiliencia<sup>56</sup>.

<sup>56</sup>La resiliencia o resilencia es la capacidad que tiene una persona de recuperarse frente a la adversidad, de sobreponerse a períodos de dolor emocional. Cuando un sujeto es capaz de hacerlo, se dice que tiene resiliencia adecuada, y puede hacer frente a contratiempos o incluso resultar fortalecido por los mismos.

En ocasiones, las circunstancias difíciles o los traumas permiten desarrollar recursos que se encontraban latentes y que el individuo desconocía hasta el momento.

## 15.5.- Recomendaciones

**15.1.** Ofrezca a los pacientes con depresión consejos sobre la higiene del sueño si lo necesitan, incluyendo:

- Establecer tiempos regulares del sueño y del despertar
- Evitar antes del sueño comidas excesivas, fumar o beber
- Crear un ambiente apropiado para el sueño
- Realizar ejercicio físico regular. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

## 16.-¿CÓMO TRATAR LA DEPRESIÓN MENOR Y LA DEPRESIÓN MENOR PERSISTENTE -DISTIMIA-?

### 16.1.- Introducción

La guía NICE (2004) hizo recomendaciones solamente para el trastorno depresivo mayor. Sin embargo, su actualización –NICE (2010)- incluye el manejo de los síntomas depresivos subumbrales (depresión menor) y de los síntomas depresivos subumbrales persistentes (incluyendo la distimia), que son trastornos depresivos más leves.

El GDG de la guía NICE (2010) decidió utilizar la denominación “síntomas depresivos subumbrales” y no depresión menor y “síntomas depresivos subumbrales persistentes” y no distimia, porque considera que hay pacientes que presentan síntomas depresivos distímicos de manera persistente que se pueden beneficiar de las intervenciones terapéuticas que han demostrado ser eficaces en la distimia y que no habría porqué esperar a los 2 años de duración que exige como criterio de inclusión este último diagnóstico. Sin embargo estas denominaciones utilizadas por la guía NICE pensamos que no son términos de uso habitual en nuestro país en el ámbito de la Salud Mental y aún menos en Atención Primaria e incluso podrían originar confusión. Es por lo que el GDG de esta Guía decidió utilizar la denominación *depresión menor* en vez de “síntomas depresivos subumbrales” y *depresión menor persistente* en vez de “síntomas depresivos subumbrales persistentes” como hacen otros autores (Rowe & Rapaport, 2006) y la propia NICE utilizó en su primer borrador de febrero de 2009, y el término *distimia* se ha utilizado exclusivamente cuando la Guía NICE lo ha hecho específicamente (cuando las evidencias procedían de estudios que utilizaban este término).

En esta área se menciona la evidencia de las intervenciones farmacológicas y psicológicas para este grupo de trastornos depresivos.

La depresión que es “subumbral”, es decir, que no cumple los criterios completos para un episodio depresivo mayor se reconoce cada vez más como causante de una morbilidad considerable así como costes humanos y económicos. Es más frecuente en aquellos con antecedentes de depresión mayor y es un factor de riesgo para una futura depresión mayor (Rowe & Rapaport, 2006).

No hay una clasificación aceptada para esta en los sistemas de diagnóstico actuales siendo el más cercano, la depresión menor, un diagnóstico de investigación en el DSM-IV, para el que se requieren al menos dos pero menos de 5 síntomas, de los cuales uno debe ser el estado de ánimo

deprimido o la disminución del interés. Es importante señalar el solapamiento de este diagnóstico con el episodio depresivo leve CIE-10 (4 síntomas). Además, no hay una discontinuidad natural entre la depresión menor y la depresión mayor leve en la práctica clínica habitual por la dificultad práctica y la incertidumbre inherente a la hora decidir los umbrales de una gravedad significativa de los síntomas y de la discapacidad.

Tanto el DSM-IV como la CIE-10 tienen la categoría de distimia, que consiste en síntomas depresivos que son subumbrales para la depresión mayor pero que son persistentes (por definición durante más de 2 años). No parece haber ninguna evidencia empírica de que la distimia sea distinta de la depresión menor aparte de la duración de los síntomas, y la guía NICE (2010), como hemos explicado antes, prefiere usar el término de síntomas depresivos subumbrales persistentes al de distimia, éste solo lo utiliza para describir la evidencia de estudios que usan ese término.

La CIE-10 tiene una categoría de ansiedad y depresión mixta, que es definida menos claramente que la depresión menor en el DSM-IV, y es en gran parte un diagnóstico de exclusión para aquellas personas con síntomas depresivos y de ansiedad por debajo del umbral para los trastornos específicos. Es una categoría heterogénea con una carencia de estabilidad de diagnóstica a lo largo del tiempo y por esa razón el GDG de la guía NICE (2010) no la incluyó en la misma.

Las estrategias para el manejo de estos trastornos están en 2 secciones: en la primera se consideran las farmacológicas y en la segunda las intervenciones psicológicas (incluyendo estudios que comparan tratamientos farmacológicos con intervenciones psicológicas).

## 16.2.- Estrategias farmacológicas para la depresión menor y la depresión menor persistente (distimia)

### 16.2.1.- Introducción

Aunque los trastornos depresivos más leves son frecuentes, se ha realizado mucha menos investigación de su tratamiento y sus definiciones han sido variadas. La mejor reconocida en los sistemas de clasificación ha sido la **distimia** (depresión menor que ha persistido al menos 2 años). Se sabe que los trastornos crónicos tienden a persistir y que por lo tanto puede estar justificado el tratamiento incluso, si es relativamente leve. La creencia ha sido que la depresión menor tiene un alto índice de remisión natural y por lo tanto no se beneficiaría de un tratamiento activo. Esto es apoyado por los análisis posthoc de dos estudios (Stewart et al., 1983 ;Paykel et al., 1988) los cuales encontraron que los pacientes con depresión por debajo del umbral para la depresión mayor respondieron generalmente bien y no se demostró ninguna ventaja para un tricíclico sobre un placebo mientras que sí la había para aquellos con una depresión mayor. Del mismo modo 2 ECAs

en atención primaria de tratamiento reforzado, que dio por resultado una mejoría de la adherencia a la medicación, demostraron las ventajas para esta intervención sobre el tratamiento habitual en aquellos con depresión mayor, pero no en aquellos con depresión menor, donde de nuevo la mejoría fue la norma (Katon et al., 1996 ; Peveler et al., 1999).

Un problema de la base de la evidencia es que muchos estudios para personas con depresión menor persistente tienen a menudo una población mixta que incluyen a aquellos con depresión mayor. Ya que la distimia requiere 2 años de síntomas, hay poca evidencia de resultados en pacientes con duraciones intermedias de la enfermedad (por ejemplo, a partir de cerca de 3 meses a 2 años) existiendo la dificultad para determinar cuánto tiempo deben durar los síntomas depresivos de una depresión menor para justificar un tratamiento específico, ya que es improbable que solamente los pacientes que presentan síntomas después de 2 años requieran tratamiento. En el Reino Unido en la práctica clínica el término de distimia no ha sido adoptado, probablemente debido a la confusión sobre qué incluye, al requisito de la duración, a la dificultad de descartar una depresión mayor anterior (que técnicamente sería una depresión mayor remitida parcialmente), y a la carencia de pautas para su tratamiento.

### **16.2.2.- Búsqueda de estudios para la revisión**

De los 52 ensayos iniciales de las búsquedas en bases de datos electrónicas, incluyeron 20 estudios y 32 fueron excluidos. Un número de ensayos incluían poblaciones con una mezcla de diagnósticos, lo que incluía la distimia, depresión menor y el trastorno depresivo mayor. Los ensayos en los que más del 50% de los participantes tenían un diagnóstico de trastorno depresivo mayor fueron excluidos de esta revisión (pero incluidos en otras revisiones donde eran apropiados). La mayoría de los ensayos eran de la fase aguda del tratamiento, y uno de ellos de la prevención de recaídas. El resumen de las características de los estudios incluidos se encuentran en el Apéndice 17d de la Guía NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)), que también incluye detalles de los estudios excluidos.

Dispusieron de datos para comparar antidepresivos y un antipsicótico con placebo, comparar una amplia gama de antidepresivos, y los antidepresivos con antipsicóticos.

### **16.2.3.- Tratamientos de la fase aguda para depresión menor persistente (distimia)**

#### *Estudios controlados con placebo*

Un total de 9 ensayos controlados con placebo cumplieron con los criterios de inclusión. Véase la tabla 127 para el resumen de las características de los estudios, con todos los detalles en el apéndice 17d de la Guía NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

Todos los tratamientos fueron efectivos en comparación con placebo (calidad de la evidencia: baja, moderada y alta). Comparado con placebo, menos participantes dejaron el tratamiento antes de tiempo por cualquier razón si tomaban un ISRS o un IMAO, pero más participantes dejaron el tratamiento temprano si se tomó un ADT o un antipsicótico y específicamente debido a los efectos secundarios fueron más los que dejaron temprano el tratamiento si habían tomado un fármaco psicotrópico que los que habían tomado placebo, mientras que el número de los que informaron de efectos secundarios (no se informó de los IMAO) también fue mayor en los grupos de tratamiento activo.

Véanse las tablas 128 y 129 con más detalles en los apéndices 16d y 19d de la Guía NICE 2010 ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

*Estudios de uno frente a otro* (comparación directa de dos fármacos dentro de un mismo estudio en igualdad de condiciones)

Hubo 11 estudios de comparaciones directas de los tratamientos activos de uno frente a otro, incluyendo antidepresivos y antipsicóticos. Cuatro estudios tenían menos del 100% de los participantes con distimia (aunque todos tenían al menos un 50%). Estos estudios los analizaron por separado. Dos estudios utilizaron una muestra mixta, pero fue posible extraer los datos de la distimia por separado. Véase la tabla 130 de la Guía NICE (2010) para el resumen de las características de los estudios y para más detalles el apéndice 17d de la NICE (2010) que también incluye los estudios excluidos ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

### Evidencia clínica de los estudios de uno frente a otro

Para las personas con distimia no hubo diferencia en la eficacia entre los diferentes antidepresivos (calidad de la evidencia: baja) o entre los antidepresivos y antipsicóticos (calidad de la evidencia: moderada o alta). Sin embargo, en un estudio con participantes que padecían distimia y doble depresión, (véase la tabla 132 de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) se obtuvo una respuesta más rápida con un antipsicótico que con un ISRS. Amorena M. and Jorib M.C. (2001), compararon amisulprida en dosis de 50 mg con sertralina en dosis de 50-100 mg. El estudio consideró la eficacia como la respuesta a los fármacos en las 8 primeras semanas de tratamiento y definida ésta como una disminución  $\leq 50\%$  en la puntuación total de la escala HAMD. Después de 12 semanas de tratamiento la diferencia entre los fármacos no era significativa, aunque este no fue el caso cuando un antipsicótico se comparó con un ADT, donde no hubo diferencias (calidad de la evidencia: de baja o moderada). Véanse las tablas 131 y 132 de la Guía NICE (2010) para el resumen de la evidencia.

En los estudios donde todos los participantes tuvieron distimia, los ISRS eran más aceptables para los participantes que otros antidepresivos, con menos participantes que tuvieran que abandonar el tratamiento de manera precoz por cualquier razón (calidad de la evidencia: moderada) y menos abandonarlo precozmente como consecuencia específica de los efectos secundarios (calidad de la evidencia: moderada). Amisulprida se mostró como más aceptable y tolerable que la amitriptilina, pero los tamaños del efecto fueron pequeños y no son clínicamente importantes (calidad de la evidencia: moderada o baja). En estudios en los que no todos los participantes tenían distimia, no había pruebas concluyentes sobre la aceptabilidad de un ISRS en comparación con otros antidepresivos (calidad de la evidencia: baja), hubo alguna evidencia de que un ISRS era más aceptable que un antipsicótico (calidad de la evidencia: moderada), pero otra evidencia no era concluyente y fue clasificada de baja calidad. Los resultados de la evidencia y la calidad de la misma están presentados en la tabla 131, tabla 132, tabla 133 y tabla 134 de la Guía NICE 2010. Para más detalles véanse apéndice 16d y apéndice 19d ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

### **Prevención de recaídas**

Encontraron un único ensayo que considera un tratamiento para prevenir la recaída en pacientes que habían logrado la remisión de la distimia. Los pacientes fueron aleatorizados después de la remisión o de la remisión parcial en un ensayo clínico de etiqueta abierta en la fase aguda del tratamiento y en un *tratamiento de continuación* de 16 semanas Las fases aguda y de continuación incluyeron a pacientes con trastorno depresivo mayor.

Muchos más participantes que tomaron placebo sufrieron recaídas en comparación con los que tomaron desipramina , si bien a causa de que sólo hay un único estudio pequeño, el tamaño del efecto no es clínicamente importante. Para más detalles veáse el apéndice 16d y el apéndice 19d de la Guía NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

### **16.2.4.- Tratamientos de la fase aguda para la depresión menor**

Cuatro estudios incluyeron participantes con un diagnóstico de depresión menor, con dos que incluían poblaciones mixtas. En este grupo de los índices basales de entrada fueron muy bajos (por ejemplo, HAMD-17 10,85; Judd, 2004). El resumen de las características de los estudios incluidos están presentados en la tabla 135 de la Guía NICE (2010). Para más detalles consultar el apéndice 17d de la Guía NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

## Evidencia clínica

En las personas con depresión menor, los antidepresivos (paroxetina) no parecen ser mejor que el placebo (calidad de la evidencia: moderada o alta), aunque en los ensayos de uno frente a otro, paroxetina fue más eficaz que la maprotilina y el citalopram fue más eficaz que la sertralina .

### 16.2.5.- Resumen clínico de las intervenciones farmacológicas

Había alguna evidencia de que los fármacos son eficaces para tratar a personas con depresión menor persistente (incluyendo la distimia), lo que incluía una gama de antidepresivos y de antipsicóticos. Los ISRS y los IMAO fueron mejor tolerados para los participantes comparados con los ADT o los antipsicóticos. No había una clara ventaja de un fármaco sobre otro.

En las personas con depresión menor, los antidepresivos (paroxetina) no parecían ser mejores que el placebo (calidad de la evidencia: moderada o alta), aunque en ensayos de uno frente a otro la paroxetina era más eficaz que la maprotilina, y el citalopram era más eficaz que la sertralina.

Los antidepresivos no son claramente mejores que el placebo en las personas con depresión menor de inicio reciente, pero son eficaces en las personas con depresión menor persistente . A estas personas se les deberían ofertar las mismas opciones de tratamiento que aquellas con depresión mayor leve. El tratamiento antidepresivo puede ser beneficioso en aquellos cuyos síntomas persisten. Los ISRS son mejor tolerados que los ADT.

### 16.2.6.- Evidencia económica sanitaria y consideraciones

No hay evidencia sobre la relación coste-eficacia de las estrategias farmacológicas en estas poblaciones, que se hayan identificado mediante la búsqueda sistemática de la literatura económica.

## 16.3.- Estrategias psicológicas y otras estrategias para el tratamiento de la depresión menor y la depresión menor persistente (distimia)

### 16.3.1.- Introducción

Ha habido pocos estudios del tratamiento psicológico en las personas con síntomas depresivos subumbrales persistentes bien definidos y la gama de terapias y de definiciones de la depresión subumbral ha variado (Cuijpers et al., 2007).

Esta sección comprende los tratamientos psicológicos y los tratamientos psicológicos combinados con antidepresivos.

Las definiciones de estas intervenciones figuran en el área 21: - *¿Qué tratamientos psicológicos están recomendados en los diferentes niveles de la gravedad de la depresión?* de esta guía, con la excepción de la arte-terapia psicodinámica breve. La definición de esta intervención es la siguiente.

La arte-terapia psicodinámica breve se centra en la relación de transferencia y utiliza:

- El proceso creativo para facilitar la auto-expresión
- La forma estética para "contener" y dar significado a la experiencia del paciente
- El medio artístico como puente para el diálogo verbal y el desarrollo psicológico basado en la introspección si se considera adecuado
- El objetivo es permitir que el paciente experimente por sí mismo de manera diferente y que desarrolle nuevas formas de relacionarse con los demás.

### **16.3.2.- Búsqueda de estudios para la revisión**

La información sobre los criterios de inclusión/exclusión están presentados en la tabla 138. Para más detalles, consultar el apéndice 8 de la Guía NICE (2010).

### **16.3.3.- Características de los estudios**

En total, 8 ensayos cumplieron los criterios de inclusión y 24 fueron excluidos. Un número de ensayos incluían poblaciones con una mezcla de diagnósticos, incluyendo la distimia, depresión menor y el trastorno depresivo mayor, cuando se dió este caso, éstos ensayos fueron incluidos en las revisiones de las intervenciones psicológicas (véanse el área 17: - *¿Cómo tratar un episodio depresivo leve?* y el área 21: - *¿Qué tratamientos psicológicos están recomendados en los diferentes niveles de la gravedad de la depresión?*). Los ensayos en los que más del 50% de los participantes tenían un diagnóstico de trastorno depresivo mayor fueron excluidos de esta revisión

(pero incluidos en otras revisiones cuando era adecuado). El resumen de las características de los estudios incluidos se encuentran en la tabla 139, con todos los detalles en el Apéndice 17d de la Guía (NICE 2010), que también incluye detalles de los estudios excluidos ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

#### **16.3.4.- Evidencia clínica**

##### **Las intervenciones psicológicas en comparación con placebo.**

Los resultados de la evidencia y la calidad de la misma están presentados en la tabla 140, tabla 141 y tabla 142 de la Guía NICE (2010). Con todos los detalles en el apéndice 16d y apéndice 19d de la Guía NICE (2010). ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

##### **Las intervenciones psicológicas en comparación con los antidepresivos**

En algunos resultados había evidencia de que las intervenciones psicológicas para las personas cuyos síntomas de depresión no cumplen con el umbral para el trastorno depresivo mayor son tan eficaces como los antidepresivos (no-respuesta y no -remisión), mientras que en las puntuaciones medias de depresión al final del estudio, los antidepresivos parecen más eficaces, aunque el tamaño del efecto es pequeño. La evidencia de la terapia de combinación no fue concluyente en comparación con los antidepresivos, pero en comparación con la terapia psicológica había alguna evidencia de que el tratamiento combinado fue más efectivo.

La evidencia del estudio de tratamiento combinado en comparación con los antidepresivos solos no fue concluyente.

La psicoterapia psicodinámica breve frente a la arte-terapia psicodinámica breve

No había evidencia de una diferencia significativa en el efecto del tratamiento a corto plazo de la psicoterapia psicodinámica verbal, comparado con la arte-terapia psicodinámica breve.

#### **16.3.5.- Resumen clínico de las intervenciones psicológicas**

La evidencia para las intervenciones psicológicas en el tratamiento de la depresión menor y la depresión menor persistente (distimia) es limitada y cubre una gama de diversos tipos de tratamiento (que incluye TIP, TCC y terapia de resolución de problemas) lo que hace difícil evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos. Hay una evidencia limitada que sugiere algún beneficio para los tratamientos psicológicos en comparación con el placebo. En poblaciones con depresión menor persistente (distimia) no hay evidencia concluyente acerca de la eficacia relativa de los antidepresivos y de las intervenciones psicológicas.

Las intervenciones psicológicas combinadas con antidepresivos son más eficaces que las intervenciones psicológicas solas, pero no más eficaces que los antidepresivos solos. La evidencia para el tratamiento combinado en las personas que han respondido parcialmente al tratamiento inicial no fue concluyente. Sin embargo, los grupos de datos para estas intervenciones son relativamente pequeños, y estudios adicionales ayudarían a clarificar si estas intervenciones son útiles.

En un pequeño estudio que comparó dos intervenciones psicológicas (psicoterapia psicodinámica verbal y la arte-terapia psicodinámica breve) no existían diferencias clínicamente importantes entre los tratamientos.

#### **16.3.6.- Evidencia de Economía sanitaria y Consideraciones**

Ninguna evidencia fue identificada por la búsqueda sistemática de la literatura económica sobre coste/ eficacia de las estrategias psicológicas y no farmacológicas en estas poblaciones .

### **16.4.- De la evidencia a las recomendaciones**

Los grupos de datos para los tratamientos farmacológicos y psicológicos son relativamente pequeños, especialmente en comparación con aquellos del trastorno depresivo mayor. Sin embargo, parece haber un cierto beneficio de los antidepresivos en las personas con depresión menor persistente (distimia) pero no en las personas con depresión menor. Con respecto a las intervenciones psicológicas, la evidencia es limitada porque hay pocos estudios relevantes y, por tanto, no hay una base de evidencia sobre la que podría basarse una recomendación. Para las intervenciones psicosociales potencialmente beneficiosas para este grupo, véase el área 17: -*¿Cómo tratar un episodio depresivo leve?* como un número de ensayos de la revisión de estas intervenciones que incluyeron pacientes que entraron en los mismos en base a las puntuaciones en las escalas de medición de la depresión y que potencialmente incluían un número significativo de pacientes con síntomas subumbrales.

## 16.5.- Recomendaciones

**16.1. NO UTILICE** los antidepresivos de forma rutinaria para el tratamiento de la depresión menor persistente y para la depresión mayor leve, porque el riesgo es mayor que el beneficio. No obstante, considere su utilización en los siguientes casos:

- Antecedentes de depresión mayor moderada o grave o
- En una depresión menor persistente cuyos síntomas depresivos han estado presentes durante al menos 2 años (distimia) o
- En depresión menor y depresión mayor leve que persiste después de otras intervenciones. **(RECOMENDACIÓN FUERTE)**

## 17.- ¿CÓMO TRATAR UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR LEVE Y MODERADO CON DETERIORO FUNCIONAL NO SIGNIFICATIVO?

- En primer lugar hay que tener en cuenta los principios generales del tratamiento (ver área 15).
- En caso de que los médicos reconozcan que existe depresión y ésta sea leve pero el paciente se niega a intervenciones médicas se podría realizar un “**Seguimiento activo**”. (NICE, 2010).
- En general los antidepresivos no son recomendados como tratamiento de rutina de la depresión menor persistente (distimia) o depresión mayor leve, porque los riesgos superan a los beneficios . El nivel de gravedad de la depresión en el cual los antidepresivos muestran beneficios consistentes sobre el placebo, no está bien definido. En general, cuanto más graves sean los síntomas, mayor será el beneficio (Anderson et al., 2008; Kirsch et al., 2008).
- Los antidepresivos normalmente se recomiendan como tratamiento de primera línea en pacientes con depresión cuando la gravedad es, al menos, moderada, pero sí habría que considerarlo para las personas con (NICE, 2010):
  - Historia anterior de depresión mayor moderada o grave o
  - En depresión menor persistente cuyos síntomas depresivos han estado presentes durante un largo período (por lo general, al menos, 2 años) o
  - Depresión menor o depresión mayor leve que persiste después de otras intervenciones
  - Si la persona presenta depresión mayor leve asociada a una enfermedad física crónica. (CKS, 2010).

Siempre que no existan características de alto riesgo, las guías afirman que el manejo apropiado de **primera elección** para tratar la **depresión menor y la depresión mayor leve a moderada (con interferencia funcional leve)** consiste en una gama de **intervenciones de baja intensidad** (auto-ayuda guiada, programas de actividad física grupal y terapia cognitiva –conductual por ordenador). Ver tabla 6.

- **Actividad física** (NICE 2010; NZGG, 2008)

- **Guías de autoayuda** (NICE, 2010)
- **Terapia cognitiva conductual por ordenador** (NICE, 2010).

### 17.1.- Seguimiento activo

Un periodo de “seguimiento activo” es apropiado para algunas personas que los médicos de atención primaria reconocen que tienen depresión y que no desean o prefieren evitar las intervenciones médicas y otras que van a mejorar en todo caso sin ellas. Por lo tanto, en las depresiones de gravedad leve, muchos médicos prefieren un “Seguimiento activo”, que puede ir acompañado de asesoramiento general sobre temas tales como la restauración de los ritmos sueño-vigilia, estructuración del día, etc. Sin embargo, otras personas prefieren aceptar o incluso exigen una intervención médica, psicológica o las intervenciones sociales. (NICE, 2010).

- Se recomienda que el médico evalúe al paciente a las 2-4 semanas, contactando con los que no acudan.
- Si los síntomas han remitido y si se considera adecuado, continuar con el manejo rutinario en atención primaria sin ningún seguimiento adicional de salud mental, siempre que el paciente esté de acuerdo con este enfoque y comprenda la necesidad de comunicar cualquier recurrencia de los síntomas. (NZGG, 2008)
- Si el paciente no refiere una mejoría sustancial ( $> 50\%$  de reducción de los síntomas) en 2-4 semanas se debe intensificar el tratamiento de acuerdo con los principios de “atención por pasos”. (NZGG, 2008)
- Los factores que favorecen un seguimiento activo serían (NICE, 2007):
  - No ideación suicida
  - Escasa interferencia en el funcionamiento
  - 4 ó menos síntomas depresivos
  - No antecedentes personales ni familiares de trastorno afectivo
  - Disponibilidad de soporte social

- Presencia intermitente de los síntomas, o menos de 2 semanas de duración con factor(es) estresante(s) identificado(s)

## 17.2.- Actividad Física

### 17.2.1.- Introducción

El efecto del ejercicio físico en la salud mental ha sido un tema de investigación durante varias décadas. Hay una cantidad cada vez mayor de literatura sobre todo de los E.E.U.U. que examina los efectos de la actividad física en el manejo de la depresión. En la última década, los esquemas de “prescripción de ejercicio” han llegado a ser populares en atención primaria en el Reino Unido (Biddle et al., 1994), muchos de los cuales incluyen la depresión como criterio de la derivación. (NICE, 2010).

Para el tratamiento de la depresión el ejercicio físico se define como una actividad física estructurada, con una intensidad, duración y frecuencia recomendadas, pudiendo realizarse individualmente o en grupo. La actividad física se puede dividir en formas aeróbicas (entrenamiento de la capacidad cardio-respiratoria) y en formas anaeróbicas (entrenamiento de la fuerza/de la resistencia y de la flexibilidad/de la coordinación/de la relajación muscular) (American College of Sports Medicine, 1980). Las formas aeróbicas, especialmente footing o running han sido las más investigadas. Debería especificarse además del tipo de actividad física, la frecuencia, la duración y la intensidad de la misma. (NICE, 2010).

En el mundo desarrollado, la actividad física regular se considera una virtud; el paciente depresivo que realiza una actividad física regular puede, consecuentemente, conseguir retroalimentación positiva de la gente y un aumento de la autoestima. La actividad física puede actuar como distracción de los pensamientos negativos, y el dominio de una nueva habilidad puede ser importante (Lepore, 1997; Mynors Wallis et al., 2000). El contacto social puede ser un beneficio importante, y la actividad física puede tener efectos fisiológicos tales como cambios en las concentraciones de endorfinas y de monoaminas. (Leith, 1994; Thoren et al., 1990). Se han propuesto varios mecanismos plausibles de cómo la actividad física influye en la depresión. (NICE, 2010)

Algunos autores (Mead et al., 2008) han establecido pautas y criterios de derivación a la actividad física han sido establecidos por (Mead et al., 2008). En el Reino Unido lo hace el Ministerio de Salud (2001b).

## 17.2.2.- Evidencia clínica para la actividad física

La Guía NICE 2010 encontró en su revisión de la literatura, 59 ECA en total, de los cuales 25 fueron incluidos y 32 excluidos. Los principales motivos de la exclusión fueron que no eran ECA, que no implicaban una intervención de la actividad física, trabajos que no comunicaban datos de resultados, o ensayos que no incluían a participantes con depresión.

De los veinticinco estudios que fueron incluidos en la revisión, nueve se habían incluido en la guía NICE (2004). (NICE, 2010).

Los estudios permitían disponer de datos para comparar la actividad física con un control de actividad no física, de lista de espera o placebo, de psicoterapia, de farmacoterapia, de diversos tratamientos asociados, y de diferentes tipos de actividad física. Dado que existe una amplia gama de tipos de actividad física incluidos en los estudios, el GDG de la guía NICE (2010) dividió ésta en aeróbica (por ejemplo, correr) y no aeróbica (por ejemplo, entrenamiento de resistencia). Sin embargo presentan los datos combinados dado que una revisión inicial de la evidencia mostró que había poca diferencia entre la actividad física aeróbica y la anaeróbica y que no encontraron suficientes estudios para examinar los tipos específicos de actividad por separado. Asimismo consideraron que la supervisión es un factor importante en el éxito de los programas de actividad física, por lo que este factor también lo incluyeron en el análisis. Debido al gran número de datos que encontraron para informar, no tuvieron en cuenta los resultados de eficacia dicotómicos ya que éstos eran comunicados por un número relativamente pequeño de estudios, mientras que los resultados continuos fueron informados más ampliamente. Para una descripción detallada de las características de los estudios sobre actividad física y depresión, consultar tablas 24, 25 y 26 y apéndice 18 de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

La evidencia está basada en un grupo de datos relativamente grande de 25 ensayos sobre más de 2.000 participantes, por lo que su interpretación es un reto. Esto es consecuencia de la gran variabilidad de la muestra, puesto que se incluyeron grupos mixtos de pacientes con depresión mayor, distimia y depresión menor (síntomas depresivos subumbrales). Los pacientes incluidos en los ensayos de la revisión fueron extraídos de grupos de pacientes con depresión leve a moderada (BDI puntuación basal media entre 18 y 25). Además la naturaleza de las intervenciones de la actividad física era también muy variada al igual que fueron los grupos de control establecidos (NICE, 2010).

A pesar de estas precauciones, los datos sugieren que la actividad física fue más eficaz en la reducción de síntomas de la depresión que un control sin actividad física. Los datos que comparan la actividad física con antidepresivos indican que no existieron diferencias significativas, por lo tanto, no hay pruebas suficientes para llegar a una conclusión.

Como era de esperar, las personas que tomaban antidepresivos tenían más probabilidades de dejar el tratamiento prematuramente (RR 1,59, IC 95% 0,87 a 2,9).

La eficacia de la actividad física en comparación con el placebo sólo se vio en dos estudios y fue difícil interpretarlos. Los intervalos de confianza de este conjunto de datos fueron amplios y no hay pruebas suficientes para llegar a una conclusión clara. Los datos de la actividad física en comparación con las intervenciones psicosociales y psicológicas para la depresión no sugieren ninguna diferencia importante, pero de nuevo los resultados eran difíciles de interpretar debido a la amplitud de los intervalos de confianza.

Tomados en conjunto, estos estudios sugieren un beneficio para la actividad física en el tratamiento de la depresión menor (síntomas depresivos subumbrales), y en la depresión mayor leve a moderada, y más concretamente, un beneficio para la actividad física en grupo. La actividad física también tiene la ventaja de aportar otros beneficios de salud más allá de la simple mejora de los síntomas depresivos. Además de la eficacia de la actividad física en grupo, el GDG consideró la actividad física individual potencialmente limitada por el coste-eficacia (con frecuentes contactos: hasta tres sesiones por semana durante 10 - a 12 semanas). A falta de una indicación clara y directa de los beneficios de un determinado tipo de actividad física (por ejemplo, anaeróbicos frente a aeróbicos), el GDG consideró que la preferencia del paciente debe ser un factor importante para determinar la naturaleza de la actividad física. (NICE, 2010).

La guía ICSI 2010 considera que la evidencia sugiere que la actividad física en un grado consistente con las recomendaciones de salud pública es una herramienta útil para aliviar los síntomas de la depresión mayor. En las personas con depresión mayor el tratamiento con ejercicio físico es factible y se asocia con beneficios terapéuticos significativos, especialmente si el ejercicio se realiza de manera continuada (Artal & Sherman, 1998; Babyak et al., 2000; Blumenthal, 1999; Dunn et al., 2005; Annesi, 2005).

Cuando se prescribe ejercicio físico, ya sea solo o asociado a medicación o psicoterapia, se debería tener en cuenta las siguientes advertencias (ICSI, 2010):

- Evaluar las circunstancias y complejidades del paciente.
- Prever las barreras: la desesperanza y la fatiga pueden dificultar su realización.
- Mantener expectativas realistas: algunos pacientes son vulnerables y se sienten culpables si no son capaces de realizarlo.
- Introducir un plan factible: andar, solo o en grupo, es a menudo una buena opción.
- Acentuar los aspectos placenteros: la elección específica del ejercicio debería hacerse guiada por las preferencias del paciente, y debería ser placentero.

- Proponer como objetivo 30 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada, tres a cinco días a la semana para adultos sanos (17.5 kcal/semana de gasto energético total).
- Estimular la implicación en el tratamiento, ya que los mayores efectos antidepresivos del ejercicio físico se observan a largo plazo.

## 17.3.- Guías de Autoayuda

### 17.3.1.- Introducción

Una guía de auto-ayuda se define como una intervención auto-administrada diseñada para tratar la depresión, que hace uso de una variedad de libros o de otros manuales de autoayuda derivados de una intervención basada en la evidencia y diseñada específicamente para alcanzar dicho propósito. Un profesional sanitario con formación específica (En R.U. graduado en salud mental en AP), facilita el uso de este material mediante la introducción, control y revisión de los resultados de dicho tratamiento. Esta intervención no tendría otro objetivo terapéutico, y sería limitada, por lo general a no menos de tres contactos y no superior a seis. Gellatly et al. (2007), consideran que para entrenar en el uso de la guía de auto-ayuda es necesario no más de 3 horas por parte del entrenador. Sin embargo, otros han considerado la necesidad de contactos más frecuentes de corta duración (por ejemplo, 10 sesiones de 10 minutos de duración).

Las guías de auto-ayuda son aceptadas generalmente como algo más que literatura que se da a los pacientes (esta alternativa es más sencilla por lo general que lo que entendemos como auto-ayuda pura) y, a menudo, se basa en un comportamiento cognitivo o psicológico. El contacto con los profesionales es limitado y tiende a ser de carácter de apoyo o de facilitación. Es potencialmente más rentable para los pacientes con trastornos más leves, y podría conducir a una mayor eficacia en la orientación de sus recursos profesionales. La mayoría de los manuales en la literatura de autoayuda provienen de los EE.UU, donde se publican cada año más de 2000 manuales de autoayuda de diferentes tipos.

Richardson et al. (2008), han realizado una revisión sobre materiales de autoayuda en el Reino Unido.

Las guías de auto-ayuda tienen algunas limitaciones evidentes, sobre todo con materiales escritos, como el requisito de tener una cierta capacidad de lectura y comprensión de la lengua utilizada. Por ejemplo, el 22% de la población de los EE.UU. es funcionalmente analfabeta, y el 44% no leyó un libro nunca (NCES, 1997). Por otro lado, muchos pacientes no están interesados en el uso de fármacos, a causa de la intolerancia a antidepresivos, las interacciones con otros fármacos, el embarazo, la lactancia o la preferencia personal, y muchos pacientes están comprensiblemente

preocupados por tener un diagnóstico formal de depresión registrado en el historial médico. Para estas personas, las guías de auto-ayuda pueden ser formas de terapia más accesibles y aceptables. Los cuidadores y familiares también pueden estar involucrados en la comprensión de la naturaleza y el curso de la depresión a través del material disponible. La mayoría de guías de auto-ayuda son programas en forma de libro y esta revisión se limita a los estudios de esos programas. (NICE, 2010).

### **17.3.2.- Evidencia clínica para la auto-ayuda dirigida**

La guía NICE (2010) ha identificado e incluido dieciséis estudios en la revisión de la auto-ayuda guiada, y sólo nueve de ellos fueron identificados e incluidos en la primera guía sobre la depresión NICE (NICE, 2004a), por lo que la revisión ha sido actualizada de manera importante. Los estudios incluidos fueron agrupados en función de la naturaleza del apoyo ofrecido a los pacientes. Hubo datos disponibles para examinar las siguientes estrategias en comparación con la lista de espera o el tratamiento habitual:

- Autoayuda dirigida individual –
  - \* con terapeuta frecuente / entrenador de apoyo (10 a 50 minutos por sesión)
  - \* con frecuencia, pero con una duración mínima de apoyo (no más de 2 horas en total)
- Grupo de auto-ayuda guiada/ psicoeducación
- Auto-ayuda con apoyo por correo.

Para más detalles sobre los estudios incluidos consultar tabla 22 con todos los detalles en el apéndice 17b de la Guía NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

### **17.3.3.- Resumen de la evidencia clínica sobre auto-ayuda dirigida**

En general, la evidencia indica que la autoayuda guiada tiene un efecto beneficioso en las personas con depresión menor y depresión leve. Sólo dos estudios compararon la autoayuda individual dirigida con tutoría frecuente y de larga duración con grupos control. Brown (1984), incluye una comparación con lista de espera y Lovell et al. (2008), incluye una comparación con el tratamiento habitual. No hay evidencia suficiente para indicar un claro efecto sobre ninguno de los grupos. Aunque los resultados favorecen a la autoayuda guiada con apoyo, no son significativos y los intervalos de confianza son amplios, en comparación con el control de lista de espera (BDI resultados: DME -0,28, IC 95% -1,08, 0,53) y del mismo modo, si se compara con el tratamiento habitual (BDI resultados: DME -0,27, IC 95% -0,88, 0,34). Sin embargo, hay una evidencia clara de

cinco estudios que indican que la auto-ayuda dirigida con un apoyo frecuente de mínima duración, tiene un gran efecto en la reducción de los síntomas depresivos descritos por el paciente en comparación con el control de la lista de espera. Un estudio, Williams et al. (2008), informa de resultados similares cuando se compara la autoayuda guiada con un apoyo frecuente de mínima duración, con el tratamiento habitual (DME -0,49, IC del 95%: -0,77, -0,21) y a los 12 meses de seguimiento. Dos estudios incluyeron grupos de auto-ayuda dirigida, pero los datos son insuficientes y los intervalos de confianza son demasiado amplios para llegar a conclusiones claras.

Tres estudios evaluaron la eficacia de la auto-ayuda con sólo el apoyo por correo electrónico. Uno de tamaño medio informó puntuaciones BDI al final del mismo que indicaban un efecto medio. Después a los 6 meses, dos estudios comunicaron un efecto pequeño (DME -0,32, IC del 95%: -0,62, -0,02). Los resultados en períodos de seguimiento más breves de (1 y 3 meses de seguimiento) no fueron significativos, con un amplio intervalo de confianza. Es importante señalar que en uno de los estudios, aproximadamente el 50% de la población incluida fue de 15 años. (NICE, 2010).

El grupo GAEDAP está elaborando una guía de autoayuda dirigida a pacientes diagnosticados con depresión.

## 17.4.- Terapia Cognitivo Conductual por Ordenador

### 17.4.1.-Introducción

La terapia cognitivo conductual por ordenador (CCBT) es una forma de TCC, que se aplica usando el ordenador, ya sea a través de un CD-ROM/DVD o de Internet. Puede utilizarse como intervención primaria de tratamiento, con una mínima participación del terapeuta o como complemento a un programa desarrollado por el terapeuta donde la introducción del mismo serviría como añadido a la labor del profesional. La revisión de la guía NICE 2010, se centra en la TCC por ordenador como intervención principal y no como complemento al programa del terapeuta.

Los programas de TCC por ordenador consisten en programas estructurados de tratamientos, cuyo contenido es similar, o está basado en los mismos principios que un tratamiento proporcionado por un terapeuta siguiendo un programa estándar de TCC. El profesional se limitará generalmente a presentar el programa, realizar seguimiento breve y estará disponible para consultas. La mayoría de los programas se han desarrollado para tratar una variedad de depresión y / o trastornos de ansiedad, a menudo explícitamente como parte de un programa de atención por pasos. Los programas varían en estilo, en grado de complejidad y en el contenido.

Se ha estudiado el uso de la tecnología para ofrecer tratamientos psicológicos, por ejemplo autoayuda por teléfono (Osgood-Hynes et al., 1998), a través de Internet (Christensen et al., 2002) y por ordenador (Proudfoot et al., 2004). La terapia cognitivo-conductual (TCC) es actualmente el principal enfoque de tratamiento psicológico que ha sido informatizado. Los primeros estudios sugerían que los pacientes encontraban los tratamientos por ordenador aceptables y manifestaban un grado de recuperación clínica de magnitud similar a los que reciben terapia cara a cara (Selmi et al., 1990). La tecnología disponible, más recientemente, ha llevado al desarrollo de una gama más amplia de programas basados en la TCC a través del ordenador o por Internet. Estos han sido objeto de una evaluación en la guía NiCE “ Computerised cognitive behaviour therapy for depression and anxiety” (NICE, 2006a), que abarca tanto la depresión como los trastornos de ansiedad, recomendando en lo que se refiere a la depresión el programa “Beating the Blues” para el tratamiento de la depresión leve y moderada.

#### **17.4.2.- Evidencias clínicas para terapia cognitivo conductual por ordenador.**

La guía NiCE 2010 incluyó siete ECAs, que proporcionan datos sobre 1676 participantes, lo que permitió comparar la terapia cognitivo conductual por ordenador con la terapia tradicional cognitivo conductual, la terapia grupal cognitivo conductual, psicoeducación en línea (on line), información controlada, lista de espera y el tratamiento habitual.

Un estudio, Proudfoot et al. (2004), incluyó una población de personas con trastornos mixtos de depresión y ansiedad, con depresión sólamente, con ansiedad solamente o con depresión menor. En este estudio, se calculó que sólo el 61% de la población cumplía el diagnóstico, ya sea de depresión menor o de depresión. Además, este subconjunto de depresión y depresión menor incluía subgrupos de depresión leve, moderada y grave por lo que la asignación no fue equilibrada. El estudio presenta la evidencia para la muestra total y también llevó a cabo un sub-análisis que incluía sólo a aquellos que cumplían los criterios de diagnóstico para depresión. Es importante mencionar que este sub-análisis da una indicación del efecto en una muestra depresiva, pero los resultados deben interpretarse con cautela, ya que el estudio de asignación al azar no fue estratificado por diagnóstico.

Wright et al. (2005) fue excluido porque el GDG no consideró que la intervención proporcionada fuera la misma que la terapia cognitivo conductual por ordenador aplicada por el NHS (Este estudio se centró en la terapia cognitivo conductual como complemento a la intervención del terapeuta).

El resumen de las características de los estudios incluidos se presenta en la tabla 19 con todos los detalles en el apéndice 17b de la NICE 2010 ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)), que también incluye los estudios excluidos.

#### **17.4.3.-Resumen de las evidencias clínicas para la terapia cognitivo conductual por ordenador**

Siete estudios incluyeron una comparación de la terapia cognitivo conductual por ordenador con grupos de control. Éstos fueron variados: en algunas modalidades se posponía la intervención para ser realizada en el grupo control una vez finalizado el estudio, en otras, se seguía íntegramente la práctica o tratamiento habitual sin que hubiese compromiso de aplicar la intervención al finalizar el estudio, otras veces se les suministraba una información de tipo pasivo, y en algunos casos el grupo control consistía en la realización de grupos de discusión. Otros dos estudios también compararon la terapia cognitivo conductual por ordenador con un comparador activo<sup>57</sup>: Christensen et al. (2004), comparó la terapia cognitivo conductual por ordenador con la psicoeducación a través de una página web y Spek et al. (2008) comparó la terapia cognitivo conductual por ordenador con la terapia grupal cognitivo conductual (realizada por un terapeuta). Los pacientes en los ensayos incluidos en esta revisión se extrajeron principalmente de grupos de depresión de leve a moderada (BDI puntuación media basal entre 18 y 25). Aproximadamente la mitad (53%) cumplió los criterios de diagnóstico, mientras que el resto no tenía ningún diagnóstico formal, aunque estuvieron por encima de umbral de caso psiquiátrico en una escala validada.

Cuando los estudios que incluían un grupo control no activo se analizaron juntos, los resultados de las puntuaciones de la depresión al final indicaban un efecto significativo de pequeño a medio tamaño (DME -0,40, IC del 95%: -0,58, -0,22), en favor de la terapia cognitivo conductual por ordenador en pacientes con un rango de severidad en los síntomas depresivos.

En términos de la eficacia de la terapia cognitivo conductual por ordenador en el seguimiento, la evidencia es más limitada. Existen evidencias de dos estudios (Christensen et al., 2004; Spek et al., 2008) que comparan la terapia cognitivo conductual por ordenador con un control activo, mostrando que a los 12 meses de seguimiento, la terapia cognitivo conductual por ordenador tiene un efecto significativo pequeño en la reducción de los resultados de la depresión informada por el paciente (DME -0,02, IC 95% -0,22, 0,17). Un estudio, Proudfoot et al. (2004), informó de los resultados de la terapia cognitivo conductual por ordenador en una población con depresión y ansiedad. Los resultados indicaron que ésta tiene un efecto significativo medio (DME -0,40, IC del

<sup>57</sup>Otro tratamiento conocido y que ha demostrado eficacia en anteriores ensayos controlados con placebo. En ocasiones, las circunstancias difíciles o los traumas permiten desarrollar recursos que se encontraban latentes y que el individuo desconocía hasta el momento.

95%: -0,70, -0,11) en la reducción de las puntuaciones de la depresión comunicadas por el paciente cuando lo comparamos con el tratamiento habitual a los 3 meses de seguimiento; un efecto significativo medio (DME -0,42, IC del 95%: -0,73, -0,11) en 5 meses de seguimiento; un efecto significativo de tamaño pequeño-medio (DME -0,56, IC del 95%: -0,85, -0,27) a los 8 meses seguimiento. Sin embargo, cuando los cuadros mixtos de depresión y ansiedad así como los cuadros solamente de ansiedad se eliminaron, el sub-análisis reveló que no hay pruebas suficientes para determinar un efecto significativo de la terapia cognitivo conductual por ordenador (al punto final: -0,35; IC del 95%: -0,90, 0,19; a los 3 meses). Sin embargo, cuando se comparó la terapia cognitivo conductual por ordenador con controles activos (psicoeducación y terapia grupal cognitivo conductual) y los resultados fueron observados al final del seguimiento, no se identificaron diferencias clínicamente significativas. (NICE, 2010).

## 17.5.- De las evidencias a las recomendaciones

Una gama de las intervenciones de baja intensidad (auto-ayuda guiada, programas de actividad física grupal y terapia cognitiva –conductual por ordenador) han sido identificadas como eficaces para la depresión menor (síntomas depresivos subumbrales) y para la depresión mayor leve a moderada. Hay pocos ensayos que permiten la comparación clínica directa o de coste –eficacia de cualquiera de las intervenciones. Como resultado de lo anterior el GDG de la guía NICE (2010) consideró que la decisión en cuanto a qué intervención ofrecer, debería estar guiada de una manera importante por la preferencia de la persona con depresión y esto se refleja en las recomendaciones. Los datos tampoco apoyaron ningún modo particular de proporcionarlo (por ejemplo actividad física aeróbica versus anaeróbica, TCC web versus por ordenador) ninguna intervención de intensidad reducida tenía ventaja específica sobre otra; ventaja específica sobre otraón de intensidad reducida tenía presión y esto se refleja en las recomendaciones. Los datos tampoco apoyaron ningún modo particularadros proporcionada en grupo. Todas parecían requerir alguna forma de apoyo o supervisión para ser completamente eficaz. El GDG también expresó la preocupación acerca de que la prestación eficaz de las intervenciones pueda estar influida por las diferencias en el estilo y en el contenido en que se proporciona la intervención y es por lo que se basaron en los datos de ensayos existentes para ofrecer recomendaciones específicas del contenido de las intervenciones.

En base a las evidencias sobre los costes económicos sanitarios, una gran variedad de programas de TCC por ordenador se consideraron rentables en comparación con la atención estándar o el tratamiento habitual para la depresión menor o para la depresión mayor leve a moderada (McCrone et al., 2003; Kaltenthaler et al., 2008). En una revisión sistemática sobre estudios de economía de la salud no se identificó evidencia sobre la rentabilidad de cualquier guía de auto-ayuda o la actividad física para la depresión menor o la depresión mayor leve a moderada. Un simple análisis de costes

## 17.6.-Recomendaciones

**17.1.** Para las personas que, a juicio del médico, se pueden recuperar sin ninguna intervención formal, o personas con depresión mayor leve que no desean una intervención o personas con depresión menor que solicitan una intervención:

- Valore conjuntamente el/los problema (s) que presenta y cualquier preocupación que la persona pueda tener sobre ellos
- Proporcione información sobre la naturaleza y el curso de la depresión
- Organice una nueva evaluación, normalmente dentro de 2 semanas
- Póngase en contacto con la persona si no asiste a las citas de seguimiento.  
**(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

### Intervenciones psicosociales de baja intensidad

**17.2.** Para las personas con depresión menor persistente o depresión mayor de leve a moderada considere ofrecer una o más de las siguientes intervenciones guiadas por la preferencia de la persona:

- Auto-ayuda individual dirigida basada en los principios de la terapia cognitivo-conductual (TCC)
- Terapia cognitiva-conductual por ordenador(TCCO).
- Un programa de actividad física estructurada **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**17.3.** Los programas individuales de auto-ayuda dirigida basados en los principios cognitivo-conductuales (incluyendo activación conductual y técnicas de resolución de problemas) para personas con depresión menor persistente o depresión mayor leve a moderada tendrían que:

- Proporcionar material escrito apropiado a la edad (o los medios alternativos para ayudar al acceso) y nivel educativo
- Estar apoyados por un profesional sanitario entrenado, que facilite típicamente el programa de auto-ayuda y revise el progreso y el resultado

- Consistir en seis a ocho sesiones de tratamiento (presencial o por teléfono) que tienen lugar normalmente durante 9 a 12 semanas, incluyendo el seguimiento.  
**(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**17.4.** Para las personas con depresión menor persistente o depresión mayor leve a moderada, la terapia cognitivo conductual por ordenador basada en la terapia cognitiva-conductual (TCC) tendría que:

- Proporcionarse a través de un ordenador autónomo o un programa basado en una página web.
- Incluir una explicación del modelo de TCC, fomentar las tareas entre períodos de sesiones, restructuración cognitiva, seguimiento activo de comportamiento, patrones de pensamiento y de los resultados
- Estar apoyados los resultados por un profesional sanitario entrenado apropiadamente, que oriente el programa y revise el progreso y los resultados.
- Aplicarse durante 9 a 12 semanas, incluyendo el seguimiento.

**(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**17.5.** Los programas de actividad física para personas con depresión menor persistente , depresión mayor leve o moderada tendrían que , normalmente:

- Ser proporcionados en grupos estructurados con la ayuda de un profesional sanitario entrenado
- Proporcionarse en un promedio de 3 sesiones por semana de duración moderada (45 minutos a 1 hora) sobre 10 a 14 semanas (promedio 12 semanas). **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**17.6.** Considere terapia grupal cognitivo conductual para las personas con depresión menor persistente o depresión mayor leve a moderada que rechazan intervenciones de baja intensidad. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**17.7. NO UTILICE** los antidepresivos de forma rutinaria para el tratamiento de la depresión menor persistente y para la depresión mayor leve, porque el riesgo es mayor que el beneficio. No obstante, considere su utilización en los siguientes casos:

- Antecedentes de depresión mayor moderada o grave o

- En depresión menor persistente cuyos síntomas depresivos han estado presentes durante al menos 2 años (distimia) o
- En depresión menor y depresión mayor leve que persiste después de otras intervenciones. (**RECOMENDACIÓN FUERTE**)

**17.8.** Los factores que favorecen un seguimiento activo serían:

- No ideación suicida
- Escasa interferencia en el funcionamiento
- 4 ó menos síntomas depresivos
- No antecedentes personales ni familiares de trastorno afectivo
- Disponibilidad de soporte social
- Presencia intermitente de los síntomas, o menos de 2 semanas de duración con factor (es) estresante (s) identificado (s). (**RBP**)

Definición de terapias psicológicas de baja intensidad		
Tratamiento psicológico	Definición	Intensidad y duración
<b>Actividad física</b>	<p>Para el tratamiento para la depresión el ejercicio físico se define como una actividad física estructurada, con una intensidad, duración y frecuencia recomendadas, pudiendo realizarse individualmente o en grupo.</p> <p>La actividad física se puede dividir en <b>formas aeróbicas</b> (entrenamiento de la capacidad cardio-respiratoria) y en <b>formas anaeróbicas</b> (entrenamiento de la fuerza/de la resistencia y de la flexibilidad/de la coordinación/de la relajación muscular) Las formas aeróbicas, especialmente footing o running , han sido las más frecuentemente investigadas..</p>	3 sesiones por semana de duración moderada (45 minutos a 1 hora) sobre 10 a 14 semanas (promedio 12 semanas).
<b>Guías de autoayuda dirigida</b>	<p>Una forma de terapia psicológica en que a la persona se le dan libros, a menudo llamados “manuales de autoayuda” y trabaja a través de ellos mientras es supervisado por un profesional sanitario.</p>	Las sesiones del tratamiento consisten en seis a ocho sesiones (presencial o por teléfono) que tienen lugar normalmente durante 9 a 12 semanas, incluyendo el seguimiento.
<b>Terapia cognitivo conductual por ordenador (TCCO)</b>	<p>Una forma de TCC que se aplica a través del uso del ordenador (incluyendo CD- ROM e Internet). Puede ser utilizado como primera intervención, con mínima involucración del profesional o como potenciación a un programa desarrollado por un terapeuta, donde la introducción de la terapia cognitivo conductual por ordenador complementa el trabajo de éste.</p> <p>Esta terapia ofrece a los pacientes los beneficios potenciales de la TCC con menos involucración del profesional.</p>	Suele aplicarse durante más de 9 a 12 semanas, incluyendo el seguimiento.

**Tabla 5. Definición Terapias psicológicas de baja intensidad**

## **18.- ¿CÓMO TRATAR UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR MODERADO CON DETERIORO FUNCIONAL MODERADO O GRAVE?**

Un paciente con una depresión moderada puede tener una dificultad importante para realizar las actividades diarias (NZGG, 2008). Estos pacientes pueden ser tratados en Atención Primaria (NICE, 2004). La derivación a Salud Mental sólo se aconsejará realizarla en los casos descritos en el área 14: ¿A qué pacientes con depresión se debería derivar a S. Mental?.

La guía NICE (2004) recomendaba que en la depresión moderada se debería ofrecer medicación antidepresiva a todos los pacientes antes que intervenciones psicológicas y basaba esta recomendación en que los antidepresivos son tan eficaces como las terapias psicológicas en la depresión moderada y grave, pero tienen mayor disponibilidad y su coste es menor. Sin embargo la actualización de esta guía (NICE, 2010) recomienda para las personas con depresión mayor moderada a grave, combinar medicación antidepresiva e intervenciones psicológicas de alta intensidad (TCC o TIP). El tratamiento antidepresivo aparecería solo como una de las opciones a ofrecer a las personas con depresión menor persistente (distimia) o aquellos con depresión mayor leve a moderada (con deterioro funcional leve) que no se han beneficiado de intervenciones psicosociales de baja intensidad. Ahora bien el acceso a las terapias psicológicas puede ser difícil debido a las barreras de la accesibilidad y coste. (NZGG, 2008)

### **18.1.- Tratamiento Farmacológico**

Hay que tener en cuenta que el cambio de sistema diagnóstico junto con la redefinición de los rangos de gravedad, probablemente hagan aumentar el umbral para el tratamiento con antidepresivos. (NICE, 2010)

Por otra parte la gravedad de la depresión en la que los antidepresivos muestran beneficios superiores sobre el placebo no está bien definida. En general, cuanto más graves sean los síntomas, mayor será el beneficio (Anderson et al., 2008; Kirsch et al., 2008); los antidepresivos normalmente se recomiendan como tratamiento de primera línea en pacientes con depresión cuando la gravedad es al menos moderada. De este grupo de pacientes, aproximadamente el 20% va a responder sin tratamiento, el 30% responde a placebo y el 50% responde al tratamiento farmacológico antidepresivo (Anderson et al., 2008). Esto da un número necesario a tratar (NNT)<sup>58</sup> de 3, comparando el tratamiento con antidepresivos frente los que forman el grupo control y de 5 comparando antidepresivos frente a placebo<sup>2</sup>. Hay que destacar que la respuesta en los estudios clínicos se define generalmente como una reducción del 50% en la puntuación de las escalas, lo

que es una medida un tanto arbitraria, ya que el cambio medido utilizando escalas continuas tiende a mostrar una diferencia media relativamente más pequeña entre el tratamiento activo y el placebo.

Las revisiones sistemáticas que utilizan meta-análisis sugieren que los fármacos antidepresivos cuando se consideran individualmente o por clase, son más eficaces que el placebo en el tratamiento de la depresión mayor, siendo en general todos ellos iguales en cuanto a su eficacia (Gartlehner et al., 2008). El aumento de la diferencia entre fármaco / placebo con la gravedad (Elkin et al., 1989; Angst, 1993; Khan et al., 2002) aparece debido a la disminución de la eficacia de un placebo al aumentar la gravedad de la depresión, en lugar de ser debido al aumento de la eficacia de los antidepresivos per se (Kirsch et al., 2008).

En el mismo meta-análisis (Kirsch et al., 2008) se ha puesto en duda la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión, sugiriendo que la eficacia de los antidepresivos puede ser menor de lo generalmente aceptado. No obstante, muchos de los estudios reunidos por Kirsch et al tenían una duración posiblemente demasiado breve para mostrar un efecto (su duración media fue de alrededor de 6 semanas, mientras que en el estudio STAR\*D un tercio de los que respondieron y la mitad de los que lograron la remisión necesitaron más de 6 semanas para presentar respuesta) (Rush et al., 2007).

Por otra parte el estudio THREAD (Kendrick et al., 2009) un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico , abierto y pragmático<sup>59</sup>, que compara, para la depresión leve a moderada en atención primaria, los ISRS más la atención médica de apoyo con la atención médica de apoyo sólo y que fue diseñado para abordar la cuestión de la eficacia de los antidepresivos en las personas con depresión leve a moderada, debido a la incertidumbre acerca de la relación riesgo-beneficio en este grupo, sugiere que los ISRS podrían ser válidos en la depresión leve y moderada para las personas cuyos síntomas persisten durante algún tiempo. El estudio tiene varias limitaciones que incluye, el diseño de etiqueta abierta<sup>60</sup>, la falta de un control con placebo, la escasa magnitud del efecto global y la ausencia de efecto sobre el paciente medido con el BDI aunque si presentaron mejoría con otras medidas de evaluación del paciente. Además, dado el tamaño pequeño del efecto de este estudio la guía NICE (2010) no sugiere cambios en la recomendación de la guía NICE (2004), en el sentido de que los ISRS no deberían ser ofertados de manera rutinaria en atención primaria para las personas con depresión mayor leve a moderada, especialmente cuando están disponibles otros tratamientos con más posibilidades de aceptación por los pacientes, tales como una serie de intervenciones psicosociales de baja intensidad.

<sup>58</sup> El concepto de NNT equivale a la inversa del RAR.

<sup>59</sup>Los ensayos pragmáticos son ensayos clínicos realizados en condiciones que tratan de acercarse al máximo a la realidad en la que se aplicará el tratamiento que se está analizando, para aumentar la validez externa de las conclusiones. Así, suele tener criterios de inclusión más amplios, la intervención es más parecida a la que ocurrirá en condiciones de práctica real, etc.

<sup>60</sup>Algunos ensayos clínicos se denominan **estudios de etiqueta abierta**, porque tanto el paciente como el investigador saben que el paciente está recibiendo el tratamiento y no el placebo.

## 18.2.- Tratamiento Psicológico

Las terapias cognitivo conductuales son las que tienen la mayor base de datos, con 46 estudios. Dentro de este grupo de estudios el conjunto más grande de datos es el que compara la TCC individual con la medicación antidepresiva y que muestra una amplia equivalencia de efecto en toda la gama de severidad. Los datos de eficacia clínica también apuntan claramente a una clara ventaja del tratamiento combinado frente a los antidepresivos solos. Esto es apoyado por los resultados del modelo de economía de la salud que sugiere que el tratamiento combinado es rentable (coste/eficacia) no sólo para la depresión grave, sino también para la depresión moderada y, como resultado, las recomendaciones de la guía se han cambiado. El resultado del modelo no respalda la adopción simple del tratamiento combinado como la primera opción, sino como potencialmente la opción más rentable (coste/eficacia) debido a su mayor beneficio a pesar de su mayor costo. El GDG de la NICE (2010) consideró que deberían estar disponibles una serie de opciones para el tratamiento de los pacientes con depresión mayor moderada (incluyendo antidepresivos solos y TCC sola) [TCC sola mejor que los antidepresivos solos]. Esto debería permitir un diálogo entre el paciente y el clínico en el que una serie de factores se tendrían en cuenta, incluyendo las preferencias por las diferentes opciones terapéuticas y la experiencia de tratamientos anteriores a la hora de determinar la elección del tratamiento.

Para la TCC grupal examinaron un conjunto más limitado de datos (la mayoría sobre la depresión leve). Se demostró un claro beneficio para la TCC grupal (basado en el modelo Coping with Depression -Afrontamiento de la Depresión-) y mostraron evidencia de beneficios post-tratamiento y en el seguimiento frente al control de la lista de espera. No hubo una clara evidencia de la eficacia de otros modelos de TCC grupal.

El GDG de la NICE (2010) también examinó la eficacia relativa de la TCC comparándola con otras intervenciones psicológicas. Los resultados de estas revisiones se exponen en el área 21.

En resumen, el GDG encontró algunas evidencias para otras intervenciones como TIP y la terapia de pareja que sugieren en algunas comparaciones efectos muy similares a la TCC y, en menor medida para la activación conductual. El GDG consideró que la evidencia para el counselling, la psicoterapia psicodinámica breve o terapia de resolución de problemas no era tan fuerte como la de otras intervenciones .

La Guía ICSI (2010) establece las siguientes recomendaciones sobre tratamientos y seguimiento en Atención Primaria para la depresión en función del nivel de gravedad:

Puntuación PHQ-9	Gravedad depresión	Tratamiento recomendación	Seguimiento
10-14	Moderada	Educación, farmacoterapia o psicoterapia  Iniciar el tratamiento y el plan de seguimiento, reevaluar regularmente y revisar el plan de tratamiento	Todos los pacientes con depresión necesitan inicialmente un seguimiento periódico (telefónico o presencial) para comprometerse en el tratamiento, determinar si está siguiendo el plan de tratamiento, abordar los efectos secundarios, comprobar el seguimiento a través de cualquiera de las derivaciones.  Si el paciente está respondiendo, los contactos pueden realizarse mensualmente
15-19	Moderada o grave	Educación, farmacoterapia <b>y / o</b> psicoterapia  Iniciar el tratamiento y el plan de seguimiento, reevaluar regularmente y revisar el plan de tratamiento	Todos los pacientes con depresión necesitan inicialmente un seguimiento semanal (telefónico o presencial) para comprometerse en el tratamiento, determinar si está siguiendo el plan de tratamiento, abordar los efectos secundarios, comprobar el seguimiento a través de cualquiera de las derivaciones.  Si el paciente está respondiendo, los contactos pueden ampliarse a cada 2-4 semanas
>20	Grave	Derivar a Salud Mental	

**Tabla 6.Recomendaciones para el tratamiento y seguimiento de la depresión en Atención Primaria según el nivel de gravedad. (ICSI 2010)**

### 18.3.- Recomendaciones

**18.1.** Para las personas con depresión mayor grave o moderada y problemas psicosociales asociados que tengan un difícil manejo con los recursos disponibles por el equipo de atención primaria, tenga en cuenta:

- Derivar a servicios especializados de salud mental
- Si la depresión está en el contexto de un problema de salud físico crónico con deterioro funcional asociado, considerar la posibilidad de incluirlo en un programa de atención a personas con enfermedades crónicas complejas (si se tiene accesibilidad al mismo). **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**18.2.** Para las personas con depresión mayor moderada a grave, proporcione una combinación de medicación antidepresiva y una intervención psicológica de alta intensidad (TCC o TIP). **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**18.3.** La elección de la intervención tendría que venir determinada por:

- La duración del episodio de la depresión y la trayectoria de los síntomas
- Curso anterior de la depresión y la respuesta al tratamiento
- Probabilidad de adherencia al tratamiento y los posibles efectos adversos
- Prioridades y preferencia de tratamiento por la persona.  
**(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**18.4.** En los pacientes con presentación inicial de la depresión mayor moderada y un problema crónico de salud física, ofrezca la siguiente elección de las intervenciones psicológicas:

- Terapia de Grupo basada en la TCC o
- TCC individual para los pacientes que rechazan la intervención grupal o para los que no es adecuada o cuando no se dispone de un grupo.

- La terapia de pareja para personas que tienen pareja estable y donde la relación puede contribuir al desarrollo o mantenimiento de la depresión o cuando la participación de la pareja se considera de posible beneficio terapéutico. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**18.5.** En los pacientes con presentación inicial de depresión mayor grave y un problema crónico de salud física, considere ofrecer una combinación de la TCC individual y un anti-depresivo. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

NOTA: En función de las características de la atención sanitaria, es posible que la accesibilidad a recursos de terapia psicológica sea variable pero es una intervención que debe realizarse en cuanto haya disponibilidad

## 19.- ¿CÓMO TRATAR LA DEPRESIÓN ASOCIADA A OTROS DESÓRDENES PSICOLÓGICOS?

La depresión puede coexistir con otros trastornos psiquiátricos: trastorno de ansiedad generalizada , trastorno de pánico, trastorno obsesivo- compulsivo, trastorno por estrés post- traumático, trastorno de la alimentación. (CKS ,2005).

Cuando la depresión está acompañada de síntomas de ansiedad, la prioridad debería ser habitualmente tratar la depresión (NICE, 2010), ya que el tratamiento psicológico de la misma con frecuencia disminuye la ansiedad y, además, muchos fármacos antidepresivos tienen efectos tranquilizantes o ansiolíticos. Cuando el paciente tiene un trastorno de ansiedad y una depresión asociada o síntomas depresivos, deberían seguirse los criterios y recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de los trastornos de ansiedad y considerar tratar primero el trastorno de ansiedad (ya que un tratamiento eficaz del trastorno de ansiedad con frecuencia mejorara la depresión o los síntomas depresivos). (NICE, 2010).

Los pacientes con trastorno de la conducta alimentaria pueden tener asociado un trastorno depresivo, en estos casos el primer objetivo del tratamiento debería ser la patología primaria, para ello es aconsejable la derivación al especialista. (AHCPR, 1993).

El abuso de sustancias se asocia frecuentemente con la depresión. Los síntomas depresivos pueden deberse a los efectos del alcohol, especialmente en mujeres y frecuentemente desaparecen tras la deshabituación (NHC, 1996; Davis, 2006).

La literatura médica no aclara la mejor manera de tratar a los pacientes que son diagnosticadas con depresión mayor y de abuso de sustancias. La mayoría de los estudios revisados indican que el éxito en el tratamiento de la dependencia del alcohol, la cocaína y otras sustancias de abuso es mayor si se trata la depresión añadida. Un menor número de investigadores han estudiado si el tratamiento de abuso de sustancias es útil en la reducción de depresión. Algunas evidencias indican que los pacientes con depresión mayor secundaria a abuso de sustancias pueden mejorar de su cuadro depresivo una vez tratado el abuso de sustancias. Sin embargo, es difícil distinguir entre la depresión secundaria al abuso de sustancias de la primaria, es decir, la que se produce antes del consumo o es independiente del mismo. Los estudios que evalúan la eficacia del tratamiento simultáneo de la depresión mayor y el abuso de sustancias son limitados en número y en calidad. Aunque los resultados no son plenamente satisfactorios, la evidencia disponible sugiere que la farmacoterapia puede ser beneficiosa para el tratamiento tanto del abuso de sustancias como de la depresión en pacientes que padecen ambos trastornos (Charney, 2001; Mueller, 1994; Ziedonis, 1991).

La guía ICSI (2010) recomienda que si un paciente con depresión se valora como dependiente de sustancias químicas, debería considerarse el tratamiento del abuso de sustancias ya sea antes o durante el tratamiento de la depresión. Si el paciente rehusara el tratamiento del abuso de sustancias es conveniente centrarse principalmente en la depresión no olvidando sus circunstancias especiales. Es razonable intentar tratar la depresión intentando ayudar al paciente a comprender sus necesidades especiales.

La evaluación y el tratamiento del abuso de sustancias esta fuera del objetivo de esta guía. .

### 19.1.- Depresión Y Demencia

Ver área 35 ¿Cómo tratar la depresión en el anciano?

### 19.2.- Recomendaciones:

**19.1** Cuando una depresión está acompañada por síntomas de ansiedad la prioridad tendría que ser tratar la depresión. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

## **20.- ¿QUÉ EFECTOS PSICOLÓGICOS Y FÍSICOS PRODUCE LA PÉRDIDA DE UN SER QUERIDO?**

### **20.1.- Introducción**

Margaret Stroebe et al. (2007) en una revisión estudian la relación entre el duelo y la salud física. La investigación sobre los acontecimientos vitales estresantes ha progresado en las últimas tres décadas, desde el estudio del efecto acumulativo de los acontecimientos vitales (medido con escalas como la escala de medida de reajuste social [SRRS]) (Holmes, & Rahe, 1967) a un enfoque en acontecimientos vitales específicos, tales como el duelo. La muerte de un cónyuge está situada en la escala SRRS como el acontecimiento de la vida que necesita el reajuste más intenso, lo que confirma al duelo como un evento muy estresante. Se define como la situación de haber perdido recientemente a una persona importante debido a su muerte (Stroebe et al., 2001). Aunque es relativamente poco frecuente en la infancia, el duelo es un evento que, tarde o temprano, se convierte en parte de la experiencia de casi todos. En los menores de 18 años, el 3,4% ha experimentado la muerte de un parente (Christ et al., 2005) mientras que en poblaciones de edad avanzada, el duelo conyugal es más frecuente, ya que cerca del 45% de las mujeres y el 15% de los hombres mayores de 65 años son viudos (Hansson & Stroebe, 2003). El duelo como tal puede ser considerado como una experiencia normal y natural del ser humano sin embargo, se asocia con un período de intenso sufrimiento para la mayoría de las personas con un mayor riesgo de desarrollar problemas de salud mental y física. La adaptación puede durar meses o incluso años y está sujeta a variaciones importantes entre los individuos y también entre culturas. Para algunas personas, la afectación de la salud física y mental es importante y persistente. Por esta razón, la atención al duelo constituye una preocupación no sólo desde el punto de vista de la prevención, sino también para la práctica clínica.

### **20.2.- Factores de riesgo**

Muchos de los esfuerzos en las investigaciones se han dirigido a la identificación de los factores de riesgo para comprender por qué las personas son afectadas por el duelo de diferentes maneras; el por qué algunas personas tienen respuestas excesivas o duraderas y otras no (Stroebe et al., 2006). Los investigadores del duelo utilizan el término factor de riesgo para indicar las características intrapersonales, interpersonales y situacionales asociadas con una mayor vulnerabilidad a la variedad de respuestas en el duelo (Stroebe et al., 2006; Stroebe & Schut, 2001). Algunos investigadores han integrado en sus análisis los factores de protección que

parecen promover el poder de recuperación (resiliencia) y reducir el riesgo de efectos adversos en la salud (McCrae & Costa, 1993). De hecho, la investigación debería incorporar un análisis del proceso de afrontamiento, lo que puede impedir o facilitar la adaptación, para determinar si existen formas saludables y no saludables de afrontar el duelo.

Hay un número considerable de evidencias de que muchas de las variables que confluyen en las situaciones y circunstancias de la muerte contribuyen a estas diferencias en la adaptación (aunque algunos trabajos han dado resultados dudosos o contradictorios). Es importante, entonces, considerar las circunstancias más amplias de la muerte, incluyendo la causa de la muerte y el estrés del cuidador , y tener en cuenta la compleja combinación de factores personales y situacionales que intervienen. Análisis adicionales de las diversas características de relaciones (por ejemplo, el exceso de dependencia frente a dependencia típica; falta de armonía frente a la autonomía) podría arrojar luz sobre las aparentes inconsistencias (Carr & House, 2000). La investigación apoya la opinión de que la calidad o la naturaleza de la relación con los fallecidos influye mucho en la respuesta ante la pérdida (Bowlby, 1980; Parkes & Weiss, 1993; Stroebe et al., 2005; Parkes, 2006).

Los recursos intrapersonales y los factores de protección se refieren a características intrínsecas a la persona en duelo. Pocas investigaciones se han llevado a cabo en estos aspectos de la personalidad, a pesar de que los médicos asumen que las personas con personalidades equilibradas están en mejores condiciones para hacer frente a la pérdida que aquellos que no la tienen (Raphael et al., 2001). Los resultados de los estudios disponibles apoyan la opinión de que las personas fuertes se adaptan mejor al duelo que las que son frágiles. (Boelen, 2005; Bonanno et al., 2005; Stroebe & Schut, 1999). Con atribuciones se refieren a las interpretaciones con las que las personas dan sentido a lo que les está sucediendo a ellos, y con procesos de regulación emocional se refieren a las estrategias que las personas utilizan para modificar aspectos de sus sentimientos. Las investigaciones sobre estos factores de riesgo y sus correspondientes procesos cognitivos están incompletas. Son necesarias más investigaciones sobre otras vulnerabilidades que predisponen (por ejemplo, trastornos psiquiátricos previos, problemas de salud física o médicos, la fragilidad relacionada con la edad, el abuso de sustancias), en cambio, la pérdida de unos de los padres durante la infancia ha sido mejor estudiado, indicando diferentes efectos a largo plazo. En el caso del duelo infantil, la evidencia sugiere que los predictores más potentes de la adaptación posterior son, el que la atención proporcionada por el padre o la madre después de la muerte de uno de ellos sea adecuada, así como las características personales del niño (es decir, factores que contribuyen a la capacidad de recuperación –resiliencia-). (Luecken, 2000; Luecken & Appelhaus, 2006).

De los factores interpersonales, el apoyo social se considera una variable importante que puede proteger a las personas en duelo de consecuencias negativas en su salud. Sin embargo, esta

hipótesis no ha sido bien constatada empíricamente (Stroebe et al., 2005; Zettel & Rook, 2004). Un apoyo social inadecuado, en general, es un factor de riesgo, que afecta a la salud y al bienestar tanto de las personas que están en duelo como de las que no lo están, pero no es fácil que otras personas del entorno ocupen fácilmente el lugar de la persona fallecida. La utilización de la ayuda profesional debe considerarse como un factor de los recursos interpersonales, que implica un nivel más formal de apoyo social que el proporcionado por la familia, amigos y vecinos. La forma en que un individuo hace frente al duelo es importante porque, a diferencia de muchas otras variables, ésta se puede modificar -por ejemplo, puede ser susceptible de intervenciones breves (Folkman, 2001). En las últimas décadas, los investigadores han sido críticos con la noción generalmente aceptada de que el llamado "trabajo del duelo" (hacer frente a la realidad de la pérdida y renunciar a los vínculos afectivos con la persona fallecida) (Freud, 1957) es esencial para la superación del mismo (Stroebe et al., 2005). Investigaciones empíricas han demostrado que las personas que no realizan este "trabajo del duelo" con frecuencia se recuperan tan bien, si no mejor, que aquellos que sí lo hacen (Bonanno, 2001; Wortman & Silver, 2001). Los resultados de estudios sobre los beneficios de la expresión emocional o el intercambio social (Stroebe et al., 2005; Pennebaker et al., 2001), o sobre los efectos negativos de la evitación o de la represión (Bonanno et al., 2005; Bonanno, 2001), también proporcionan poco apoyo a la idea del trabajar el duelo.

### **20.2.1.- Conclusiones**

Como se ha señalado anteriormente los factores situacionales, intrapersonales, interpersonales y de afrontamiento influyen en la respuesta al duelo. Lo hacen de manera compleja y podría haber interacciones entre ellos (por ejemplo, entre la personalidad y las circunstancias de la muerte). Muchos factores de riesgo potenciales han sido poco investigados. La manera en que estos se relacionan concretamente con las diferentes formas de afectar nuestra salud también están por verse, por ejemplo, ¿por qué una persona puede sufrir trastornos psíquicos, mientras que otra puede morir precozmente después del duelo?

### **20.3.- Síntomas psicológicos**

Una amplia gama de reacciones psicológicas se asocian con el duelo (Stroebe; Parkes, 1996), lo que lleva a los 'investigadores a considerar el duelo como un síndrome emocional complejo. Aunque algunas de las respuestas pueden ser más características del duelo que otras, ninguna de las respuestas es esencial para el síndrome. Por otra parte, las reacciones van desde leves y de corta duración a extremas y de larga duración (meses o incluso años de duelo).

A continuación se proporciona una visión general de las reacciones más frecuentes. (Stroebe; Hansson & Stroebe, 2006)

### **Reacciones a la pérdida.**

Afectivas	Cognitivos	Comportamiento	Fisiológica-somática	Immunológica y cambios endocrinos
Depresión, desesperación, desaliento, angustia	Rumiaciones intrusivas sobre el fallecido	Agitación, tensión, inquietud	Pérdida del apetito	Susceptibilidad a la enfermedad y mortalidad
Ansiedad, miedos, temores	Sentido de la presencia del fallecido	Fatiga	Trastornos del sueño	
Culpa, auto-inciparse ,auto-acusación	Represión, negación	Hiperactividad	Pérdida de energía, agotamiento	
Ira, hostilidad, irritabilidad	Disminución de la autoestima	Búsqueda	Quejas somáticas	
Anhedonia, pérdida de placer	Remordimiento	Llanto	Quejas físicas similares a las del fallecido	
Soledad	Impotencia, desesperanza	Aislamiento social		
Añoranza, nostalgia	Ideación suicida			
Choque, entumecimiento	Sensación de irrealidad			
	Dificultades de concentración			

**Tabla 7. Reacciones a la pérdida**

Susceptibilidad a la enfermedad y mortalidad

Niemeyer and Hogan han revisado los métodos de evaluación de la pena en el duelo (Neimeyer & Hogan, 2001) Las reacciones psicológicas son, en general, más intensas en el periodo inicial del duelo (Parkes, 1996; Byrne & Raphael, 1997). Los estudios de las distintas reacciones psicológicas

al duelo, como las enumeradas anteriormente, han sido realizados por muchos investigadores, incluyendo los trabajos sobre las ideas de suicidio (Stroebe et al., 2005; Byrne & Raphael, 1997; Rosengard & Folkman, 1997; Latham & Prigerson, 2004; Segal & Roy, 2001; Range & Knott, 1997), la soledad (Lund et al., 1993; Van Baarsen et al., 2001) y el insomnio (Hardison et al., 2005). Otros investigadores han identificado las relaciones entre los síntomas específicos de la pena en el duelo y la depresión, la ansiedad, la angustia, los síntomas psicosomáticos, el insomnio y disfunción social en el duelo de 6 meses de duración (Chen et al., 1999; Byrne & Raphael, 1997).

También se han estudiado las similitudes y diferencias entre la depresión y el duelo (Neimeyer & Hogan, 2001; Boelen, 2005; Ogrodnickzuk et al., 2003; Prigerson & Jacobs, 2001; Prigerson et al., 1995; Wijngaards-de Meij et al., 2005), incluso a nivel fisiológico (O'Connor et al., 2002). Existe una evidencia creciente que sugiere que la depresión y la pena por la perdida, aunque relacionados, pueden representar distintos grupos de reacciones de duelo, (Neimeyer & Hogan, 2001; Wijngaards-de Meij et al., 2005).

El duelo es una experiencia desgarradora para la mayoría de las personas, que causa un malestar considerable y alteración de la vida cotidiana. Para la mayoría de las personas la experiencia, aunque difícil, es tolerable y disminuye con el tiempo. Para algunos, sin embargo, el sufrimiento es intenso y prolongado.

Las reacciones psicológicas al duelo son diversas (Lund et al., 1993; Boerner et al., 2005), variando entre los individuos así como entre las culturas y grupos étnicos.(Bonanno et al., 2005; Rosenblatt & Wallace, 2005; Rubin & Yasien-Esmael, 2004).

Algunos estudios sobre la depresión sugieren la posibilidad de diferencias culturales, en particular, un aumento de la somatización de la pena en culturas no occidentales. Sin embargo, estudios posteriores no apoyan esta idea. En un estudio internacional a gran escala, Simon et al. (1999) señalaron que los síntomas cognitivos y somáticos eran semejantes en diferentes culturas. Aunque la experiencia de los pacientes depresivos parecían similares en todas las culturas, la variación fue evidente en la presentación de los síntomas. Por ejemplo, en los sitios donde los pacientes deprimidos no tenían una relación permanente con un médico de atención primaria, una situación que es más común en entornos no-occidentales, estos tenían más probabilidades de presentar síntomas somáticos que aquellos que si lo tenían. Estos resultados sugieren que las diferencias en los sistemas de salud en distintos países pueden desempeñar un papel en cómo los pacientes consultan, así como en las creencias de estos acerca de la mejor manera de buscar ayuda y de reconocer la existencia del problema. Sin embargo, es probable que las manifestaciones fundamentales de la pena sean universales (Parkes et al., 1997).

Las reacciones varían en naturaleza y en la intensidad según el tipo de relación perdida. La investigación científica ha registrado patrones específicos de respuesta a varios tipos diferentes de

duelos. Por ejemplo, en el caso de la muerte de un niño, muchos abuelos se sienten afligidos de una enorme tristeza y dolor por el duelo de su hijo adulto y sentimientos de culpabilidad de supervivencia generacional (Fry, 1997). Se han realizado estudios que buscan en una amplia variedad de duelos, incluyendo la pérdida de uno de los padres en la infancia o adolescencia (Lin et al., 2004; Kirwin & Hamrin, 2005 Rotherham-Borus et al., 2005); y en la edad adulta (Scharlach, 1991), la muerte de un niño (Murphy et al., 1999; Murphy et al., 2003, Rubin et al., 2001), la pérdida perinatal (Barr, 2004; Vance et al., 2002), pérdida de un nieto (Fry, 1997), o la muerte de un amigo (Sklar FHS, 1991). También ha sido una preocupación de la investigación científica en las últimas décadas, el duelo y la lucha en relación con el SIDA, con un enfoque hacia las comunidades gay. (Folkman, 2001; Sikkema et al., 2004; Sikkema et al., 2005).

#### **20.4.- Cambios durante el duelo**

Los cambios que el paso del tiempo produce en los síntomas del duelo fueron originalmente descritos en términos de etapas o fases : de shock, el anhelo y la protesta, la desesperación, y la recuperación (Bowlby, 1980), y últimamente en términos de tareas (Worden, 2001). Este modelo llamado de tarea se utiliza en el counselling guiado y en la terapia. Las cuatro tareas del duelo son: aceptar la realidad de la pérdida, experimentar el dolor de la pérdida; adaptarse al entorno sin la persona fallecida, y seguir adelante. Debemos tener en cuenta, sin embargo, que no todos los individuos en duelo realizan estas tareas, y, si lo hacen, no siempre en un orden fijo. Las diferencias individuales y culturales pueden jugar también un papel y además, las personas afligidas están lejos de ser uniformes en sus reacciones emocionales a través del tiempo, lo que lleva a algunos investigadores a sugerir que hay diferentes trayectorias de adaptación (Boerner et al., 2005; Bisconti et al., 2004).

#### **20.5.- Capacidad de recuperación frente a la vulnerabilidad**

Los investigadores han comunicado de que a largo plazo, la mayoría de las personas en duelo es resiliente, se recuperan con el tiempo de la pérdida, emocional y físicamente (Boerner et al., 2005; McCrae & Costa, 1993). Estas afirmaciones están en consonancia con la opinión científica general, que considera que el duelo es un acontecimiento normal de la vida a el que la mayoría de personas se adapta (Stroebe; Stroebe et al., 2001; Archer., 1999). La depresión se considera como una respuesta normal al duelo, de forma que el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4 ª edición (American Psychiatric Association, 1994) excluye a las personas afligidas durante menos de 2 meses del diagnóstico de trastorno depresivo mayor. Aunque la identificación de lo que hace a las personas susceptibles a trastornos psicológicos tiene una larga tradición de

investigación, el problema de la pérdida también puede ser abordado mediante el estudio de los factores que hacen que las personas sean resilientes. Por ejemplo, los investigadores se han centrado en el desarrollo positivo (Schaefer & Moos, 2001) o, más concretamente (aunque hasta ahora con una evidencia empírica limitada), en la creatividad que pueda surgir como resultado de la experiencia de duelo a edad temprana (a principios de la vida) (Simonton, 1998). Por lo que algunas personas ganan de su experiencia de duelo.

## 20.6.- Las complicaciones en el proceso de duelo

En algunos casos, el proceso de duelo puede complicarse o alterarse, tal vez por la presencia de otras dificultades de salud mental (Prigerson et al., 2001; Jacobs, 1993; Parkes & Weiss, 1983; Prigerson & Maciejeski, 2005).

El duelo complicado se define como una desviación de lo normal (en términos culturales y sociales), ya sea por su duración, intensidad, o ambas, lo que implica una experiencia emocional más intensa y crónica o una inhibición de la respuesta que carece de los síntomas habituales o que se produce un retraso en la aparición de los síntomas (Stroebe et al., 2001; Parkes, 1996; Averill, 1968; Middleton et al., 1996).

Prigerson and Jacobs (Prigerson & Jacobs, 2001) han sugerido criterios para el duelo complicado en términos de angustia de separación (por ejemplo, preocupación con pensamientos sobre la persona fallecida) y angustia traumática (por ejemplo, sentimientos de incredulidad acerca de la muerte). La definición de duelo complicado (de larga duración) es similar a la del duelo crónico, mientras que no se menciona el duelo tardío o inhibido. Prigerson y sus colegas han utilizado su análisis para desarrollar criterios de diagnóstico para el duelo complicado (prolongado). Horowitz et al. (1997), presentan un sistema alternativo de diagnóstico en términos de un modelo de respuesta al estrés. Sin embargo, el duelo complicado no ha sido clasificado todavía como una categoría de trastorno mental en el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4<sup>a</sup> edición, (American Psychiatric Association, 1994) aunque se están haciendo esfuerzos para incluirlo como una categoría separada en las próximas ediciones. (Parkes, 2005).

Las estimaciones de la prevalencia de formas complicadas de duelo varían según las distintas investigaciones y los criterios diagnósticos utilizados. Por ejemplo, el duelo crónico se ha informado que ocurre en alrededor del 9% de una población de adultos que sufren duelo, mientras que en otra investigación se registró una prevalencia del 20% de duelos con complicaciones (Prigerson & Jacobs, 2001). En un estudio en el que los padres habían perdido a un hijo 18 meses antes (Dyregrov et al., 2003) y en el que hasta el 78% de los padres sus pérdidas habían sido por suicidio o accidentes y hasta el 58% por el síndrome de muerte súbita del lactante, puntuaron por encima

del punto de corte establecido, utilizando los criterios de Prigerson and Jacobs (Prigerson & Jacobs, 2001) para las reacciones de duelo complicado. Este gran número podría indicar una alta intensidad del duelo en los padres, pero dada la naturaleza de la relación padre-hijo, no indica necesariamente que se trate de procesos patológicos. Se plantea la cuestión de si este punto de corte es un buen marcador del duelo crónico o si las puntos de corte para los padres deberían revisarse.

### **20.6.1.- Trastornos psiquiátricos**

En general, la mayoría de las personas tiene un sufrimiento intenso, en particular al principio del duelo (Stroebe et al., 2001; Parkes, 1996; Archer, 1999) y algunos presentan los síntomas de la reacción que figuran en la tabla 1, tales como la depresión o la ansiedad, que pueden convertirse en clínicamente importantes (Raphael et al., 2001). Muchos estudios informan de un aumento de los síntomas depresivos en personas que están atravesando un duelo (Parkes, 1996). Para algunas personas la depresión alcanza una importancia clínica (Raphael et al., 2001), con hallazgos de estudios que sugieren que el 25-45% tiene síntomas leves de depresión y el 10-20% presenta criterios clínicos diagnósticos (Hansson & Stroebe, 2003). En algunos casos, especialmente cuando la pérdida se ha producido en un contexto de muerte masiva o la naturaleza de la muerte ha sido trágica, la persona que la sufre puede desarrollar un trastorno de estrés post-traumático (Raphael et al., 2001; Kaltman & Bonanno, 2003). En una muestra de padres, 5 años después de la perdida de un hijo, el 27,7% de las madres y el 12,5% de los padres presentaban un trastorno de estrés post-traumático en comparación con el 9.5% de mujeres y 6.3% de los hombres del grupo control (Murphy et al., 2003). La morbilidad psiquiátrica aumenta después de la viudedad (Surtees, 1995) y los padres en duelo tienen mayores tasas de morbilidad psiquiátrica que los que no lo sufren (Li et al., 2005). En un estudio realizado por Li et al. (2005), las madres tenían altos índices de una primera hospitalización psiquiátrica, sobre todo durante el primer año de duelo. Además, las personas que sufren un duelo pueden tener una asociación de trastornos, desarrollando, por ejemplo, trastornos como estrés post-traumático y depresión mayor, complicando aún más su dolor (Raphael et al., 2001; ; Prigerson & Jacobs, 2001).

#### **20.6.1.1.- ¿La depresión relacionada con duelo es igual o diferente a la depresión mayor habitual (no relacionada con el duelo)?**

A pesar de la asociación bien documentada del duelo y el trastorno depresivo mayor, La depresión relacionada con el duelo históricamente ha sido poco reconocida y tratada (Rosenzweig et al., 1997). Incluso hoy día, la confusión se mantiene con respecto a cómo distinguir la depresión crónica del duelo complicado (Lichtenthal et al., 2004), y cuándo y cómo diagnosticar o tratar la depresión relacionada con el duelo .

Diversos estudios que se han centrado en poblaciones en duelo han encontrado síntomas depresivos, síndromes depresivos subsindrómicos, depresiones menores (Zisook et al., 1994, 1997), y síndromes depresivos mayores muy prevalentes y a menudo persistentes (Clayton et al., 1972; Jacobs et al., 1989; Bruce et al., 1990; Nuss & Zubenko, 1992; Zisook et al., 1994; Carnelley et al., 1999; Turvey et al., 1999; Byrne & Raphael, 1999; Silverman et al., 2001; Barry et al., 2002; Onrust & Cuijpers, 2006). Se han comunicado síndromes depresivos mayores en el 29 al 58% de las viudas y viudos 1 mes después de la muerte de su cónyuge (Clayton et al., 1972; Gilewski et al., 1991; Harlow et al., 1991b), 20-25% a los 2 meses (Futterman et al., 1990; Zisook & Shuchter, 1991a) y a los 4 meses (Clayton et al., 1972; McHorney & Mor, 1988), 16-17% al año (Clayton et al., 1972; Bornstein et al., 1973; Zisook & Shuchter, 1991b), y 14-16% a los 2 años (Harlow et al., 1991 b; Zisook & Shuchter, 1993 a). Tasas similares se han encontrado en los niños (Weller et al., 1991) y en los adultos mayores (Zisook et al., 1993; Turvey et al., 1999) después de la muerte de seres queridos.

Zisook and Kendler (2007) organizaron la información disponible para evaluar la hipótesis siguiente: la depresión relacionada con duelo es similar a casos típicos de la depresión mayor habitual por lo que debe considerarse una forma de la misma. A pesar de diferencias metodológicas entre los estudios, así como de la heterogeneidad de los Trastornos Depresivos Mayores, y que los resultados no eran del todo coherentes, era notable, una clara tendencia y la hipótesis recibía un apoyo empírico considerable. Al igual que la depresión mayor habitual, la depresión relacionada con duelo es especialmente frecuente en personas en duelo que son jóvenes, tienen antecedentes personales o familiares de trastornos afectivos, y tienen un apoyo social pobre y la salud física afectada. Además, la depresión relacionada con duelo tiene características clínicas que recuerda a la depresión mayor habitual, como: funcionamiento psicosocial deteriorado; comorbilidad con una serie de trastornos de ansiedad y síntomas de inutilidad, cambios psicomotores y tendencias suicidas. Por otra parte, estos se mencionan en el DSM-TR como poco probable que ocurran en el duelo normal, pueden ser duraderos y no predicen que los individuos con depresión relacionada con duelo desarrollen depresión crónica o recurrente. La depresión relacionada con duelo también tiene características biológicas que reflejan similitudes con la depresión mayor habitual: aumento de la actividad adrenocortical, deterioro de la función inmune y la arquitectura del sueño alterada y al igual que ésta es frecuente que sea de larga duración y recurrente. Por último, también responde a la medicación antidepresiva.

Se puede argumentar que la depresión relacionada con duelo no es lo mismo que la depresión mayor habitual, que a menudo es leve, que puede remitir de forma espontánea, que no es auto-percibida como una enfermedad y que los síntomas comparten muchos puntos en común con el duelo no complicado. Pero estas características suelen darse también en muestras de la comunidad de individuos deprimidos, (Brown et al., 1977; Solomon et al., 1997; Judd et al., 1999). El diagnóstico puede ser difícil de hacer, especialmente poco después del fallecimiento, ya que

muchos síntomas del duelo normal se superponen con los de la depresión. Sin embargo, tales problemas de diagnóstico también están presentes en otros casos de episodios depresivos mayores.

Zisook and Kendler (2007) también abordaron si la actual exclusión del duelo para el diagnóstico de trastorno depresivo mayor es consistente con la evidencia empírica. El DSM-IV-TR destaca el duelo como el evento de la vida estresante que excluye el diagnóstico de Depresión Mayor, aún cuando todos los demás criterios están presentes. Todos los factores estresantes importantes, incluyendo la muerte de un ser querido, aumentan el riesgo de aparición de un episodio depresivo (Brown et al., 1977; Lloyd, 1980; Kessler, 1997; Kendler et al., 2000). Kendler et al. (1995), han comunicado altas tasas de la aparición de trastorno depresivo mayor tras la muerte de un pariente cercano (OR 16,0), y tasas relativamente elevadas de depresión tras otros varios acontecimientos estresantes de la vida, tales como agresión (OR 15,0), problemas de pareja graves (OR 12,3) y divorcio, ruptura (OR 12,3). Pero en ninguno de estos casos, aparte de la muerte de un ser querido, la presencia del estresor impedía el diagnóstico de un Episodio Depresivo Mayor. Si alguien ha cumplido con los criterios de éste desde hace más de dos semanas, poco después de haber sido asaltado, haberse divorciado o sufrido un infarto de miocardio, no decimos que no están deprimidos y consideramos su reacción "normal". Más bien, hacemos el diagnóstico de Depresión Mayor y consideramos las opciones de tratamiento más adecuadas (Popkin et al., 1985; Glassman et al., 2002).

Puesto que la literatura en esta área no es concluyente, se necesitan más estudios para hacer frente a la validez de esta importante exclusión

### **20.6.2.- Problemas en la salud física**

Algunos investigadores han comunicado una mayor incidencia de problemas de salud física en las personas en duelo (en comparación con grupos de control), que van desde los síntomas físicos (cefaleas, mareos, molestias digestivas y dolor en el pecho) a tasas altas de discapacidad y enfermedad, un mayor uso de los servicios sanitarios (en algunos estudios), y de fármacos (Stroebe; Parkes, 2006)

Thompson et al. (1984) informaron de la probabilidad de padecer una nueva enfermedad o agravamiento de una ya preexistente en cónyuges ancianos en duelo a los 2 meses después de su pérdida. El riesgo fue de 1.40 veces mayor que en las personas sin duelo. Del mismo modo, el uso de fármacos fue mayor entre las personas en duelo (1.73 veces mayor), así como una peor auto-percepción de su salud y de la gravedad de su enfermedad. Las visitas a los médicos no se incrementaron en esta muestra de ancianos y a los 6 meses, la mayoría de estas diferencias había disminuido.

En un estudio de mujeres en duelo durante casi 4 meses, Prigerson et al. (2001), señalaron que las que sufrieron un duelo intenso habían reducido el uso de los servicios sanitarios para enfermedades físicas a pesar de que tenían una probabilidad significativamente mayor de tener una presión arterial alta y discapacidad funcional, en comparación con las viudas que mostraban baja intensidad en el duelo.

Los resultados sugieren que las personas en duelo que más necesitan de la atención sanitaria pueden no obtener esa ayuda. Los resultados de este trabajo son particularmente preocupantes en vista de los resultados de una investigación en cónyuges de pacientes hospitalizados antes y durante el duelo (Chen et al., 1999). La alta intensidad de dolor en el inicio de la investigación predijo graves trastornos de salud física (por ejemplo, cáncer, infarto de miocardio) en las personas en duelo después de más de un año.

#### **20.6.3.- Mortalidad**

El duelo se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por muchas causas, incluyendo el suicidio. En estudios publicados, los factores de confusión han sido bien controlados, y los patrones son bastante consistentes, lo que permite llegar a la conclusión de que la mortalidad de duelo es atribuible en gran parte al llamado “corazón roto”, es decir, los trastornos psicológicos debidos a la pérdida, como soledad (Stroebe et al., 2005) y las consecuencias secundarias de la misma, como cambios en las relaciones sociales, en la vivienda, en los hábitos alimentarios y económicos (Parkes, 2006).

Para los viudos, el aumento del riesgo probablemente se asociará con el consumo de alcohol y la pérdida de su única confidente (Stroebe et al., 2001), quien le habría supervisado su estado de salud. Existe alguna evidencia que muestra que las tasas de exceso de mortalidad se extienden más allá de la pérdida del cónyuge, para incluir a los padres (y, posiblemente, otros también, como los niños). Las personas que han experimentado la pérdida recientemente tienen un mayor riesgo de mortalidad que aquéllas en las que la duración del duelo es más prolongada, aunque el riesgo podría persistir en particular en ciertos casos, como cuando están presentes enfermedades relacionadas con el alcohol o en padres en duelo.

Aunque la mortalidad es el resultado de la pérdida drástica de un ser querido, debe ser evaluada en términos del número absoluto de personas en duelo que fallecen. Las tasas de referencia son bajas. Por ejemplo, alrededor del 5% de los viudos frente al 3% de los hombres casados de 55 años o más mueren en los 6 primeros meses del duelo. (Stroebe et al., 2001).

## 20.7.- Eficacia de la intervención

Ya que el duelo aumenta el riesgo para algunas personas de resultados negativos para la salud, las investigaciones necesitan establecer si la intervención es recomendable y eficaz. El foco aquí está en la intervención psicológica y no en la médica o farmacológica: restringiendo la discusión a los estudios sobre la efectividad del counselling (asesoramiento) psicosocial y psicológico y los programas de terapia ya que hasta donde sabemos, existen muy pocas investigaciones sobre la efectividad de las intervenciones farmacológica y médica para las personas en duelo.

Las intervenciones en el duelo pueden ser divididas en intervenciones preventivas (Schut, 2001) primarias, secundarias y terciarias. Las preventivas primarias son aquellas en las que la ayuda profesional está disponible a todas las personas en duelo independientemente de si la intervención está indicada. Las intervenciones preventivas secundarias están diseñadas para personas en duelo que, través de la detección o la evaluación, pueden ser consideradas como más vulnerables a los riesgos de la pérdida (por ejemplo, niveles altos de angustia, circunstancias traumáticas de la pérdida, etc.). Las intervenciones de prevención terciaria son las terapias que se proporcionan para el duelo complicado, la depresión relacionada con el duelo, o trastornos post-traumáticos, por lo general más evidentes después del duelo (ya que los procesos patológicos suelen llevar un tiempo para que se desarrollen).

### 20.7.1.- Conclusiones

Parkes, (1998), afirma que: "no hay evidencia de que todas las personas en duelo se beneficien del counselling (asesoramiento) y la investigación no ha mostrado beneficios para la derivación rutinaria en el duelo". Las intervenciones para grupos de riesgo sí pueden ser útiles, pero es esencial una mejora en la evaluación de factores de riesgo basada en estudios empíricos para alcanzar mejores resultados. Hay disponible una variedad amplia de modalidades de tratamiento para el duelo complicado y en general son muy efectivas (Parkes, 1998). Son necesarias comparaciones sistemáticas de la eficacia relativa de estos diferentes enfoques terapéuticos para comprender qué funciona y para quién. Un primer paso en esta dirección sería abordar de cerca las diferencias de género en la efectividad de las intervenciones (Schut et al., 1997)

Currier et al. (2008), realizaron un metanálisis de 61 estudios controlados y examinaron: a) la eficacia absoluta de las intervenciones de duelo inmediatamente después de la intervención y en

evaluaciones de seguimiento, (b) varios de los moderadores clínicos y teóricos relevantes de los resultados, y (c) el cambio con el tiempo en los receptores de las intervenciones y en los individuos en los grupos de control sin intervención. Se iba buscando ofrecer una integración más completa de esta literatura ya que las anteriores revisiones cuantitativas de la investigación sobre intervenciones psicoterapéuticas para las personas en duelo habían dado lugar a resultados divergentes y no habían incluido muchos de los estudios disponibles de resultados controlados. En general, los análisis mostraron que las intervenciones tenían un pequeño efecto en el postratamiento, pero ningún beneficio estadísticamente significativo en el seguimiento. Sin embargo, las intervenciones dirigidas exclusivamente a las personas en duelo que mostraban dificultades importantes en adaptarse a la pérdida, presentaban resultados que se comparan favorablemente con las psicoterapias para otros problemas. Los resultados de la revisión subrayan la importancia de atender en la práctica a la población objetivo y el estudio de intervenciones psicoterapéuticas para las personas en duelo.

## **21.- ¿QUÉ TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS ESTÁN RECOMENDADOS EN LOS DIFERENTES NIVELES DE GRAVEDAD DE LA DEPRESIÓN?**

La guía NICE (2010) separa en dos grupos las intervenciones psicológicas: de baja y alta intensidad.

Las intervenciones psicológicas de baja intensidad son eficientes (coste/eficacia) para el manejo de la depresión mayor leve y la depresión menor y son de elección como tratamiento inicial de estos trastornos. Incluye los siguientes abordajes:

- Guía de auto –ayuda dirigida, basada en los principios de la TCC
- Terapia cognitivo conductual por ordenador (TCCO)
- Un programa estructurado grupal de actividad física
- Grupos de autoayuda

(Ver área 17)

Las intervenciones psicológicas de alta intensidad están reservadas generalmente para personas con depresión mayor moderada y grave. Los abordajes recomendados son la terapia cognitiva conductual (TCC) o la terapia interpersonal (TIP) y ocasionalmente la activación conductual y la terapia de pareja conductual. La TCC tiene la evidencia mas robusta por su eficacia lo que la hace ser la terapia psicológica de primera elección. La TIP es considerada una alternativa adecuada a la TCC para la depresión mayor moderada.

### **21.1.- Terapia cognitivo conductual (TCC)**

La terapia cognitivo-conductual para la depresión fue desarrollada por Beck durante la década de 1950 y se formalizó en un tratamiento a finales del decenio de 1970 (Beck et al., 1979). Se centró al inicio en los estilos (formas) de pensamiento consciente y en el razonamiento de las personas deprimidas, que Beck postuló que es el resultado de la elaboración de esquemas cognitivos subyacentes o creencias. El modelo cognitivo describe cómo, cuando se está deprimido, las personas se centran en opiniones negativas sobre sí mismo, sobre el mundo y el futuro. La terapia

tiene un enfoque educativo que, a través de la colaboración y el descubrimiento guiado, la persona deprimida aprende a reconocer sus patrones de pensamiento negativo y a reevaluar sus pensamientos. Este enfoque también requiere que las personas practiquen la reevaluación de sus pensamientos y nuevas conductas (denominado tarea –trabajo en casa–). El enfoque no se centra en conflictos inconscientes, en la transferencia o en ofrecer interpretaciones como en la terapia psicodinámica. Al igual que con cualquier tratamiento psicológico, la terapia cognitivo-conductual no es estática y ha ido evolucionando y cambiando. Se han producido importantes elaboraciones sobre las técnicas de la terapia (Beck, 1995) para abordar más directamente las creencias, que han sido aplicadas a presentaciones particulares (específicas), como la persistencia de los síntomas depresivos residuales que hacen más vulnerables a las personas para la recaída (Moore & Garland, 2003; Paykel et al., 1999; Scott et al., 2000). La guía se refiere a «las terapias cognitivo-conductuales» para indicar la evolución de la TCC para la depresión durante varias décadas. (NICE, 2010).

En la mayoría de los ensayos individuales de la TCC el manual que se utilizó fue el de Beck de 1979 "Tratamiento cognitivo para la depresión", que recomienda 16-20 sesiones para el tratamiento y prevención de recaída. (NICE, 2010)

### **21.1.1.- Terapia grupal cognitivo-conductual**

El GDG también incluyó ensayos de TCC de grupo considerando fundamentalmente el enfoque que se utiliza en "Coping with Depression" (Hacer frente a la Depresión) (Kuehner, 2004; Lewinsohn et al., 1989). Este enfoque tiene un fuerte componente psicoeducativo centrado en enseñar a la gente técnicas y estrategias para hacer frente a los problemas que se supone que están relacionados con su depresión. Estas estrategias incluyen la mejora de habilidades sociales, abordar pensamientos negativos, el aumento de actividades placenteras y técnicas de relajación. Se compone de 12 sesiones en grupo de dos horas de duración durante 8 semanas. Se realiza dos veces por semana durante las primeras cuatro semanas. Los grupos son muy estructurados (Lewinsohn et al., 1984; Lewinsohn et al., 1986) y lo componen, normalmente, de seis a diez adultos, con dos terapeutas. Al mes y a los seis meses de seguimiento se realizan sesiones de refuerzo que se pueden utilizar para ayudar a prevenir una recaída. (NICE, 2010).

### **21.1.3.- Mindfulness basada en la terapia cognitiva (MBTC)**

La terapia cognitiva "Mindfulness" fue desarrollada con un enfoque específico para la prevención de la recaída / recurrencia de la depresión (Segal et al., 2002). Tiene por objeto posibilitar a la gente aprender a ser más conscientes de las sensaciones corporales, pensamientos y sentimientos depresivos asociados con la recaída y relacionarlos constructivamente a estas experiencias. Está

basada en trabajos teóricos y empíricos que demuestran que la recaída de la depresión se asocia con el re establecimiento de modos automáticos de pensar, sentir y comportarse que son contraproducentes y que contribuyen a la recaída y recurrencia de depresión (por ejemplo, el pensamiento autocriticó y la evitación) (Lau et al., 2004). Es una terapia de grupo con sesiones de dos horas de duración durante 8 semanas, y cuatro sesiones de seguimiento en el año posterior a la finalización del tratamiento. Con 8-15 pacientes por grupo, MBTC tiene potencial para ayudar a un gran número de personas.

## 21.2.- Activación conductual.

La activación conductual para la depresión es una evolución de la teoría del aprendizaje que postula dos tipos de aprendizaje: el aprendizaje operante o instrumental y el condicionamiento clásico. Aunque se han presentado las teorías clásicas del condicionamiento para la depresión (por ejemplo, Wolpe, 1971) con recomendaciones de tratamiento (Wolpe, 1979) no ha habido ensayos de tratamiento en este aspecto. El aprendizaje operante o instrumental plantea que el aprendizaje de comportamientos depresivos se hace a través de las contingencias en torno a esos comportamientos.

En las terapias de comportamiento, la depresión es vista como el resultado de una baja tasa de refuerzos positivos y se mantiene por medio de refuerzos negativos. Frecuentemente, los pacientes utilizan la evitación para reducir al mínimo las emociones negativas y las situaciones que le preocupan que puedan ser desagradables. Las terapias conductuales se centran en la activación de conductas destinadas a alentar al paciente a desarrollar comportamientos centrados en tareas más gratificantes así como a salir de los patrones de refuerzo negativo. El enfoque fue desarrollado por Lewinsohn (1975). En los últimos años ha habido un renovado interés en la activación conductual, ya que ahora se le reconoce como terapia por derecho propio (por ejemplo, Hopko et al., 2003; Jacobson et al., 2001), aunque desde siempre ha formado parte de la terapia cognitivo conductual para la depresión (Beck et al., 1997).

## 21.3.- La terapia de resolución de problemas

Desde hace tiempo se reconoce que la depresión se asocia con dificultades para resolver problemas sociales (Nezu, 1987). Las razones de esto pueden ser varias, relacionado con el estado depresivo, la falta de conocimiento, y la rumiación. Como consecuencia, ayudar a los pacientes a resolver problemas y a desarrollar habilidades para resolverlos ha sido un foco para la intervención terapéutica y el desarrollo de la terapia (Nezu et al., 1989). Ha habido un interés

reciente en el desarrollo de terapias de resolución de problemas para la depresión para su utilización en atención primaria (Barrett et al., 1999; Dowrick et al., 2000).

## 21.4.- Terapia de pareja

Los terapeutas han observado que el comportamiento crítico de la pareja puede desencadenar un episodio, y / o mantener o agravar las recaídas a largo plazo (Hooley & Teasdale, 1989), aunque otros investigadores han cuestionado esto (Hayhurst et al., 1997). También ha habido algunas investigaciones examinando las diferencias en la vulnerabilidad entre hombres y mujeres dentro de una relación íntima, con la agresión física de su pareja como predicción de la depresión en las mujeres. Las dificultades en el desarrollo de la intimidad y hacer frente a los conflictos, también pueden predecir la depresión tanto en los hombres como en las mujeres (Christian et al., 1994). Al igual que otras terapias, la de pareja ha evolucionado en los últimos años. Ésta tiene como objetivo dar a la pareja nuevas perspectivas sobre el problema que se presenta (por ejemplo, las conductas depresivas), y explorar nuevas formas de relacionarse (Jones & Asen, 1999). Otras evoluciones como Jacobson et al. (1993), adoptaron un enfoque mucho más conductual. En el análisis de la terapia de pareja en esta guía, el foco de la búsqueda no fue un enfoque específico, sino que se ha definido en general.

## 21.5.- Terapia interpersonal (TIP)

La psicoterapia interpersonal (TIP) fue desarrollada por Klerman and Weissman (Klerman et al., 1984) inicialmente para la depresión, aunque se ha ampliado ahora a otros trastornos (Weissman et al., 2000). La TIP se centra en las relaciones actuales, no pasadas, y en los procesos interpersonales en lugar de los intrapsíquicos (como creencias básicas negativas o pensamientos automáticos como en la TCC, o conflictos inconscientes como en las terapias psicodinámicas). Es limitada en el tiempo y se centra en las dificultades que surgen en la experiencia cotidiana de mantener relaciones y resolver las dificultades que surgen durante un episodio de depresión mayor. (NICE, 2010).

La principal tarea de los clínicos consiste en ayudar a los pacientes a aprender a vincular su estado de ánimo con las relaciones interpersonales y de reconocer que, al abordar adecuadamente las situaciones interpersonales , al mismo tiempo pueden mejorar sus relaciones y su estado depresivo. Al inicio del tratamiento, el paciente y el terapeuta se ponen de acuerdo para trabajar en un área concreta, que debería incluir: roles interpersonales transicionales, conflictos en las relaciones interpersonales, déficits interpersonales y/o duelo. La TIP es apropiada cuando una persona tiene un área clave de dificultad que se especifica para el tratamiento (por ejemplo, duelo,

conflictos interpersonales). Puede ser individual, pero también se ha desarrollado como una terapia de grupo (Wilfley et al., 2000).

La finalidad de las sesiones es, en gran parte, facilitar la comprensión de los últimos eventos en términos de relaciones interpersonales y la exploración de formas alternativas de manejo de relaciones interpersonales. Aunque no hay un énfasis explícito en el “trabajo de casa”, hay un énfasis en la realización de cambios en las relaciones interpersonales y las tareas para conseguirlo pueden ser realizadas entre sesiones. (NICE, 2010).

## 21.6.- Counselling (Asesoramiento psicológico)

El counselling fue desarrollado por Carl Rogers (1957), que creyó que la gente tenía los medios suficientes para la autocuración (tratarse por sí mismo), la resolución de problemas y el crecimiento si se creaban las condiciones adecuadas. Éstos incluyen el suministro de enfoques positivos, la autenticidad y la empatía. El modelo original de Rogers fue desarrollado por Truax y Carkhuff (1967) en un abordaje de counselling estructurado y, de manera independiente. Egan 1990 desarrolló uno en tres etapas: la exploración, la personalización y la acción. La formación de counsellors voluntarios (ej. Relate) tiende a basarse en estos modelos . Sin embargo, ahora otras terapias utilizan los elementos básico del asesoramiento psicológico centrado en el cliente (Roth & Fonagy, 1996) existiendo diferencias en la forma en que lo hacen (Kahn, 1985; Rogers, 1986). Así el counselling se ha convertido en un término genérico utilizado para describir una amplia gama de intervenciones realizadas por asesores (counsellors) que por lo general trabajan en atención primaria. Estos enfoques pueden incluir elementos psicodinámicos, sistémicos o cognitivo-conductuales (Bower et al., 2003).

## 21.7.- Terapia psicodinámica

Las intervenciones psicodinámicas son intervenciones psicológicas, derivadas de un modelo psicodinámico/psicoanalítico donde el terapeuta y el paciente exploran y profundizan en los conflictos y en la forma en que están representados en las situaciones actuales y en las relaciones incluyendo la relación terapéutica (por ejemplo, transferencia y contratransferencia). Los pacientes tienen la oportunidad de explorar los sentimientos y los conflictos conscientes e inconscientes, que tienen su origen en el pasado, con un enfoque técnico en la interpretación y de trabajo a través de los conflictos. (NICE, 2010).

Al igual que otras escuelas de terapias psicológicas en la actualidad hay muchas variaciones del modelo original con algunos enfoques centrados en la dinámica del impulso (compulsión) (por

ejemplo, agresión), mientras que otros se centran en las relaciones (Greenberg & Mitchell, 1983). Otras formas de este tipo de terapia se han visto influidas por la teoría del apego (Holmes, 2001). Los ensayos clínicos de la psicoterapia psicodinámica se han centrado en las terapias psicológicas breves (10 a 20 semanas) por lo general en comparación con los antidepresivos o TCC. La NICE (2010) se centra en esta versión breve de la terapia psicodinámica, a menudo denominada psicoterapia breve.

## 21.8.- Terapia racional emotiva conductual (TREC)

La terapia Racional Emotiva Conductual (TREC) es una forma de terapia cognitivo conductual desarrollada por Albert Ellis en la década de los años 1950 y 1960 (Ellis, 1962). La TREC está focalizada en el presente, es de una duración relativamente breve y en general se realiza individualmente. Descubre y aborda las relaciones entre los pensamientos, los sentimientos y la conducta. El énfasis se pone en abordar los pensamientos que sustentan los problemas emocionales y conductuales.

Los pacientes aprenden a examinar y a cuestionar sus pensamientos inútiles.

## 21.9.- De las evidencias a las recomendaciones

En general, la evidencia indica que las intervenciones psicosociales tienen un efecto beneficioso en el tratamiento de las personas con depresión y que no tienen un mayor riesgo de abandonos, en comparación con los antidepresivos.

Sin embargo, la evidencia sugiere que hay diferencias en la eficacia entre las distintas intervenciones psicológicas revisadas en la guía NICE (2010).

### 21.9.1.- Terapias cognitivo conductuales (TCC)

Las terapias conductuales cognitivas tienen la mayor base de la evidencia (46 estudios). Dentro de este grupo de estudios el conjunto más grande de datos es el que compara la TCC individual con la medicación antidepresiva y que muestra una amplia equivalencia de efecto en toda la gama de severidad. Los datos de eficacia clínica también apuntan claramente a una clara ventaja del tratamiento combinado frente a los antidepresivos solos. Esto es apoyado por los resultados del modelo de economía de la salud que sugiere que el tratamiento combinado es rentable (coste/eficacia) no sólo para la depresión mayor grave, sino también para la depresión mayor moderada y, como consecuencia, se han cambiado las recomendaciones de la guía. El resultado

del modelo no respalda la adopción simple del tratamiento combinado como la primera opción, sino como potencialmente la opción más rentable (coste/eficacia) debido a su mayor beneficio a pesar de su mayor costo. El GDG consideró que deberían estar disponibles una serie de opciones para el tratamiento de los pacientes con depresión moderada (incluyendo antidepresivos solos y TCC sola) [TCC sola frente al mejor tratamiento combinado que los antidepresivos solos].

**Para la TCC grupal** se examinaron un conjunto más limitado de datos (en el sentido de que la evidencia se refiere principalmente a la depresión mayor leve). Se demostró un claro beneficio para la TCC grupal (basado en el modelo Coping with Depression -Afrontamiento de la Depresión-) con evidencia de beneficios post-tratamiento y en el seguimiento frente al control de la lista de espera. No hubo una clara evidencia de la eficacia de otros modelos de TCC grupal.

Dada la naturaleza recurrente y de remisiones de la depresión, la GDG observó detenidamente la evidencia de recidiva. La evidencia más importante provino de dos fuentes: los estudios que compararon la TCC con antidepresivos que mostraron una reducción de recaída para la TCC en el seguimiento de ensayos individuales y los datos de intervenciones psicológicas diseñadas específicamente para reducir las recaídas. Proporcionar TCC individual es, pues, una opción cuando existen preocupaciones sobre el riesgo de recaída (una preocupación casi siempre presente en las personas que han tenido más de dos episodios de depresión) y se debería considerar junto a la evidencia revisada en el capítulo 8 sobre la prevención de recaídas y las intervenciones farmacológicas. De los tratamientos diseñados específicamente para reducir la recaída, la terapia cognitiva grupal basado en mindfulness “atención plena” tiene la mayor base con evidencia de que es probable que sea eficaz en las personas que han sufrido 3 ó más episodios depresivos. (NICE, 2010).

### **21.9.2.- Activación conductual**

Se ha producido un renovado interés en la activación conductual como tratamiento para la depresión y una serie de nuevos estudios se identificaron en la revisión de la guía NICE.

En la revisión sistemática de la economía de la salud, no hay evidencia directa de la rentabilidad de la activación conductual como una intervención de alta o baja intensidad, aunque cabe señalar que la duración y la frecuencia de la activación conductual de alta intensidad son idénticas a la TCC de alta intensidad. Tampoco fue posible evaluar la relación coste-eficacia de la activación conductual en un modelo económico, debido a la limitada evidencia clínica disponible. Sin embargo, considerando la aparición de nuevas evidencias que incluyen datos sobre las comparaciones con placebo, los antidepresivos, TCC y la atención habitual, todos fueron positivos para la activación conductual (es decir que no había evidencia de la superioridad de estas otras intervenciones). También tuvieron en cuenta la evidencia (de las pruebas) de la eficacia de la

activación conductual en las intervenciones de baja intensidad. El GDG decidió que, aunque la evidencia no fue lo suficientemente robusta para proponer la activación conductual como una opción alternativa de tratamiento frente a la TCC o TIP, se podría considerar como una opción. El GDG no obstante decidió que los profesionales sanitarios deberían ser conscientes de que la base de la evidencia es más limitada para la activación conductual en comparación con la TCC y también con la TIP y la terapia de pareja (ver a continuación). (NICE, 2010)

### **21.9.3.- La terapia de resolución de problemas**

La terapia de resolución de problemas fue recomendada como una intervención individual en la guía anterior. No se han identificados nuevos estudios quedando un conjunto limitado de datos basados sólo en dos estudios con gran parte de la evidencia de la efectividad dependiendo de uno solo (Mynors-Wallis, 1995). A la luz de la mejora de la evidencia para una serie de intervenciones de baja intensidad que ha surgido desde la última guía, el GDG decidió no recomendar la terapia de resolución de problemas como una intervención individual en esta guía. Sin embargo, se espera que siga siendo uno de los componentes de las intervenciones de baja intensidad que se ofertan para el tratamiento de la depresión (Richards & Whyte, 2008; Reach Out [IAPT, 2008]). En la literatura sobre economía de la salud, se encontró un estudio que sugiere que la terapia de resolución realizada por las enfermeras comunitarias de salud mental no era rentable (coste /eficacia) en comparación con la atención habitual del MG en pacientes con nuevos episodios de ansiedad, depresión y dificultades de la vida (Kendrick et al., 2006).

### **21.9.4.- Terapia de pareja**

En la revisión de la guía NICE (2010) se incorporaron una serie de estudios adicionales y se excluyó uno de la guía anterior. La base de la evidencia para la terapia de pareja es relativamente modesta, con sólo 6 estudios, pero con la indicación de un efecto beneficioso en parejas (en particular las que han adoptado un enfoque conductual para el tratamiento) con depresión en comparación con el control de la lista de espera. Se vieron resultados similares al comparar la terapia de pareja con la TCC individual y la TIP (aunque la evidencia en comparación con la TIP es mas incierta). Como resultado del aumento de evidencia identificada en la guía NICE (2010) se recomienda la terapia de pareja (basada en un modelo conductual), pero el GDG no consideró apropiado ofertarlo como alternativa directa a la TCC o a la TIP, sino más bien decidieron que debería enfocarse a pacientes con relaciones estables donde la relación puede desempeñar un papel en el desarrollo, el mantenimiento o la resolución del trastorno depresivo ya que estos problemas son típicos de los pacientes que entraron en los ensayos revisados en la guía NICE. Sólo se identificó un estudio en la literatura económica de la salud que sugiere que la terapia de pareja puede ser un tratamiento rentable en comparación con los antidepresivos para los pacientes

con trastorno depresivo mayor (Leff et al., 2000), pero este estudio fue excluido del análisis de la evidencia clínica a causa de su alto índice de pérdidas muestrales

#### **21.9.5.- Terapia interpersonal (TIP)**

La revisión de la evidencia para la efectividad de la terapia interpersonal en la guía NICE (2010) confirmó lo identificado en la anterior guía NICE: que la TIP es un tratamiento efectivo para la depresión. El conjunto de datos no es tan grande, ni la evidencia es tan fuerte así como la gama de aplicaciones de la TIP no es tan variada como en la TCC (por ejemplo, la evidencia en grupo o individual basados en enfoques para la prevención de la recaídas). Tampoco hubo una buena evidencia económica para la eficacia de la TIP (no fue posible evaluar la relación coste-eficacia de la TIP en un modelo económico debido a la limitada evidencia clínica disponible)

Por lo tanto, el GDG no elaboró recomendaciones tan amplias como para la TCC (por ejemplo, el uso de la combinación de TCC y los fármacos antidepresivos como tratamiento inicial para la depresión mayor grave), pero para muchos pacientes con depresión mayor moderada la TIP es una alternativa adecuada a la TCC.

#### **21.9.6.- Counselling (Asesoramiento psicológico)**

La evidencia identificada para el asesoramiento psicológico en la guía NICE anterior era pequeña (sólo tres estudios - uno de los cuales Ward et al 2000 no cumplía los criterios de inclusión actuales). De los nuevos estudios identificados uno solo proporciona datos relevantes sobre una comparación importante sobre la eficacia del counselling (Watson et al., 2003), uno no cumplía los criterios de inclusión y otros dos estudios compararon las diferentes formas de counselling (Golsman et al., 2006; Greenberg et al., 1998).

La eficacia del counselling es inconsistente, según se desprende de un estudio con resultados más pobres en relación con la atención habitual (Simpson et al., 2003) y uno en contra de los antidepresivos (Bedi2000) pero no hay diferencias identificables en las dos comparaciones con la TCC (Ward et al., 2000; Watson et al., 2003). Dos estudios identificados en la literatura económica de la salud sugieren que no existe ninguna ventaja en términos de coste-eficacia, del counselling en comparación con la atención habitual del MG o con el tratamiento con antidepresivos en adultos con depresión (Friedli et al., 2000; Miller et al., 2003). Una revisión de la práctica basada en la evidencia tampoco aportó pruebas claras de un beneficio para el counselling en la depresión. (por ejemplo, Stiles et al., 2008; Marriott & Kellett, 2009). No se encontró evidencia alguna para el counselling en contraste con la TCC y la TIP carecía de datos tanto para el seguimiento a largo plazo como para la prevención de recaídas. La primera guía NICE para la depresión (NICE, 2004a) recomendó el counselling en la depresión leve a moderada, pero a la luz de la evidencia creciente

de una serie de intervenciones de baja intensidad y la TCC grupal para la depresión leve, el GDG decidió no apoyar la misma recomendación para el counselling en esta actualización de la guía. Sin embargo, el GDG pensó que el counselling puede ser considerado para las personas con depresión mayor leve que han rechazado un antidepresivo, TCC, TIP, activación conductual o terapia de pareja conductual, pero consideró que la limitada evidencia debería ser tenida en cuenta por el profesional sanitario. Hubo un considerable debate sobre esta recomendación en que el GDG tuvo en cuenta no sólo la evidencia limitada del asesoramiento psicológico, sino también el aumento de la evidencia para otras intervenciones como la autoayuda dirigida y la TCC grupal. (NICE, 2010).

### **21.9.7.- Terapia psicodinámica breve**

Una serie de nuevos estudios identificaron la psicoterapia psicodinámica breve como un tratamiento para la depresión. El número total de estudios incluidos fueron diez. Los comparadores fueron muy variados lo que limitó considerablemente la cantidad de meta-análisis posibles. Sin embargo, en una revisión de estos estudios no fue posible demostrar una imagen coherente de algún beneficio clínicamente importante de la psicoterapia psicodinámica breve en la depresión. Por ejemplo, las dos comparaciones con antidepresivos revelaron directamente resultados contradictorios (Dekker2008; Salminen2008) y algunos de los mayores efectos se obtuvieron en poblaciones distímicas y poblaciones con depresión menor (síntomas subumbrales) (Maina2005). Dos estudios identificados en la literatura de la economía de la salud no sugirieron ninguna ventaja en términos de coste-eficacia para la psicoterapia psicodinámica breve en comparación con la atención habitual para los pacientes de atención primaria con depresión (Simpson et al., 2003) o los que hacen uso muy frecuente de los servicios psiquiátricos con un número significativo de pacientes con un diagnóstico de depresión (Guthrie et al., 1999). La guía (NICE, 2004) recomendó la psicoterapia psicodinámica para comorbilidades complejas, pero el conjunto de datos actuales tampoco ofrece ninguna evidencia clara sobre la cuestión de la eficacia de la psicoterapia psicodinámica breve para comorbilidades complejas. Como resultado de la limitada evidencia de la psicoterapia psicodinámica breve para la depresión, con o sin comorbilidades complejas, el GDG no se sintió capaz de aprobar la recomendación de la guía 2004, y desarrolló una recomendación más específica. Los resultados del estudio Kool2003 que incluyó un análisis de subgrupos de personas con un trastorno de la personalidad carecía de potencia estadística para comunicar una decisión sobre el uso de la psicoterapia psicodinámica breve con comorbilidades tales como el trastorno de la personalidad. Al igual que con la base de la evidencia para el counselling, la base de la evidencia sobre la psicoterapia psicodinámica breve carece de datos sobre el seguimiento a largo plazo y de la prevención de recaídas. Sin embargo, el GDG consideró que la psicoterapia psicodinámica breve todavía puede ser considerada para las personas con depresión mayor leve a moderada que han rechazado un antidepresivo, TCC, TIP, activación conductual o terapia de pareja

conductual, pero consideró que la limitada evidencia debería ser contrarrestada por la atención del profesional sanitario. Hubo un considerable debate sobre esta recomendación. El GDG, tuvo en cuenta no sólo la limitada evidencia de la psicoterapia psicodinámica breve, sino también la evidencia creciente de otras intervenciones como la terapia de pareja, la TCC y la TIP. (NICE, 2010)

La terapia cognitiva conductual es la base de muchas de las intervenciones psicológicas que se recomiendan para las personas con depresión (CKS, 2010).

## 21.10.- Recomendaciones

### Proporcionando intervenciones eficaces para la depresión

**21.1.**Todas las intervenciones para la depresión tendrían que ser realizadas por profesionales sanitarios que estén entrenados para aplicar la intervención. Las intervenciones psicológicas y psicosociales deberían basarse en un (os) manual(es) correspondiente (s) de tratamiento, que deberían guiar la estructura y la duración de la intervención. Los profesionales sanitarios tendrían que considerar el uso de marcos de competencia desarrollados a partir del manual de tratamiento correspondiente (s) y para todas las intervenciones tendrían que:

- -Recibir supervisión de alta calidad periódicamente
- -Utilizar habitualmente medidas de resultado y garantizar que la persona con depresión esté involucrada en la revisión de la eficacia del tratamiento
- -Participar en la supervisión y en la evaluación del cumplimiento y en la competencia del profesional sanitario, por ejemplo, mediante el uso de cintas de vídeo y audio y la auditoría externa y control en su caso. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.2.** Considere para las personas con depresión menor persistente y depresión leve a moderada, la terapia grupal cognitivo conductual para aquellos que declinan las intervenciones de baja intensidad. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.3.** La terapia grupal cognitivo conductual para las personas con depresión menor persistente y con depresión de leve a moderada **DEBERÍA**:

- -Constar de 10 a 12 sesiones de 8 a 10 participantes
- -Normalmente se realiza en un plazo de 12 a 16 semanas, incluyendo el seguimiento
- -Basarse en un modelo estructurado
- -Ser realizada por dos profesionales entrenados y competentes. (**RECOMENDACIÓN FUERTE**)

## Opciones de tratamiento

**21.4.** Para las personas con depresión menor persistente o aquellos con depresión leve a moderada que no se han beneficiado de intervenciones psicosociales de baja intensidad, valore conjuntamente con la persona los beneficios relativos de diferentes intervenciones y proporcione:

- Un antidepresivo (normalmente un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o
- una intervención de alta intensidad, normalmente una de las siguientes opciones:
- Terapia cognitivo conductual (TCC)
- Terapia interpersonal (TIP)
- Terapia de activación comportamental (pero indicando que la evidencia es menos consistente que para la TCC o para la TIP)
- Terapia de pareja, para personas que tiene una pareja estable y donde la relación puede contribuir al desarrollo o mantenimiento de la depresión o en casos en que la participación de la pareja se considera que es potencialmente beneficioso para el tratamiento. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.5.** Para las personas con depresión moderada a grave, proporcionar una combinación de medicación antidepresiva y una intervención psicológica de alta intensidad (TCC o TIP). (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.6.** La elección de la intervención tendría que estar influenciada por la:

- Duración del episodio de depresión y la trayectoria de los síntomas.
- Curso de episodios previos y respuesta al tratamiento.
- Probabilidad de adherencia al tratamiento y potencial de efectos adversos.
- Preferencias y prioridades de la persona sobre el tratamiento. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.7.** Para las personas con depresión que rechazan tomar antidepresivos, TCC, TIP, TAC o terapia de pareja o expresan una preferencia por una intervención alternativa o bien ha habido una respuesta inadecuada a intervenciones anteriores, considere:

- Counselling (aconsejamiento psicológico) para personas con depresión menor persistente o depresión leve a moderada
- Psicoterapia psicodinámica breve para personas con depresión leve a moderada
- Hable con la persona de la incertidumbre de la efectividad del counselling (aconsejamiento psicológico) y la psicoterapia psicodinámica breve en el tratamiento de la depresión. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.8.** Para todas las intervenciones psicológicas de alta intensidad, la duración del tratamiento tendría que estar normalmente dentro de los límites de esta guía. Dado que el objetivo del tratamiento es lograr la remisión o mejoría significativa, la duración del tratamiento puede:

- Reducirse si se ha logrado la remisión
- Continuar si se está avanzando, y hay acuerdo entre el médico y la persona con depresión que las futuras sesiones serían beneficiosas (por ejemplo, si hay un trastorno de la personalidad comórbido o factores psicosociales significativos que afectan a la capacidad de la persona de beneficiarse del tratamiento). (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.9.** Para todas las personas con depresión que reciben TCC individual, la duración del tratamiento tendría que durar entre 16 a 20 sesiones de 3 a 4 meses. Considere también ofrecer:

- Para las personas con depresión moderada y grave dos sesiones por semana durante las primeras 2 a 3 semanas de tratamiento
- Para todas las personas con depresión las sesiones de seguimiento consistirán generalmente en tres a cuatro sesiones a lo largo de los siguientes 3 a 6 meses. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.10** Para todas las personas con depresión que reciben TIP la duración del tratamiento normalmente tendría que durar de 16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses. Para las perso-

nas con depresión grave, considere también proporcionar dos sesiones por semana durante las primeras 2 a 3 semanas de tratamiento. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.11.** Para las personas con depresión que reciben terapia activadora comportamental, la duración del tratamiento tendría que durar de 16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses. También considerar proporcionar:

- Dos sesiones a la semana durante las tres o cuatro primeras semanas de tratamiento en personas con depresión moderada a grave
- Para todas las personas con depresión las sesiones de seguimiento consistirán generalmente en tres a cuatro sesiones a lo largo de los siguientes 3 a 6 meses. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.12.** La terapia de pareja conductual para la depresión debería basarse normalmente en principios del comportamiento y una duración adecuada de la terapia tendría que durar de 15 a 20 sesiones durante 5 a 6 meses. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

#### **Counselling (asesoramiento psicológico)**

**21.13.** Para todas las personas con depresión menor persistente o depresión leve a moderada que recibe counselling (aconsejamiento psicológico), la duración del tratamiento tendría que durar o de seis a diez sesiones de 8 a 12 semanas. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

#### **Psicoterapia psicodinámica breve**

**21.14.** Para todas las personas con depresión leve a moderada que reciben psicoterapia psicodinámica breve, la duración del tratamiento tendría que durar de 16 a 20 sesiones en 4 a 6 meses. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.15.** Para una persona cuya depresión no ha respondido a intervenciones farmacológicas o psicológicas, considerar combinar medicación antidepresiva con TCC. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.16.** Las personas con depresión que se considera que tienen alto riesgo de recaída (incluyendo aquellos que han recaído a pesar del tratamiento antidepresivo o aquellos que no pueden o deciden no continuar con el tratamiento farmacológico) o que tienen síntomas residuales, se les **DEBERÍA** ofrecer las siguientes intervenciones psicológicas:

- TCC individual para las personas que han recaído a pesar de la medicación anti-depresiva y para las personas con una importante historia de depresión y síntomas residuales a pesar del tratamiento
- Mindfulness basada en la TCC para las personas que actualmente están bien, pero han experimentado tres o más episodios previos de depresión. (**RECOMENDACIÓN FUERTE**)

#### **Intervenciones psicológicas para la prevención de recaídas**

**21.17.** Para todas las personas con depresión que están recibiendo TCC individual para la prevención de recaídas, la duración del tratamiento tendría que estar dentro del rango de 16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses. Si la duración del tratamiento necesita ampliarse para conseguir la remisión tendría que:

- Consistir en dos sesiones por semana durante las dos o tres primeras semanas de tratamiento
- Incluir sesiones adicionales de seguimiento que generalmente consistirán en cuatro a seis sesiones durante los siguientes seis meses. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**21.18.** El mindfulness basado en la terapia cognitiva **DEBERÍA** normalmente ser proporcionada en grupos de 8 a 15 participantes y consistir en dos horas de encuentro semanal durante 8 semanas y cuatro sesiones de seguimiento a los 12 meses después del final del tratamiento. (**RECOMENDACIÓN FUERTE**)

Definición de las intervenciones psicológicas de alta intensidad		
Tratamiento psicológico	Definición	Intensidad y duración
<b>Terapia Cognitiva Conductual (TCC)</b>	Un tratamiento psicológico basado en la idea de que la forma en que nos sentimos está afectada por nuestros pensamientos (ó “cogniciones”) y creencias y por cómo nos comportamos. La TCC estimula a las personas a dedicarse a actividades y apuntar sus pensamientos y problemas. Esto les ayuda a desarrollar su capacidad para identificar y contrarrestar los pensamientos negativos y reevaluar sus percepciones, creencias o razonar acerca de sus síntomas.	<p><b>Grupal:</b> 10 a 12 sesiones de 8 a 10 participantes en un plazo de 12 a 16 semanas, incluyendo el seguimiento.</p> <p><b>Individual:</b> 16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses. Consideré también ofrecer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Para las personas con depresión mayor moderada y grave dos sesiones por semana durante las primeras 2 a 3 semanas de tratamiento.</li> <li>- Para todas las personas con depresión las sesiones de seguimiento consistirán generalmente en tres a cuatro sesiones a lo largo de los siguientes 3 a 6 meses</li> </ul>
<b>Terapia de activación conductual (TAC)</b>	Una intervención psicológica estructurada, discreta, de tiempo limitado que se deriva del modelo de comportamiento de los trastornos afectivos en el que el terapeuta y el paciente trabajan en colaboración para identificar los efectos de los comportamientos en los síntomas, sentimientos y / o áreas problemáticas. Tratan de reducir los síntomas y conductas problemáticas a través de tareas de conducta relacionados con la reducción de la evasión, exposición gradual, programación de actividades, la activación del comportamiento y el aumento de conductas positivas.	<p>16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses. También considere proporcionar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-dos sesiones a la semana durante las tres o cuatro primeras semanas de tratamiento en personas con depresión mayor moderada a grave.</li> <li>- Para todas las personas con depresión las sesiones de seguimiento consistirán generalmente en tres a cuatro sesiones a lo largo de los siguientes 3 a 6 meses</li> </ul>

<b>Terapia de resolución de problemas (TRP)</b>	Un tratamiento psicológico breve que ofrece un apoyo directo y práctico. La persona con depresión trabaja con el terapeuta para identificar y aislar las áreas claves de los problemas que pueden estar contribuyendo a la depresión, para luego descomponerlo en tareas específicas y controlables, desarrollar estrategias de afrontamiento y resolver los problemas particulares.	
<b>Terapia de pareja (TP)</b>	<p>Limitada en el tiempo. Intervenciones psicológicas derivadas de un modelo del proceso interactivo en las relaciones.</p> <p>Dónde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) Las intervenciones están dirigidas a ayudar a los participantes a comprender los efectos de las interacciones del uno con el otro, como factores en el desarrollo o mantenimiento de los síntomas y problemas.</li> <li>(2) El objetivo es modificar la naturaleza de las interacciones para que desarrolleen unas relaciones de apoyo mutuo y menos conflictivas.</li> </ul>	15 a 20 sesiones durante 5 a 6 meses
<b>Terapia Inter-Personal (TIP)</b>	Una terapia psicológica a largo plazo diseñada específicamente para ayudar a las personas con depresión a identificar y a abordar los problemas actuales en su relación con familiares, amigos, compañeros y otras personas.	16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses. Para las personas con depresión mayor grave, considere también proporcionar dos sesiones por semana durante las primeras 2 a 3 semanas de tratamiento
<b>Asesoramiento (Counseling)</b>	Una terapia psicológica breve que permite a las personas explorar sus síntomas y problemas con un entrenamiento individual. Los asesores no darán habitualmente consejo ó tratamiento, pero ofrecerán apoyo y guía a las personas para ayudarse a sí mismos.	6-10 sesiones durante 8 a 12 semanas.
<b>Terapia racional emotiva conductual (TREC)</b>	<p>La TREC está focalizada en el presente. Es de una duración relativamente breve y en general se realiza individualmente. Descubre y aborda las relaciones entre los pensamientos, los sentimientos y la conducta. Se pone un énfasis en los pensamientos que sustentan los problemas emocionales y conductuales.</p> <p>Los pacientes aprenden a examinar y a cuestionar sus pensamientos inútiles.</p>	

<b>Terapia psicodinámica (TPD)</b>	<p>Intervención psicológica que se deriva de un modelo psicoanalítico en el que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) El terapeuta y el paciente exploran y profundizan en los conflictos y cómo se representan en las situaciones y relaciones actuales, que incluyen la relación terapéutica (transferencia y contratransferencia)</li> <li>(2) A los pacientes se les da la oportunidad de explorar sus sentimientos y los conflictos conscientes e inconscientes originados en el pasado, centrándose en la técnica de interpretación y trabajar a través de ellos.</li> <li>(3) La terapia no es directiva y a los pacientes no se les enseñan habilidades específicas.</li> </ul>	16 a 20 sesiones en 4 a 6 meses.
------------------------------------	---	----------------------------------

**Tabla 8 Definición de los tratamientos psicológicos para la depresión útiles en atención primaria. CKS (2010)**

## 22.- ¿QUÉ ANTIDEPRESIVOS DEBO UTILIZAR DE PRIMERA ELECCIÓN?

### 22.1.- Introducción

La guía NICE (2010) mantiene la conclusión general de la guía anterior (2004-2007) de que hay poca diferencia entre los diferentes antidepresivos en lo que se refiere a su eficacia.

La eficacia relativa y tolerabilidad de los ISRS e IRSN ha sido objeto de varios meta-análisis (por ejemplo, Cipriani et al., 2008; Gartlehner et al., 2008). Se ha publicado recientemente un meta-análisis que utiliza métodos directos e indirectos para clasificar a 12 nuevos antidepresivos con respecto a la eficacia relativa y tolerabilidad y esto se analiza con más detalle en la sección 10.10 del presente capítulo (Cipriani et al., 2009). Estos análisis sugieren que puede haber diferencia en cuanto a la eficacia y tolerabilidad entre los fármacos, pero dado el pequeño tamaño del efecto y algunas incertidumbres metodológicas, la conclusión del GDG la guía NICE (2010) es que hay bastantes dudas acerca de la importancia clínica de dichas diferencias y que por lo tanto no estaba justificada la elaboración de recomendaciones para fármacos específicos. Sin embargo sí destacan las diferencias en la tolerabilidad y la seguridad entre los diferentes antidepresivos.

En lo que se refiere concretamente a la venlafaxina, aunque existen nuevos datos disponibles de ECAs así como varios metaanálisis (por ejemplo, Nemeroff et al., 2008; Weinmann et al., 2008) y revisiones sistemáticas (Gartlehner et al., 2008) éstos no cambian la conclusión, ya que si hay una ventaja de la eficacia de la venlafaxina frente a otros antidepresivos ésta es pequeña y es poco probable que sea de importancia clínica. (NICE, 2010).

Existen algunos estudios de buena calidad que demostraron que había una diferencia estadísticamente significativa de la mirtazapina en cuanto a un comienzo de acción más rápido que el de citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina (Leinonen et al., 1999; Hong CJ et al., 2003; Versiani et al., 2005; Wheatley et al., 1998; Behnke et al., 2003; Benkert et al., 2000; Schatzberg et al., 2002; Szegedi et al., 2003). Sin embargo, después de 4 semanas, la mayoría de las tasas de respuesta fueron similares (Guelfi JD et al., 2001).

En consecuencia con lo anterior, para el tratamiento farmacológico de pacientes adultos que presentan una depresión mayor, se recomienda seleccionar un antidepresivo de segunda generación (ACP, 2008) y entre éstos los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los fármacos de primera elección (NICE, 2010).

Ahora bien, aunque los ISRS son el tratamiento de primera elección, en la actualidad, la evidencia disponible no permite establecer recomendaciones sobre qué antidepresivo es superior a otro, ya

que no se han encontrado entre los ISRS diferencias significativas en cuanto a su eficacia para el tratamiento de la depresión mayor (Aberg-Wistedt et al., 2000; Beasley CM et al., 1991b; Bielski RJ et al., 2004; Boyer P et al., 1998; Burke WJ et al., 2002; Devanand DP et al., 2005; Finkel SI et al., 1999; Guelfi JD et al., 2001; McPartlin G et al., 1998; Nemeroff CB et al., 2007; Ravindran AV et al., 2000; Sechter D et al., 1999; Sir A et al., 2005; Vanelle JM et al., 1997; Versiani M et al., 2005; Weihs KL et al., 2000; Wheatley DP et al., 1998).

Es por lo que para la selección de un fármaco específico se debería tener en cuenta:

- El perfil de efectos adversos,
- El coste y
- Las preferencias del paciente dirigidas al cumplimiento de los objetivos clínicos y la adherencia a una dosis terapéutica (ACP, 2008; ICSI, 2010).

## 22.2.- Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS)

### 22.2.1.- Introducción

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) inhiben la recaptación de la serotonina en la neurona presináptica aumentando así la neurotransmisión. A pesar de que inhiben la recaptación de serotonina de forma "selectiva", no lo hacen de forma única. Algunos de los fármacos de esta clase también inhiben la recaptación de la noradrenalina y / o dopamina en menor medida.

Tienen asociados menos efectos secundarios anticolinérgicos y tienen menos probabilidades de causar hipotensión postural o sedación. El ajuste de dosis no es necesario hacerlo de manera rutinaria y de este modo es menos probable que se prescriban dosis subterapéuticas en estos fármacos. También son menos cardiotóxicos y mucho más seguros en sobredosis que los ADT o IMAO. Estas ventajas han llevado a su uso generalizado como los antidepresivos mejor tolerados para uso de primera elección.

#### Citalopram

Hasta la introducción del escitalopram, el citalopram era de los ISRS el más selectivo en la recaptación de la serotonina. Está disponible como preparación genérica.

### **Escitalopram**

El Escitalopram es una mezcla racémica de s-citalopram y r-citalopram. Con respecto a la potencia de ISRS, el escitalopram (s-citalopram) es 100 veces más potente que r-citalopram. Así, la observación de que 10 mg de escitalopram son tan eficaces como 20 mg de citalopram confirma que escitalopram es el responsable de la mayor o quizás de toda la eficacia antidepresiva del citalopram (Waugh & Goa, 2003). Se ha sugerido que r-citalopram contribuye sólo a los efectos secundarios, con lo cual si se utiliza solamente el isómero activo, la eficacia se mantendrá y se reducirán los efectos secundarios. Otros mecanismos se han atribuido a r-citalopram lo que puede explicar algunas de las diferencias en la eficacia observada entre escitalopram y citalopram (Mork et al., 2003), aunque estos no están firmemente establecidos.

### **Fluoxetina**

Tiene una vida media larga, con lo que puede causar algunos problemas con los períodos de lavado cuando se cambia a otro antidepresivo, pero tiene la ventaja de causar menos síntomas de discontinuación. Está disponible como una preparación genérica.

### **Fluvoxamina**

Fluvoxamina fue el primero de los ISRS disponible para ser comercializado en el Reino Unido. Esta asociado con una mayor incidencia de náuseas que los otros ISRS y es por lo que no se prescribe tanto.

### **Paroxetina.**

Paroxetina se asocia con una mayor incidencia de la sudoración, sedación y disfunción sexual que otros ISRS y más problemas al retirarla (Anderson & Edwards, 2001; véase también el área 31 sobre síntomas de discontinuación de los antidepresivos). Está disponible como una preparación genérica.

### **Sertralina**

Sertralina es un ISRS bastante bien tolerado. Es más probable que la efectividad mejore con el aumento de la dosis, en comparación con los otros ISRS (Gregor et al., 1994).

### **Paroxetina**

La Paroxetina esta relacionada con una mayor incidencia de síntomas de discontinuación y ésta junto con la Fluoxetina y la Fluvoxamina están asociadas con una mayor propensión a interacciones medicamentosas que los otros ISRS (NICE, 2010)

## **22.2.2.- Estudios considerados para la revisión**

El GDG utilizó una revisión existente (Geddes et al., 2002) como base para la revisión de este grupo de antidepresivos. Dado que el estudio no incluyó el escitalopram (no logró su licencia en el Reino Unido hasta finales de 2001), llevaron a cabo una revisión independiente de este fármaco. Las dos revisiones se presentan por separado. (NICE, 2010).

- **Revisión de los ISRS, aparte de escitalopram. Mirar anexo 1 para más información.** (NICE, 2010).
- **La evidencia de los ISRS excepto escitalopram. Mirar anexo 1 para más información.** (NICE, 2010).
- **Resumen clínico**

Los ISRS son fármacos relativamente bien tolerados con idéntica eficacia en comparación con los antidepresivos alternativos. Pueden tener una ventaja para las personas con intenciones suicidas, debido a su seguridad en caso de sobredosis (NICE, 2010).

## **22.2.3.- Revisión del escitalopram**

- **Escitalopram versus placebo. Ver anexo 1.** (NICE, 2010).
- **Escitalopram versus todos los otros antidepresivos. Ver anexo 1 para más información.** (NICE, 2010).
- **Escitalopram en comparación con los ISRS Ver anexo 1 para más información** (NICE, 2010).
- **Escitalopram versus antidepresivos no ISRS, Ver anexo 1 para más información** (NICE, 2010).
- **Resumen clínico para escitalopram**

El escitalopram es superior al placebo en el tratamiento de la depresión. Hay alguna evidencia de que la dosis de 20 mg puede ser más eficaz que la de 10 mg, pero a expensas de mayores efectos secundarios. El escitalopram es más eficaz que el citalopram, aunque el tamaño del efecto es pequeño. Es al menos tan eficaz como otros y marginalmente mejor tolerado salvo comparado con

la sertralina. El Escitalopram fue más eficaz que otros antidepresivos, con diferencias estadísticamente significativas en comparación con los ISRS (aunque los tamaños del efecto son pequeños y es poco probable que sean clínicamente importantes), pero no frente a otros antidepresivos (duloxetina, venlafaxina y bupropión). Los tamaños del efecto en comparación con el citalopram fueron mayores, aunque estos eran aún relativamente pequeños. Esta diferencia ocurrió especialmente en el caso de escitalopram en dosis de 20mg. También fue un poco más aceptable y tolerable, salvo en comparación con la sertralina. Sin embargo, las diferencias fueron nuevamente pequeñas y es poco probable que sean clínicamente importantes.

Varias comparaciones más detalladas fueron examinadas por el GDG, además de las presentadas anteriormente, que contribuyeron a la interpretación de los datos. Éstas se pueden encontrar en el apéndice 19c de la NICE 2010 ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) (Esc 05 a Esc. 11).

En general, la calidad de la evidencia fue rebajada debido a la heterogeneidad entre los ensayos.

### 22.3.- Meta-Análisis en red de los nuevos antidepresivos

La revisión de Cipriani et al. (2009), se publicó al final del proceso de desarrollo de la guía NICE 2010 y fue examinada por el GDG, habida cuenta de su método y de la importancia potencial. Es un meta-análisis en red que analizó los datos comparativos de los ECA de 12 antidepresivos utilizando métodos directos e indirectos que proporciona una forma válida de comparación de los fármacos individuales, teniendo en cuenta los resultados frente a otros fármacos en la "red", así como poder comparar los fármacos en ausencia de evidencia de uno frente a otro. Los autores demostraron que cuatro fármacos dieron buenos resultados en términos de eficacia y tolerabilidad: sertralina, escitalopram, mirtazapina y venlafaxina en comparación con los antidepresivos que se revisaron (bupropión, citalopram, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, minalcipran, paroxetina y reboxetina). Informaron de que mirtazapina, escitalopram, venlafaxina y sertralina fueron significativamente más eficaces que duloxetina ([OR] 1,39, 1,33, 1,30 y 1,27, respectivamente), fluoxetina ([OR] 1,37; 1,32, 1,28 y 1,25, respectivamente), fluvoxamina ([OR] 1,41, 1,35, 1,30, y 1,27, respectivamente), paroxetina ([OR] 1,35; 1,30, 1,27 y 1,22, respectivamente), y reboxetina ([OR] 2,03, 1,95, 1,89, y 1,85, respectivamente). La Reboxetina fue significativamente menos eficaz que todos los antidepresivos ensayados. El Escitalopram y la sertralina mostraron el mejor perfil de aceptación, dando lugar a interrupciones significativamente menores que duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina, y venlafaxina. Llegaron a la conclusión de que «existen diferencias clínicamente importantes entre los antidepresivos comúnmente prescritos tanto en relación a su eficacia como en su aceptabilidad, a favor del escitalopram y la sertralina. La Sertralina puede ser la mejor opción cuando se inicia un tratamiento para la depresión mayor moderada a grave en

adultos mayores, porque tiene el equilibrio más favorable entre los beneficios, la aceptabilidad y el costo de adquisición. No tuvieron en cuenta otros factores potencialmente importantes, tales como la evidencia de los efectos secundarios, los efectos tóxicos, los síntomas de discontinuación y el funcionamiento social (Cipriani et al., 2009).

El análisis se basó en datos de eficacia (tasas de respuesta) y abandonos a partir de datos de 117 ensayos (alrededor de 26.000 participantes). Hay algunos aspectos metodológicos del estudio que es importante considerar. En primer lugar, el análisis se limita a las tasas de respuesta, algunos de ellos calculados a posteriori. Esta medida de resultado puede proporcionar una determinación menos conservadora del efecto que las otras medidas de uso habitual (la remisión y los datos continuos). Segundo, no está claro hasta qué grado el índice diferencial de las tasas de abandono puede haber influido en la eficacia relativa, por ejemplo con fármacos como reboxetina y escitalopram, ya que el método de análisis puede favorecer al fármaco con menos abandonos. En tercer lugar, el tamaño del efecto de la eficacia cuando se mide en términos absolutos, en lugar de relativos, es pequeño. En cuarto lugar, el abandono total no puede ser una forma precisa de evaluar la tolerabilidad y por lo general sólo la mitad de los abandonos se atribuyen a los efectos secundarios. Esto añade incertidumbre al análisis. En quinto lugar, al margen de esta incertidumbre, el tamaño del efecto de la tolerancia es pequeño cuando se traduce desde un odds-ratio a un riesgo absoluto. Por ejemplo, es alrededor de un 2,7% para fluoxetina y sertralina, suponiendo una tasa de abandono del 28% en tratamiento con fluoxetina en el cuadro 3 (NND 37). De nuevo el intervalo de confianza abarca valores mucho más altos. Por último, el análisis encontró que la probabilidad acumulada de estar entre los cuatro mejores tratamientos fue ligeramente menor para aquellos fármacos en ensayos que fueron patrocinados por el laboratorio que los comercializaba. (NICE, 2010).

## 22.4.- De las evidencias a las recomendaciones

La revisión actualizada del escitalopram mostró una pequeña ventaja sobre otros antidepresivos pero el GDG de la guía NICE (2010) no consideró que fuera de importancia clínica frente a otros antidepresivos. Sin embargo, la evidencia económica sobre el escitalopram demostró que es más rentable en comparación con otros tres antidepresivos. Los datos económicos tienen limitaciones y esas comparaciones se consideraron insuficientes para hacer una recomendación específica para este tratamiento.

La conclusión general del GDG de la guía NICE (2010) es que los antidepresivos tienen en gran medida una eficacia similar y que la elección dependerá en gran medida del perfil de efectos secundarios, la preferencia del paciente, la experiencia de tratamientos previos, la propensión a

causar síntomas de discontinuación y la seguridad en caso de sobredosis. No encontraron ninguna ventaja para los llamados «de doble acción» como una clase superior a otros fármacos, incluida la consideración por separado de la duloxetina y venlafaxina. Un número creciente de nuevos antidepresivos están disponibles como medicamentos genéricos, y estos medicamentos son generalmente preferidos por razones de costo. El GDG consideró los resultados de la revisión de Cipriani et al. (2009) y desarrolló un modelo económico basado en ella. El GDG concluyó que el análisis es coherente con los resultados de los análisis realizados para la guía NICE (2010) en lo que se refiere a la sugerencia de ciertas diferencias en el grado de eficacia y tolerabilidad entre los antidepresivos individuales. Sin embargo, la magnitud del efecto y la preocupación por errores potenciales significó que los resultados no los consideraran suficientemente robustos como para justificar el recomendar fármacos individuales. Los médicos también deberían considerar el potencial de interacciones farmacológicas cuando se prescribe un antidepresivo a personas que toman medicación concomitante. (NICE, 2010).

## 22.5.- Recomendaciones

**22.1.** Valore conjuntamente con la persona con depresión las opciones del tratamiento antidepresivo, abarcando:

- La elección del antidepresivo incluido las reacciones adversas previstas, los probables efectos secundarios y síntomas de discontinuación y las interacciones potenciales con medicación concomitante o con problemas de salud física
- Su percepción de la eficacia y la tolerabilidad de los antidepresivos que haya tomado anteriormente. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**22.2.** Cuando se prescribe un antidepresivo **DEBERÍA** ser un ISRS en forma genérica, porque los ISRS son igual de eficaces que otros antidepresivos y tienen una relación favorable riesgo-beneficio. También tenga en cuenta lo siguiente:

- Los ISRS están relacionados con un mayor riesgo de hemorragia, especialmente en personas de edad avanzada o en personas que toman otros fármacos que tienen el potencial de dañar la mucosa gastrointestinal o interferir con la coagulación. En particular, prescriba un medicamento gastroprotector en las personas de edad avanzada que están tomando antiinflamatorios no esteroideos [AINE], o aspirina.

- La fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina están relacionadas con una mayor propensión a la interacción con otros medicamentos que otros ISRS.
- La paroxetina está relacionada con una mayor incidencia de síntomas de discontinuación que otros ISRS. (**RECOMENDACIÓN FUERTE**)

## **23. ¿CUÁNDO DEBO REVISAR A UN PACIENTE CON DEPRESIÓN QUE LE HE PRESCRITO MEDICACIÓN ANTIDEPRESIVA Y QUÉ DEBO VALORAR?**

### **23.1.- Predicción temprana de respuesta eventual**

Se ha sugerido que la mejora temprana no persistente en los síntomas depresivos puede ser debida a un efecto placebo. Quitkin et al. (1987), también han comunicado que los antidepresivos tienen un retraso en el inicio de la acción y que necesitan de 2-4 semanas para que comiencen a hacer efecto. Ahora esta afirmación se reconoce como incorrecta y se ha demostrado a partir de datos procedentes de ensayos clínicos que indican que la mejora puede comenzar inmediatamente, con el mayor grado de mejora en la primera semana y la curva empieza a aplanarse posteriormente disminuyendo con el paso del tiempo. La mayoría de los estudios han encontrado que una mejoría temprana en las primeras 2 semanas (20% o más de mejora), es un buen predictor de respuesta al final del estudio (Szegedi et al., 2009; Szegedi et al., 2003; Nierenberg et al., 1995; Nierenberg et al., 2000) y que ésta es poco probable si no hay una mejoría evidente después de cuatro semanas de tratamiento (Posternak & Zimmerman, 2005; Anderson et al., 2008). Esto es coherente con la práctica clínica habitual .

### **23.2.- Retraso en la respuesta y el rol de la frecuencia del seguimiento.**

Posternak and Zimmerman (2005) en un metanálisis de 47 estudios controlados con placebo con un seguimiento de 6 semanas, encontraron que el 35% de la mejora se produjo entre las semanas 0 y 1 y el 25% entre las semanas 1 y 2. Sin embargo, es importante reconocer que aunque la curva del efecto vaya bajando conforme avanza el tiempo, algunas personas obtienen mejoría después de esto y que la evaluación de la literatura está influida por la duración del seguimiento. Por ejemplo, en el estudio STAR \* D (Trivedi et al., 2006) en el que participaron cerca de 2.876 pacientes seguidos durante hasta 12 semanas, el tiempo medio para responder con citalopram (definido al menos por el 50% de reducción en el Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report, QIDS-SR) fue de 5,7 semanas, aproximadamente el 65% de los pacientes respondieron a las 6 semanas, pero algunos pacientes respondían a las 12 semanas y más tarde. Malt et al. (1999), llevaron a cabo un ECA en atención primaria de 372 pacientes asignados al azar a la sertralina, mianserina o placebo; el tratamiento fue durante 24 semanas. La

respuesta se definió como al menos un 50% de mejoría en la puntuación HAMD y por lo menos mucho mejor y no más que levemente enfermo en el CGI (Escala de Impresión Clínica Global). Dependiendo del brazo de tratamiento, el 58-91% de aquellos que respondieron a las 24 semanas lo habían hecho a las 6 semanas y el 79-98% a las 12 semanas. El índice y el grado de mejora también parecen estar influenciados por la frecuencia del seguimiento. Posternak and Zimmerman (2007), en una revisión sistemática de 41 ECA encontraron que la revisión semanal entre las semanas 2<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> condujo a una mayor reducción de la puntuación HAMD, que evaluaciones menos frecuentes guiadas por las modificaciones de la dosis. Esto se comprobó tanto en los tratados con placebo como en los que recibieron tratamiento farmacológico y estimaron que la frecuencia de seguimiento representaba aproximadamente el 40% de la respuesta placebo. Estos estudios hacen hincapié en la importancia de las primeras etapas del tratamiento en la respuesta a los antidepresivos y destacan el papel de la frecuencia del seguimiento.

Entre el 50 y el 60% de los pacientes responderán probablemente dentro de las 12-14 semanas de iniciar tratamiento con un ISRS; alrededor del 35 al 45% es probable que logren una remisión completa en este periodo de tiempo. (Rush et al., 2006b; Gartlehner G et al., 2007) . Casi el 38% de los pacientes no logran una respuesta al tratamiento durante 6 a 12 semanas de tratamiento con antidepresivos de segunda generación y el 54% no alcanzan la remisión, sin que haya diferencias entre los antidepresivos de segunda generación a la hora de lograr la remisión. (ACP, 2008).

### 23.3.- De las evidencias a las recomendaciones

Los estudios sobre antidepresivos que analizan el inicio de la mejoría en relación con la respuesta o la remisión al final del estudio, varían en sus resultados de acuerdo con la metodología utilizada. Se tuvieron en cuenta estudios que evaluaban la respuesta a las 8 semanas, que el GDG de la Guía NICE (2010) consideró que representaban una situación clínica realista, y que utilizan una puntuación menor del 20% en la HAMD para indicar una falta de respuesta, o apenas detectable. Cuando estos pacientes se evaluaron a las 2 semanas, tenían alrededor de un 40% de posibilidades de lograr una respuesta a las 8 semanas, cayendo a un 20% de posibilidades si no habían mejorado a las 4 semanas. La tasa de mejoría después de 6-8 semanas de tratamiento es más lenta, y sólo una minoría de los no respondedores en esta fase pasarán a tener una respuesta adecuada en las próximas 6-18 semanas.

Además, el GDG señaló que hay alguna evidencia de que una mayor frecuencia de evaluación entre las semanas 2<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> se asocia con un mejor resultado. Tomados en conjunto, estos estudios dieron lugar a la recomendación de que si no hay mejora o ésta es apenas detectable a las 2 semanas los pacientes deben ser seguidos semanalmente y se debería considerar un cambio de

tratamiento a las 3-4 semanas. Para los pacientes que están mejorando debería hacerse un seguimiento de su mejoría y si ha habido una respuesta insuficiente a las 6 semanas en ausencia de una trayectoria continua de mejora, se debería valorar cambiar el tratamiento en esta fase (NICE, 2010)

### **23.4.- Tendencias suicidas y los antidepresivos**

Hay evidencia de un pequeño aumento pero significativo de la presencia de pensamientos suicidas en las primeras etapas del tratamiento antidepresivo (Jick et al., 2004). Sin embargo, los últimos datos demuestran que el riesgo de comportamiento suicida clínicamente significativo es más alto en el mes antes de comenzar el tratamiento y disminuye posteriormente (Simon et al., 2006a). Ver área 34 ¿Pueden los antidepresivos aumentar el riesgo de suicidio?

### **23.5.- ¿Cómo debo evaluar a alguien en la revisión?**

En cada revisión se debería continuar con los principios generales de la atención (ver área 15 ) y evaluar la respuesta, la mejoría inicial (que con frecuencia es advertida antes por un familiar que por el paciente) (Gelemborg AJ & Hopkns HS, 2007), la adherencia al tratamiento farmacológico, los efectos secundarios y en particular, estar alerta a la ideación suicida (ver área 7 ¿Cómo evaluar el riesgo de suicidio?). (Beasley et al., 1991a) . Si se considera que existe riesgo de suicidio, consulte el manejo de una persona en riesgo de suicidio (área 7). Asimismo se deberían reevaluar los criterios de derivación a Salud Mental (ver área 14)

También se debería considerar el uso de una escala de medición simple y estandarizada , como el PHQ-9 para controlar la respuesta al tratamiento en los adultos con depresión (Löwe et al., 2004).

En particular en las etapas iniciales del tratamiento con ISRS, se deberían buscar signos de acatisia, ideación suicida, aumento de ansiedad e inquietud importante, (The MacArthur Initiative on Depression and Primary Care, 2007) puesto que esto estaría indicando un empeoramiento de la depresión (U.S. Food and Drug Administration, 2007).

Considere evaluar la frecuencia de contacto teniendo en cuenta las preferencias de la persona, los factores de riesgo de recaída, los trastornos asociados, los cambios desde la última revisión y respuesta a las intervenciones, los síntomas durante los cambios de tratamiento (como agitación, ansiedad y tendencia al suicidio) y la gravedad y frecuencia de los episodios anteriores de depresión.

## 23.6.- Recomendaciones.

**23.1.** Aquellos pacientes que inician tratamiento antidepresivo y en los que se considera que no hay un elevado riesgo de suicidio tendrían que ser vistos habitualmente a las 2 semanas de iniciar tratamiento.

Posteriormente, tendrían que ser vistos regularmente (por ejemplo en intervalos de 2 a 4 semanas) durante los 3 primeros meses y después en intervalos más largos si la respuesta es buena. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**23.2.** Una persona con depresión que comienza el tratamiento con antidepresivos y que se considera que presenta un mayor riesgo de suicidio o es menor de 30 años (debido a la prevalencia potencialmente mayor de pensamientos suicidas en las primeras etapas del tratamiento con antidepresivos para este grupo) normalmente tendría que ser vista a la semana y con frecuencia posteriormente según proceda hasta que el riesgo ya no se considere clínicamente significativo. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**23.3.** Si en una persona con depresión se evalúa que tiene riesgo de suicidio:

- Tenga en cuenta la toxicidad en caso de sobredosis si se le prescribe un antidepresivo o si la persona está tomando otra medicación; en caso necesario, limite la cantidad de fármaco (s) disponible (s)
- Considere aumentar el nivel de apoyo con contactos más frecuentes personales o telefónicos
- Considere la derivación a un especialista de salud mental. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**23.4.** Advierta a la persona con depresión sobre la posibilidad de un aumento de la inquietud, ansiedad y de la ideación suicida en las etapas iniciales del tratamiento; buscando activamente estos síntomas y:

- Asegúrese de que la persona sabe cómo buscar ayuda rápidamente
- Revise el tratamiento de la persona si desarrollara inquietud marcada y/o prolongada. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

## 24.- ¿CUÁL ES LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO?

### 24.1.- Introducción

Debido a la naturaleza crónica del trastorno depresivo, en muchos pacientes con un riesgo importante de recurrencia posterior, existe una considerable necesidad de establecer cuánto tiempo deben permanecer estos pacientes con la medicación antidepresiva. Las actuales guías clínicas recomiendan que el tratamiento debería continuarse después de la remisión de la depresión mayor (Deshauer D et al., 2008; Hansen et al., 2008), sin embargo existen discrepancias en cuanto al tiempo como veremos mas adelante.

Además, en la práctica hay una variación considerable, lo que sugiere que muchos pacientes no reciben un tratamiento óptimo. Recientemente Geddes et al. (2003a), revisaron todos los ensayos publicados y no publicados disponibles para su revisión en agosto de 2000 en el que la continuación del tratamiento antidepresivo se comparó con placebo en pacientes que habían respondido al tratamiento agudo con antidepresivos. Encontraron que los antidepresivos redujeron el riesgo de recaída en el trastorno depresivo y la continuación del tratamiento con antidepresivos parecía beneficiar a muchos pacientes con trastorno depresivo recurrente. El beneficio del mantener el tratamiento en un paciente depende de su riesgo absoluto de recurrencia siendo los beneficios más importantes en los que presentan mayor riesgo. Hay estimaciones que para los pacientes que tienen un riesgo apreciable de recurrencia después de cuatro a seis meses de tratamiento con antidepresivos, otro año de *tratamiento de continuación* disminuye aproximadamente a la mitad el riesgo. Los autores no encontraron pruebas para apoyar la afirmación de que el riesgo de recaída después de la retirada del tratamiento activo en el grupo placebo fue debido a un efecto de retirada o "rebote", ya que no había un exceso de casos al mes de la interrupción del tratamiento.

### 24.2.- Estudios considerados para la revisión

El GDG utilizó la revisión de Geddes et al. (2003a), como base para la revisión de la guía anterior (NICE, 2004). Esto incluye 37 estudios de los cuales 20 cumplieron los criterios de inclusión establecidos por el GDG, además de cinco estudios que fueron identificados en las búsquedas para la guía anterior, uno de los cuales fue excluido. Otro estudio lo identificaron a través de la búsqueda de sumarios de revistas y un nuevo estudio fue identificado a partir de búsquedas

realizadas para la revisión sobre la adición con litio en otra parte de la guía. Ambos fueron incluidos.

Por lo tanto, 26 estudios constituyeron la base de esta revisión y 18 fueron excluidos. Otros 7 estudios fueron identificados en las búsquedas de actualización y los añadieron a la revisión (Kornstein et al., 2006 (escitalopram vs placebo); McGrath et al. (2006) (fluoxetina frente a placebo), Prevent estudio A (venlafaxina ER vs placebo); Prevent estudio B (venlafaxina XR vs placebo); Rapaport et al. (2004) (escitalopram vs placebo); Van Den Broek et al. (2006) (imipramina vs placebo); Gorwood et al. (2007) (escitalopram vs placebo).

Los estudios incluyeron una fase de pre-mantenimiento durante la cual los participantes continuaron recibiendo la medicación después de haber logrado la remisión. Ésta fue seguida por una fase de mantenimiento en la que los participantes que habían conseguido la remisión se asignaron al azar ya sea al tratamiento farmacológico o con el placebo. Los estudios que incluyeron proporcionaban participantes que fueron clasificados como que habían remitido sólo si ya no cumplían el diagnóstico de depresión mayor o habían alcanzado una puntuación MADRS o HRSD por debajo de la línea de corte para la depresión leve. Igualmente, los estudios fueron incluidos solamente si los participantes habían sido evaluados por tener una recaída utilizando algún tipo de criterio formal, como una puntuación elevada específica en HRSD o MADRS o cumplían criterios de diagnóstico formal antes que el juicio clínico solo.

Extrajeron un único resultado: el número de participantes en el estudio que experimentaron una recaída. Dado que la duración tanto de la fase de pre-mantenimiento como de mantenimiento varió entre los estudios, llevaron a cabo sub-análisis dividiendo el conjunto de datos de la siguiente manera:

- Por la duración del *tratamiento de continuación* (es decir, el tiempo que continuó con la medicación después de la remisión, pero antes de la asignación al azar ) - inferior o superior a seis meses
- Por la duración del tratamiento de mantenimiento - inferior o superior a 12 meses.

La fase más larga de mantenimiento fue de dos años. Otros sub-análisis se llevaron a cabo con la combinación de estos factores - por ejemplo, los estudios con tratamiento de pre- de mantenimiento de menos de seis meses y el tratamiento de mantenimiento de menos de 12 meses.

Quince estudios utilizaron un ISRS como tratamiento de mantenimiento, 8 estudios utilizaron un ADT, y 7 estudios utilizaron otros antidepresivos. Tres estudios compararon litio (con y sin un antidepresivo) con un antidepresivo o placebo. (NICE, 2010)

El estudio de Prien et al.(1984) con cuatro brazos tenía al mismo tiempo grupos de tratamiento de antidepresivos y de litio. Un estudio comparó ISRS asociado a otros agentes frente a los ISRS solos. Veintisiete estudios utilizaron el mismo tratamiento tanto en las fases agudas como de mantenimiento y cuatro no.

Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1984 y 2008. En 21 estudios los participantes fueron descritos como pacientes ambulatorios, uno era de atención primaria y los otros no estaba claro de dónde provenían los pacientes o fue a partir de fuentes mixtas. No hubo estudios de pacientes hospitalizados. Cinco estudios fueron de ancianos, y ninguno era de depresión atípica.

De los 24 ensayos de los fármacos antidepresivos, 13 incluyeron sólo a los participantes que habían tenido al menos un episodio depresivo anterior. Cinco estudios fueron de participantes con una mezcla de un primer episodio y de un episodio anterior de depresión. A los efectos de un sub-análisis por número de episodios, dos de ellos los clasificaron como de primer episodio ya que más del 70% de los participantes estaban en su primer episodio. En los otros siete estudios, no fue posible evaluar la proporción de participantes con un primer episodio depresivo o posteriores. Realizaron subanálisis adicionales según el número de episodios previos. (NICE, 2010).

### 24.3.- Conclusiones de la evidencia

En un análisis de todos los datos disponibles que compara el tratamiento de mantenimiento con un antidepresivo frente a placebo, existe una fuerte evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante a favor de continuar el tratamiento antidepresivo sobre la interrupción del mismo en la reducción de la probabilidad de recaída.

Hubo poca diferencia en los resultados de los sub-análisis de duración de la asignación pre-aleatoria del tratamiento o post aleatoria del tratamiento, por una combinación de estos factores, o entre los resultados para los ISRS y ADT analizados por separado. Tampoco se encontró ninguna diferencia para los pacientes en su primer episodio o para aquellos con episodios anteriores. (NICE, 2010).

## 24.4.- Tratamiento de continuación

De acuerdo con el esquema de Kupfer de las fases del tratamiento para la depresión mayor, el *Tratamiento de Continuación* es la fase posterior a la fase aguda donde se continúa el tratamiento con antidepresivos para mantener al paciente sin los síntomas depresivos después de la remisión. (ISCI, 2010)

No todas las guías siguen el esquema de Kupfer, pero sí están de acuerdo en recomendar la continuación del tratamiento después de un episodio agudo, teniendo en cuenta el alto índice de recurrencia si la medicación antidepresiva se suspende inmediatamente después de la respuesta (Deshauer D et al., 2008; Hansen et al., 2008). Ahora bien, hay discrepancias en cuanto a la duración. Así, en un primer episodio en pacientes con bajo riesgo de recaída, la guía NICE 2010 recomienda mantenerlo un mínimo de seis meses (Geddes JR et al., 2003; Hirschfeld RMA, 2001); la guía ICSI 2010 de 6 a 12 meses (incluye la fase aguda y la de continuación), la guía ACP (2008) de 4-9 meses ; la guía NZGG (2008) 6 meses y la guía BAP (2008) al menos 6-9 meses.

En los pacientes que después del *tratamiento de continuación* se encuentre que aún existe un riesgo apreciable de recurrencia, se recomienda mantenerlo durante más tiempo. (Se ha observado que pacientes en riesgo después de cuatro a seis meses de tratamiento con antidepresivos, otro año de *tratamiento de continuación* disminuía aproximadamente a la mitad el riesgo). (Geddes et al., 2003; Greden JF, 1993).

En situaciones especiales la duración del *tratamiento de continuación* puede ser diferente. Así en los adultos mayores debido a que puede durar más la fase de tratamiento agudo, se recomienda mantenerlo durante 12 meses (Geddes et al., 2003; Hirschfeld, 2001). (Ver área 35).

Se recomienda mantener en esta fase de continuación la misma dosis de antidepresivo que se utilizó en la fase aguda para lograr la remisión de la sintomatología. (NICE, 2010).

## 24.5.- Tratamiento de la recaída durante la terapia de continuación

Hay pacientes que presentan una recaída del episodio depresivo durante el *tratamiento de continuación*, en este caso y antes de tomar una decisión acerca del tratamiento, se debería comprobar si el tratamiento es adecuado incluyendo la dosis y la adherencia: asimismo se debería revisar el diagnóstico incluyendo la posibilidad de diagnósticos médicos ó psiquiátricos asociados,

los cuales deberían ser tratados conjuntamente. También es importante considerar los factores sociales y, cuando sea necesario, si es posible ayudar al paciente a abordarlos.

Hay que tener en cuenta que las recaídas pueden ser autolimitadas (Posternak et al., 2006) y por lo tanto ser cauteloso con respecto a los cambios frecuentes o muy tempranos del tratamiento (BAP, 2008).

En el caso de que se considere adecuado realizar el tratamiento, habría varias opciones (Franchini et al., 2000; . Fava et al., 2002; Fava et al., 2006; Fava et al., 1995; Schmidt et al., 2002):

Si se ha retirado la medicación antidepresiva se aconseja reiniciar el tratamiento con antidepresivos en una dosis adecuada; si la dosis había sido reducida reestablecer la dosis previa.

En un paciente que toma la dosis adecuada con un reciente inicio de recaída considerar en primer lugar proporcionar apoyo y realizar un seguimiento sin cambiar la dosis. Si estas medidas no fueran satisfactorias:

Considerar el aumento de la dosis del antidepresivo.

Valorar cambiar de antidepresivo.

## 24.6.- Factores que favorecen la suspensión prematura del tratamiento

La suspensión prematura del tratamiento puede deberse a una serie de factores, que incluye la falta de una información adecuada sobre la enfermedad, el fracaso por parte del médico o del paciente en establecer objetivos para el seguimiento, factores psicosociales y efectos secundarios adversos. Un adecuado seguimiento de la depresión puede aumentar las tasas de remisión hasta el 76% en 24 meses (Rost et al., 2002; Schoenbaum et al., 2002).

También influye el tipo de antidepresivo: hay más probabilidades de abandonar el tratamiento entre los que toman ADT que los que toman ISRS. (Dunn et al., 1999; Peveler et al., 2005).

En un estudio del Reino Unido de 16.204 pacientes que recibieron ADT o ISRS por su médico de atención primaria, el 33% de los que se le prescribió un ISRS completó "un período adecuado de tratamiento" en comparación con el 6% de los que se les prescribió un ADT (2,8% si se excluye lofepramina) (Dunn et al., 1999). 'Un período adecuado de tratamiento' fue definido por los autores como aquel en el que la prescripción cubra al menos 120 días de tratamiento en los seis primeros meses después del diagnóstico. Un estudio más reciente del Reino Unido también constató que

había una mayor tasa de probabilidad de cambiar a otro antidepresivo con ADT (incluyendo lofepramina) que con ISRS (Peveler et al., 2005). Hay algunas pruebas de que pueden existir diferencias dentro de los fármacos ISRS: Donoghue and Hylan (2000) encontraron que en una población de 6.150 pacientes a los que se le prescribió ISRS, el 27% de los que tenían fluoxetina seguían recibiendo prescripciones después de 120 días en comparación con el 24% de los pacientes con paroxetina y el 13,5% de sertralina. Por la naturaleza de los diseños de estos estudios (estudios no controlados, ni aleatorizados o, a veces, no experimentales) no se puede establecer una asociación entre los patrones de prescripción y las posibles diferencias entre los fármacos.

Un ECA realizado en los EE.UU. con 536 adultos asignados al azar, se les prescribió desipramina, imipramina o la fluoxetina (Simon et al., 1996). El 60% de los pacientes completaron seis meses de tratamiento con la fluoxetina en comparación con menos del 40% de los pacientes con ADT. A aquellos que suspendieron un antidepresivo, se les ofreció otro. No hubo diferencias en general en las tasas de respuesta en el punto final lo que sugiere que la elección inicial del fármaco no afectará a los resultados. Sin embargo, fuera de los ensayos clínicos, los pacientes no suelen regresar a su Médico de atención primaria para cambiar su tratamiento y los resultados pueden ser menos positivos. Por ejemplo: un estudio sueco de 949 pacientes encontró que el 35% sólo recibió una prescripción independientemente de si es para un ADT o para un ISRS (Isacsson et al., 1999). Después de seis meses, el 42% de los pacientes con ISRS seguían recibiendo prescripciones en comparación con el 27% de pacientes con ADT. Hay algunas pruebas de este estudio que indican que las tasas de recaída pueden haber sido mayores en el grupo de ADT: el 28% de los pacientes tratados con ADT recibieron una posterior prescripción de un antidepresivo tras nueve meses sin tratamiento en comparación con el 10% de los pacientes que tomaban ISRS. (NICE, 2010).

## 24.7.- Tratamiento de mantenimiento

Su objetivo es impedir la recurrencia de nuevos o futuros episodios depresivos (Rush, 1999).

Se han sugerido factores que favorecerían mayores tasas de recurrencia al suspender los antidepresivos como: una Distimia preexistente, incapacidad para lograr la remisión, y la recurrencia de los síntomas en respuesta a anteriores intentos de reducir la dosis o de suspender el tratamiento (Paykel et al., 1995), múltiples episodios previos y primer episodio con más de 60 años de edad (Keller et al., 1998).

Asimismo los pacientes que requieren varios cambios de medicación antidepresiva para lograr la remisión del episodio depresivo tienen un índice más alto de recaídas y se producen en menos tiempo que en los pacientes que necesitaron menos cambios. (Rush et al., 2006a).

En pacientes que presentan lo que se denomina depresión doble (depresión mayor y distimia), comorbilidad con trastornos de ansiedad o consumo de sustancias asociado, también estaría indicado el tratamiento de mantenimiento. (Katon et al., 1999; Oxman et al., 2002).

La guía NICE 2010 aconseja tener en cuenta la presencia de una serie de factores de riesgo de recaída –que se describen mas adelante- y señala que las consecuencias de la recaída es probable que sean graves (intentos de suicidio, incapacidad para trabajar, grave desorganización vital, etc).

#### **24.7.1.- Duración del tratamiento de mantenimiento**

Todas las guías están de acuerdo en realizar el tratamiento de mantenimiento en pacientes con riesgo de recurrencia, sin embargo existen diferencias entre los factores a evaluar y sobre la duración del mismo.

La guía NICE 2010 recomienda, cuando se revisa con la persona con depresión la necesidad de continuar el tratamiento antidepresivo más allá de 6 meses después de la remisión, tener en cuenta: el número de episodios previos de depresión, la presencia de síntomas residuales, problemas de salud física concurrentes y dificultades psicosociales y aconsejar continuar con los antidepresivos durante al menos 2 años si existiera alguno de los siguientes factores: presencia de síntomas residuales, dos o más episodios depresivos en los últimos años sobretodo si existe deterioro funcional significativo, antecedentes de episodios graves o prolongados, antecedentes de respuesta inadecuada y la existencia de dificultades psicosociales concurrentes. Contemplar la posibilidad de que sea necesario un tratamiento de mantenimiento a largo plazo (más de 2 años) recomendando una reevaluación periódica con una frecuencia de contacto determinada por: enfermedades concomitantes, factores de riesgo de recaída y la gravedad y frecuencia de los episodios de depresión.

La guía ICSI (2010) recomienda una duración de 3 años para el tratamiento de mantenimiento para los pacientes que han presentado 2 episodios depresivos (los índices de recurrencia se reducen al 70% cuando a los pacientes se les mantiene con antidepresivos durante 3 años tras haber tenido un episodio previo -la media de recurrencia con placebo es del 41% contra el 18% en tratamiento activo-) (Greeden et al., 1993; Hirschfeld, 2001) y de manera indefinida para aquellos con 3 o más episodios o 2 episodios con factores complicados tales como episodios recurrente rápidos, mas de 60 años al inicio de la depresión y episodios graves o antecedentes familiares.

La guía ACP (2008) recomienda que los pacientes que han tenido 2 o más episodios depresivos pueden beneficiarse de un tratamiento de larga duración con antidepresivos (de años a toda la vida).

La guía NZGG (2008) sin hacer una recomendación específica graduada, sugiere que después de un segundo o más episodios depresivos se debería continuar el tratamiento al menos 2 años (MDD, 2004) y comenta que existe una evidencia fuerte, en gran parte desde la atención especializada, de que el tratamiento de mantenimiento con un antidepresivo durante un máximo de 36 meses después de la remisión reduce el riesgo de recurrencia y que la duración deseable del tratamiento para un paciente determinado dependerá de su riesgo de recaída y de su tolerancia al antidepresivo Furukawa et al. 2007.

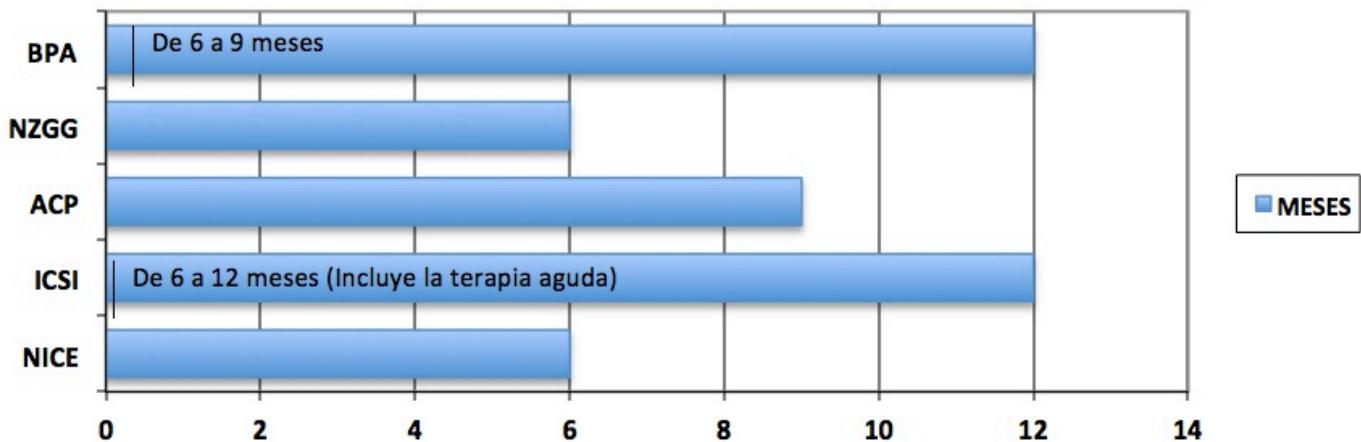
La guía BAP (2008) recomienda considerar una duración de al menos 1 año después de la remisión completa en pacientes con un riesgo aumentado de recurrencia ( presencia de síntomas residuales, numero de episodios previos, gravedad de los episodios, duración y grado de resistencia al tratamiento del episodio mas reciente) y en pacientes de alto riesgo (más de 5 episodios en toda la vida y/o 2 episodios en los últimos años) debería aconsejarse al menos 2 años y para la mayoría se debería considerar un tratamiento a largo plazo.

Si la interrupción del tratamiento se considera apropiada o necesaria, a pesar de los riesgos conocidos, se debería realizar un plan de acción por si se produce la recaída (Greden, 1993).

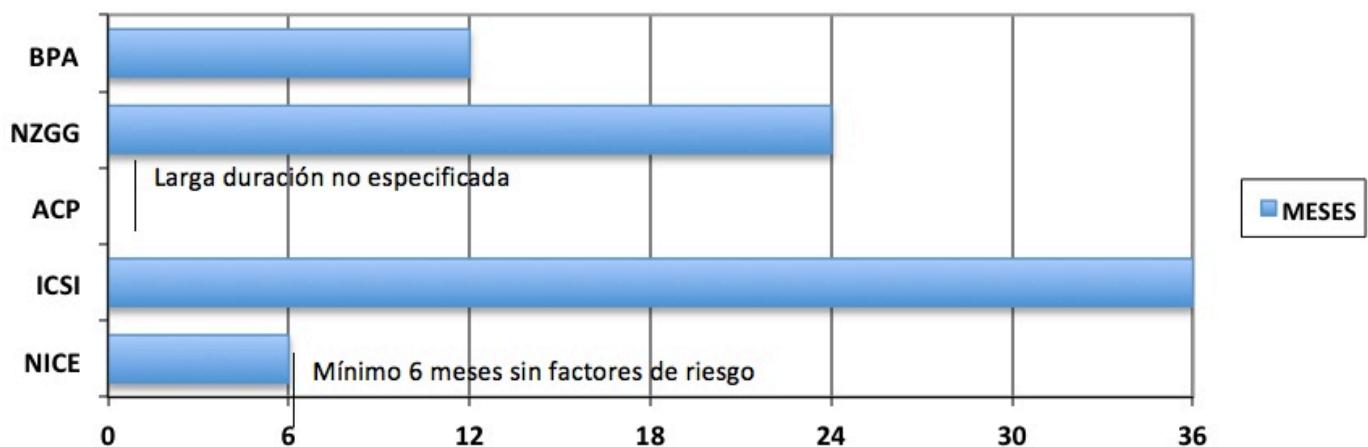
**Tabla 9.-Duración del Tratamiento según las diferentes Guías**

Episodio	NICE 2010	ICSI 2010	ACP 2008	NZGG 2008	BPA 2008
1er Episodio Tto. de continuación	Mínimo 6 meses	6 a 12 meses (incluye la terapia aguda).	4-9 meses	6 meses	Mínimo 6-9 meses
2º Episodio Tto. mantenimiento	Mínimo 6 meses sin factores de riesgo	3 años	Larga duración no especificada	Al menos 2 años	Al menos 1 año
3 o mas episodios o 2 episodios con factores complicados (tales como rápidos episodios recurrentes, presencia de síntomas residuales, episodios graves o antecedentes familiares).	Más de 2 años	de manera indefinida	Larga duración ( de años a toda la vida)	Al menos 2 años	Al menos 2 años, para la mayoría a largo plazo

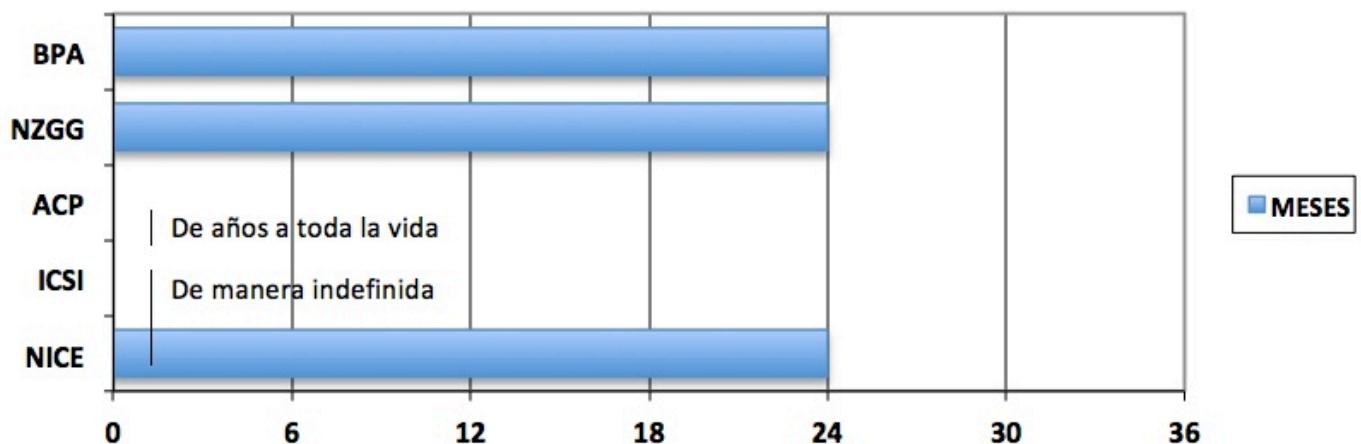
#### **PRIMER EPISODIO: Tto de continuación**



## SEGUNDO EPISODIO: Tto de mantenimiento



**3 o más episodios o 2 episodios con factores complicados\***



(\*Rápidos episodios recurrentes, presencia de síntomas residuales, episodios graves o antecedentes familiares).

## 24.8.- Recomendaciones

**24.1.** Anime a una persona que se ha beneficiado al tomar un antidepresivo a que continúe con el fármaco durante al menos 6 meses después de la remisión de un episodio de depresión. Valore conjuntamente con la persona que:

- Esto reduce enormemente el riesgo de recaída
  - Los antidepresivos no están asociados con la adicción.
- (RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**24.2.** Revise con la persona con depresión la necesidad de continuar el tratamiento anti-depresivo más allá de 6 meses después de la remisión, teniendo en cuenta:

- El número de episodios previos de depresión
  - La presencia de síntomas residuales
  - Problemas de salud física concurrentes y dificultades psicosociales.
- (RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**24.3.** Para las personas con depresión que presentan gran riesgo de recaída o tienen antecedentes de depresión recurrente, valore conjuntamente los tratamientos para reducir el riesgo de recurrencia, incluyendo continuar con la medicación, el aumento de la medición o tratamiento psicológico (TCC). La elección del tratamiento debería estar influenciada por:

- El historial de tratamiento previo, incluidas las consecuencias de una recaída, los síntomas residuales, la respuesta a tratamientos anteriores y cualquier síntoma de discontinuación
- La preferencia de la persona. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**24.4.** Aconseje a las personas con depresión que continúen con los antidepresivos durante al menos 2 años si están en riesgo de recaída, manteniendo la misma dosis que fue eficaz en el tratamiento de la fase aguda (a menos que exista una buena razón para reducir la dosis, como efectos adversos inaceptables), si:

- Han tenido dos o más episodios depresivos en los últimos años, durante los cuales experimentaron un deterioro funcional significativo
- Tienen otros factores de riesgo de recaída, como síntomas residuales, múltiples episodios anteriores, antecedentes de episodios graves o prolongados o de respuesta inadecuada
- Las consecuencias de la recaída es probable que sean graves (por ejemplo, intentos de suicidio, pérdida de funcionamiento, desorganización vital, y la incapacidad para trabajar). (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**24.5.** Cuando se decide continuar el tratamiento de mantenimiento después de 2 años, reevalúe con la persona con depresión, teniendo en cuenta la edad, enfermedades concomitantes y otros factores de riesgo. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**24.6.** La persona con depresión en tratamiento de mantenimiento a largo plazo tendría que ser re-evaluada periódicamente, con una frecuencia de contacto determinada por:

- Enfermedades concomitantes
- Factores de riesgo de recaída
- Gravedad y frecuencia de los episodios de depresión.  
**(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

## **25.- ¿QUÉ HACER SI NO HAY RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE ELECCIÓN O SI DICHA RESPUESTA ES INSUFICIENTE?**

### **25.1.- Introducción**

A pesar de los importantes progresos en el tratamiento de los trastornos afectivos, en la práctica clínica el problema de la respuesta incompleta, o falta de respuesta al tratamiento sigue siendo problemático. Numerosos estudios de resultados han demostrado que aproximadamente un tercio de los pacientes tratados por depresión mayor no responden satisfactoriamente a la primera línea de la farmacoterapia antidepresiva. En observaciones realizadas posteriormente se revela que un número considerable de pacientes tiene un mal pronóstico, con nada menos que el 20% permaneciendo enfermo dos años después del inicio de la enfermedad (Keller et al., 1986). Incluso después de múltiples tratamientos, hasta el 10% de los pacientes permanecen deprimidos (Nirenberg & Amsterdam, 1990). Una serie de estudios sugiere que entre el 10% y el 20% de los pacientes con trastorno depresivo mayor tienen un mal resultado a largo plazo (Winokur et al., 1993; Lee & Murray, 1988).

Es difícil, sin embargo, evaluar el grado real de mala respuesta al tratamiento para el trastorno depresivo mayor desde estas cifras. Aunque una mala respuesta es relativamente frecuente en la práctica clínica, un problema importante ha sido la manera desigual en la que se ha interpretado y definido, lo que limita la investigación sistemática. En los últimos años ha habido intentos de llegar a un acuerdo en las definiciones de “la resistencia al tratamiento” con el fin de mejorar la caracterización del fenómeno, aunque todavía hay desacuerdo sobre algunos de los puntos. Los parámetros clave que se han utilizado para caracterizar y definir la resistencia al tratamiento incluyen los criterios básicos utilizados para especificar el diagnóstico, la respuesta al tratamiento, los ensayos de tratamiento previo y la adecuación del tratamiento (Nirenberg & Amsterdam, 1990). Si bien es importante ser capaz de describir estos parámetros, la guía NICE (2010) se ha alejado del término de depresión resistente al tratamiento tal como se utilizaba en la guía anterior. El término implica que hay un corte natural después del fracaso al tratamiento con 2 antidepresivos que no está apoyado por la evidencia, y el término puede ser tomado por los clínicos y los pacientes como una etiqueta peyorativa. No tiene en cuenta los diferentes grados de mejoría o fase de la enfermedad, el tratamiento psicosocial y los agentes no antidepresivos asociados no son incorporados fácilmente. La guía NICE (2010) prefirió abordar el problema de la inadecuada respuesta desde la orientación de opciones de tratamiento en el siguiente paso en lugar de una categoría de pacientes.

### **25.1.1.- Clasificación de los estudios revisados en la guía NICE 2010**

En la guía NICE (2004) los estudios fueron clasificados como "resistente al tratamiento" cuando los participantes habían sido reclutados porque su depresión no había respondido a dos fármacos antidepresivos prescritos de manera secuencial en una dosis adecuada durante un período de tiempo adecuado, y "no respondedor de fase aguda" donde los participantes con depresión no habían respondido adecuadamente a un antidepresivo. En la guía NICE (2010) fueron clasificados por el número de tratamientos con antidepresivos "fracasados" tanto históricamente como prospectivamente (por ejemplo, H2P1 indicó que los participantes habían respondido de manera inadecuada a 2 antidepresivos históricamente y uno prospectivamente). Además, los estudios de las estrategias de aumento que no habían reclutado a personas específicamente porque su depresión no había respondido al menos a un tratamiento anterior fueron eliminados de los análisis. Algunos estudios utilizaron un diseño abierto. Debido a que hay relativamente pocos datos sobre este tema, éstos se analizaron por separado y descritos de forma narrativa.

### **25.1.2 Variaciones en el tiempo de respuesta**

Se ha demostrado a partir de datos procedentes de ensayos clínicos que la mejora en pacientes tratados con medicación antidepresiva puede comenzar inmediatamente con el mayor grado de mejora en la primera semana y con un menor grado de mejora con el paso del tiempo. Esto vendría a cuestionar dos creencias habituales: que la mejora temprana no persistente de los síntomas depresivos puede ser debida a una respuesta al placebo (Quitkin et al., 1987) y que los antidepresivos tienen un retraso en el inicio de la acción y que necesitan de 2-4 semanas para que comiencen a hacer efecto. La mayoría de los estudios han encontrado que una temprana mejoría en las primeras 2 semanas (20% o más de mejora) es un buen predictor de respuesta al final del estudio (Szegedi et al., 2009; Szegedi et al., 2003; Nierenberg et al., 1995; Nierenberg et al., 2000) y que ésta es poco probable que se produzca, si no hay una mejoría evidente después de cuatro semanas de tratamiento (Posternak & Zimmerman, 2005; Anderson et al., 2008).

Ahora bien, aunque es importante reconocer que las posibilidades disminuyen mas allá de las 4<sup>a</sup> semana, algunas personas sí obtienen mejoría después de este periodo estando los datos limitados por la duración del seguimiento en los estudios evaluados. Como ejemplo de lo anterior tenemos el estudio amplio naturalista STAR \* D (Trivedi et al., 2006) en el que participaron cerca de 2.876 pacientes seguidos durante 12 semanas. En él, el tiempo medio para responder con citalopram (definido al menos por el 50% de reducción en el Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report, QIDS-SR) fue de 5,7 semanas y aproximadamente el 65% de los pacientes respondieron a las 6 semanas, pero algunos pacientes respondían a las 12 semanas y más tarde. También Malt et al. (1999) llevaron a cabo un ECA en atención primaria de 372

pacientes asignados al azar a la sertralina, mianserina o placebo. El tratamiento fue durante 24 semanas y la respuesta se definió como al menos un 50% de mejoría en la puntuación HAMD y por lo menos mucho mejor y no más que levemente enfermo en el CGI (Clinical Global Impression). Dependiendo del brazo de tratamiento, el 58-91% de aquellos que respondieron a las 24 semanas lo habían hecho a las 6 semanas y el 79-98% a las 12 semanas.

### **25.1.3. El papel de la frecuencia del seguimiento**

El índice y el grado de mejora también parecen estar influenciados por la frecuencia del seguimiento. Posternak and Zimmerman (2007), en una revisión sistemática de 41 ECA encontraron que la revisión semanal entre las semanas 2 y 6 condujo a una mayor reducción de la puntuación HAMD que evaluaciones menos frecuentes en una dose-related manner. Esto se aplicó tanto cuando se dio placebo como en los brazos de tratamiento farmacológico y estimaron que la frecuencia de seguimiento representaba aproximadamente el 40% de la respuesta placebo. Estos estudios hacen hincapié en la importancia de las primeras etapas del tratamiento en la respuesta a los antidepresivos y destacan el papel de la frecuencia del seguimiento.

## **25.2. Cuándo valorar una respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico inicial. Variabilidad según las diferentes guías**

Las guías no llegan a un acuerdo con respecto a cuánto tiempo hay que esperar para decir que existe una respuesta inadecuada al tratamiento (después de descartar que se ha tomado el tratamiento regularmente y a las dosis adecuadas).

La guía NICE (2010) considera que si la respuesta está ausente o es mínima después de 3 a 4 semanas de tratamiento con una dosis terapéutica de un antidepresivo se debería tener en cuenta el aumento de la dosis de acuerdo con el resumen de características del producto si no hay efectos secundarios significativos o cambiar a otro antidepresivo (como se describe en el área 23 si hay efectos secundarios o si la persona lo prefiere, la guía ICSI (2010) considera que se debería reevaluar al paciente si después de 6 semanas de tratamiento no se ha logrado la remisión de la sintomatología. La guía ACP (2008) recomienda modificar el tratamiento si el paciente no ha tenido una respuesta adecuada a la farmacoterapia a las 6-8 semanas de iniciación de la misma. La guía NZGG (2008) aconseja que si el paciente no presenta una mejoría notable a las 4-6 semanas de tratamiento se deberían tener en cuenta las mismas medidas que la NICE (2010) y por último, la BAP (2008) recomienda iniciar un nuevo paso del tratamiento si no ha habido una clara mejoría después de 4 semanas de un tratamiento adecuado.

### **25.3.- Estrategias farmacológicas cuando existe una respuesta parcial a la intervención farmacológica inicial**

Hay personas con síntomas depresivos en las que hay una **respuesta parcial** a las 4-6 semanas tras una intervención farmacológica inicial. En éstas sería razonable valorar conjuntamente con los pacientes la continuación de la misma medicación (incluso a la misma dosis) durante 2-4 semanas más (NICE, 2010). Un criterio orientativo sería si el paciente está experimentando una reducción en un 25% o más de la gravedad de los síntomas iniciales, (Trivedi et al., 2006) (ICSI, 2010). Rush et al. 2007, sugiere que hasta un tercio de pacientes tiene una respuesta relativamente lenta a los antidepresivos. De hecho, las personas de edad avanzada pueden tardar más en responder al tratamiento farmacológico, por lo que se debería esperar 6 semanas antes de considerar que la dosis es ineficaz. Si tras este período la respuesta ha sido parcial, se debería continuar el tratamiento otras 6 semanas. (NICE, 2004a).

También habría que considerar cambiar de antidepresivo si la respuesta no ha sido adecuada o hay efectos adversos, o la persona prefiere cambiar de tratamiento. (NICE, 2010).

### **25.4.- Estrategias a seguir cuando fracasa la intervención farmacológica inicial**

La guía NICE (2010) dispuso de datos – incluyeron 11 nuevos estudios para complementar la revisión de la guía anterior- para examinar las siguientes estrategias por pasos: Aumentar la dosis; cambiar a otro antidepresivo; combinar estrategias incluyendo [Otro antidepresivo, un antipsicótico, Litio, un anticonvulsivante, Pindolol, T3); combinación con otros agentes (atomoxetina, buspirona)]; TEC. Además incluyeron una revisión narrativa de la estimulación transcraneal magnética repetitiva y de la estimulación vagal.

No encontraron nuevos datos para algunas estrategias (potenciar con litio, anticonvulsivantes, pindolol o benzodiacepinas).

Revisaron las estrategias anteriores ya que había suficiente evidencia para llegar a una conclusión sobre la eficacia y /o si hay un uso clínico importante de esas estrategias en el Reino Unido. Hay, sin embargo, una amplia gama de otras estrategias utilizadas cuando no ha sido eficaz el tratamiento de primera elección pero la evidencia es tan débil o el uso en la clínica es tan bajo que el GDG no los incluyó en esta revisión. Ejemplos de estas estrategias incluyen el uso de

estimulantes o antagonistas de glucocorticoides, ya sea solo o para potenciar los antidepresivos. Los detalles de la información disponible acerca de estas estrategias (por ejemplo, los informes de casos, estudios abiertos, la opinión de los expertos) se pueden encontrar en (Bauer et al., 2002b; Price et al., 2001; Thase & Rush, 1997). Estos documentos también incluyen detalles de aspectos relacionados con la acción farmacológica de estas estrategias. Una amplia variedad de nuevos tratamientos para aumentar los efectos de los antidepresivos se están desarrollando o están en fase de ensayo piloto. El GDG de la NICE (2010) consideró que éstos están fuera del alcance de su revisión y remite para mas detalles a (Tamminga et al., 2002).

También los inhibidores de la MAO se han utilizado ampliamente en el manejo de “la depresión resistente al tratamiento” durante cuatro décadas, pero no lo revisamos en este apartado al ser fármacos de exclusiva utilización por el especialista además de que el GDG de la NICE (2010) estima que no hay datos aleatorios sobre los que basar las recomendaciones.

#### **25.4.1.- Estrategias utilizadas en A. Primaria.**

##### **25.4.1.1.- El aumento de la dosis**

Cuando la depresión no responde de manera adecuada, si no existen importantes efectos secundarios, una estrategia de tratamiento frecuente es aumentar la dosis del antidepresivo dentro del rango aprobado. Existe poca evidencia objetiva que apoye tasas de respuesta superiores al aumentar la dosis dentro del rango aprobado para la mayoría de los antidepresivos, pero esto no excluye la posibilidad de que se observe un efecto beneficioso en pacientes individuales. Cualquier efecto beneficioso es probable que al menos en parte, esté determinado por las diferencias individuales en las enzimas hepáticas metabolizantes.

El GDG de la NICE (2010) encontró nueve estudios que comparaban fármacos con diferentes dosis tras la falta de respuesta a la dosis inicial (de los cuales uno fue encontrado en la búsqueda de actualizaciones (Whitmyer et al., 2007), pero sólo 2 (Licht & Qvitzau, 2002; Whitmyer et al., 2007), incluyeron un grupo de tratamiento que permanecía con la dosis anterior después de un ensayo adecuado del tratamiento inicial.

Sólo un estudio (Licht & Qvitzau, 2002) utilizó una dosis aprobada para todos los pacientes en la fase inicial, dando un tiempo suficiente para responder a esta dosis, y luego aleatorizaron a los pacientes para continuar con esta dosis o recibir una dosis más alta.

Hay evidencia limitada, pero consistente, principalmente de los estudios con los ISRS de que el aumento de la dosis después de un tratamiento de 3 semanas en los que no respondieron (<50% de disminución en la escala de medición) o no remitieron (HAMD <9) en esta primera etapa no

mejoró el resultado a las 6 semanas (Adli et al., 2005). Sin embargo, estos son criterios estrictos y no permiten juzgar si es beneficioso modificar el tratamiento en aquellos que no mejoran en absoluto. Stassen et al. (1993), encontró que la variación natural en la evaluación hace la mejora detectable mínimamente fiable en una escala de medición en el rango de 15-25% y la mayoría de los estudios posteriores han estudiado el valor predictivo de la no mejora con un criterio del 20% o menos (nos referiremos a estos como el 20% de mejoradores). (NICE, 2010)

Hay estudios que sugieren que existe una relación dosis-respuesta para los AD, escitalopram y venlafaxina (Burke et al., 2002; Rudolph et al., 1998; Adli et al., 2005) pero no para otros ISRS. Sin embargo Gregor et al. (1994), señala que la sertralina tiene mas probabilidad de estar asociada con un ajuste de la dosis al alza durante el tratamiento que los otros ISRS.

Había evidencia de que el aumentar la dosis daba lugar a pequeñas mejoras en los resultados en comparación con el mantenimiento de la dosis actual, aunque estos no son clínicamente importantes. Sin embargo, existen pocos estudios clínicos aleatorizados para concretar la evidencia.

#### **25.4.1.1.1.- Resumen clínico para la escalada de la dosis**

Existe poca evidencia objetiva de que el aumento de la dosis mejore los resultados en comparación con continuar con la dosis actual, aunque hay muy pocos estudios aleatorios (NICE, 2010).

Por otra parte se sabe que existen, diferencias determinadas genéticamente, en la actividad de varias enzimas hepáticas que participan en el metabolismo de los fármacos antidepresivos. Los metabolizadores rápidos pueden por lo tanto necesitar dosis más altas. Hasta que se disponga de más datos, es razonable considerar la posibilidad de aumentar la dosis de un antidepresivo dentro del rango recomendado por la ficha técnica del fármaco, en particular cuando se ha producido una respuesta parcial y los efectos secundarios no son problemáticos.(NICE, 2010).

#### **25.4.1.2.- Cambio de antidepresivo. Ver área 26: ¿Qué antidepresivos debo utilizar como segunda elección?**

#### **25.4.1.2.1.- El Valor Predictivo Negativo (VPN) y la predicción temprana de respuesta eventual<sup>1</sup>**

La mayoría de los estudios han encontrado que una pronta mejoría en las 2 primeras semanas (20% o más de mejora) es un buen predictor de respuesta al final del estudio (Szegedi et al., 2009; Szegedi et al., 2003; Nierenberg et al., 1995; Nierenberg et al., 2000). Esto es consistente con la práctica clínica habitual (NICE, 2010).

El resultado que preocupa es el número de no-mejoradores en cada momento concreto (timepoint) que posteriormente responden, o remiten al final de un período de tiempo determinado ya que esto proporciona alguna guía de cuándo el cambio del tratamiento puede mejorar el resultado. Esto puede ser evaluado utilizando el valor predictivo negativo (VPN): la proporción de no mejoradores que no van a conseguir respuesta / remisión en la última evaluación. Cuando éste es bajo, entonces la no mejora en ese momento concreto (timepoint) no es un predictor útil de los resultados al final. Un tema de debate es, cuál sería el valor razonable para la VPN que debería dar lugar a un cambio de tratamiento. Se sugiere que se encuentra entre el 70% y 80% - en otras palabras, si un no –mejorador tiene todavía por encima de un 20-30% de posibilidades de respuesta, entonces es probable que sea razonable continuar con el tratamiento más tiempo antes que añadir la carga potencial de efectos secundarios relacionados con el aumento de dosis, la asociación o cambiar de fármaco. Para poner esto en contexto, el cambio de tratamiento en no respondedores frente al primer tratamiento sólo resultó en alrededor de un 30% de posibilidades de respuesta en un gran estudio naturalista STAR \* D (Rush et al., 2006a),

El caso reciente con más peso para cambiar el tratamiento tan pronto como a las 2 semanas en los no respondedores es el de Szegedi et al. (2009). Ellos combinaron datos de 41 ECA en el que la mirtazapina se comparó con otros principios activos o con placebo. La mayoría de los estudios sólo duraron 6 semanas. Encontraron que el 60-76% de los pacientes que tomaron antidepresivos en comparación con el 52% con el placebo mejoraron el 20% a las 2 semanas. Usando una definición de respuesta estable (respuesta en 4 semanas y posteriormente, por lo general 6 semanas), el VPN total para los que no tienen una mejora del 20% a las 2 semanas fue del 89%, en otras palabras, sólo el 11% tendría una respuesta estable por definición. Las limitaciones son el poco tiempo de la mayoría de los estudios y el requisito de haber respondido a las 4 semanas.

Es útil tener en cuenta otros estudios de acuerdo con la duración del seguimiento. Un estudio de 5 semanas encontró un VPN de 20% de mejoría en la respuesta, de 48-54% a las 2 semanas, 74-83% a los 3 semanas y 96-99% a las 4 semanas (Stassen et al., 1993). Un estudio de 6 semanas encontró un VPN definido de la misma forma: de 65-72% a las 2 semanas, 77-94% a las 3 semanas y 82-94% a las 4 semanas (Szegedi et al., 2003). Dos estudios de 8 semanas sobre fluoxetina (se definió la mejora como una reducción del 20% y en el otro de un 30%) (Nierenberg et al., 1995; Nierenberg et al., 2000) y un análisis combinado de 14 estudios de escitalopram (20% de mejoría) (Baldwin et al., 2009) encontró VPN de 55-64% a las 2 semanas, 80-82% a las 4 semanas y 90-93% a las 6 semanas. En contraste un estudio abierto de 12 semanas de la fluoxetina (Quitkin et al., 2003) utilizando la mejora del 25% para predecir la remisión (HAMD <8) encontró un VPN de sólo 49% a las 4 semanas, 59-69% a las 6 semanas y 77 % a las 8 semanas. Por último, un estudio naturalista de 795 pacientes hospitalizados (Henkel et al., 2009) con un seguimiento variable (con una estancia media de 60 días), utilizando un 20% de mejora encontraron sólo un

37% VPN a las 2 semanas para la respuesta y el 43% a las 4 semanas. El VPN para la remisión (Hamd <8) fue superior en 69% y 72% respectivamente.

Solo es posible extraer conclusiones provisionales de estos estudios. VPNs tempranos más altos están asociados con estudios más cortos y ECAs y VPNs más bajos con estudios de mas tiempo, estudios abiertos y posiblemente pacientes más graves. Tomando el término medio con un periodo de evaluación de 8 semanas y un VPN basado en menos de un 20% de mejora la predicción de respuesta a las 8 semanas, un tiempo razonable para considerar un cambio de tratamiento en estos pacientes estaría en las 3-4 semanas. En pacientes que han fracasado a ensayos de tratamiento previos y en pacientes más graves, tratamientos más largos pueden estar justificados antes de hacer cambios. (NICE, 2010).

#### **25.4.1.2.1.1.- De la evidencia a las recomendaciones**

Los estudios sobre antidepresivos que analizan el inicio de la mejora en relación con la respuesta o la remisión al final del estudio varían en sus resultados de acuerdo con la metodología utilizada. El GDG de la NICE (2010) tuvo en cuenta estudios que evaluaban la respuesta a las 8 semanas considerados por el GDG por presentar una situación clínica realista, y para indicar los pacientes con una falta de respuesta, o apenas detectable, consideran un valor inferior al 20% de mejoría en la puntuación HAMD. Cuando se evaluaron a las 2 semanas estos pacientes, tenían alrededor de un 40% de posibilidades de lograr una respuesta a las 8 semanas, cayendo a un 20% de posibilidades si no había mejorado a las 4 semanas. La tasa de mejoría después de 6-8 semanas de tratamiento es más lenta, y sólo una minoría de los no respondedores en esta fase pasarán a tener una respuesta adecuada en las próximas 6-18 semanas.

Tomados en conjunto, estos estudios dieron lugar a la recomendación de que si no hay mejora o ésta es apenas detectable a las 2 semanas los pacientes deben ser seguidos semanalmente y se debería considerar un cambio de tratamiento a las 3-4 semanas. Para los pacientes que están mejorando debería hacerse un seguimiento de su mejoría y si ha habido una respuesta insuficiente a las 6 semanas en ausencia de una trayectoria continua de mejora, se debería valorar cambiar el tratamiento en esta fase (NICE, 2010).

#### **25.4.1.3.- Aumento del efecto de un antidepresivo con otro antidepresivo**

La asociación de fármacos antidepresivos con diferentes modos de acción es cada vez más utilizada en la práctica clínica. La asociación de fármacos serotoninérgicos y noradrenérgicos puede resultar en una "acción dual", mientras que con la combinación de fármacos

serotoninérgicos de diferentes modos de acción cabría esperar que aumente más la neurotransmisión serotoninérgica que con cualquiera de los dos fármacos solos.

Si bien la eficacia de estas asociaciones puede ser aditiva (esto no está demostrado en la mayoría de las combinaciones), también puede provocar toxicidad. Se deben considerar tanto las interacciones farmacocinéticas como las farmacodinámicas entre los fármacos asociados. La fluoxetina, la fluvoxamina y la paroxetina pueden de forma impredecible aumentar los niveles séricos de los ADT aumentando los efectos adversos (Taylor, 1995). Las combinaciones de antidepresivos serotoninérgicos aumentan el riesgo de desarrollar el síndrome serotoninérgico, que puede ser fatal. Las características de este síndrome incluyen confusión, delirio, temblores (escalofríos), sudoración, cambios en la tensión arterial y mioclonus. (NICE, 2010).

#### **25.4.1.3.1.- Los estudios considerados para la revisión**

No encontraron nuevos estudios de asociación con un segundo antidepresivo después de una respuesta inadecuada al primero. Tampoco encontraron datos para una serie de estrategias, incluyendo la adición de mianserina, desipramina (no disponible en el Reino Unido), mirtazapina, moclobemida y atomoxetina a un antidepresivo. (NICE, 2010).

Para más detalles sobre las características de los estudios individuales evaluados, referirse a la tabla 109 y al apéndice 17c y apéndice 18 de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

#### **25.4.1.3.2.- Perfil de la Evidencia y resumen clínico**

Los resultados mostraron que el tratamiento combinado tiende a reducir más los síntomas de la depresión que el continuar tomando un único antidepresivo en una dosis "estándar". Sin embargo, los datos no son fuertes, y los participantes que tomaron el tratamiento combinado informaron más efectos secundarios que los que tomaban un único antidepresivo.

Para más detalles sobre las características de los estudios individuales evaluados, referirse a la tabla 110 y al apéndice 16c y al apéndice 19c de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

Dado que la mayoría de los estudios utilizaron la mianserina como fármaco añadido, los análisis se concentran solamente en este fármaco. Hay alguna evidencia de que las combinaciones de los antidepresivos se asocian con una mayor carga de efectos secundarios que la toma de uno solo, ya sea a dosis estándar o a dosis alta, pero no hay pruebas suficientes para hacer un comentario sobre el número de pacientes que abandona temprano el tratamiento. (NICE, 2010).

En una población mixta de pacientes existe alguna evidencia de que asociar un antidepresivo con otro conduce a mejores resultados en la respuesta, en la remisión y en las puntuaciones medias finales en comparación con un solo antidepresivo a dosis "estándar". No hay evidencia suficiente para determinar si este es el caso cuando se compara con un solo antidepresivo en altas dosis.

Dado que la mayoría de los estudios utilizan la mianserina como potenciador), los análisis se concentran en este fármaco. Es importante destacar que no existen ECAs de combinaciones de un IMAO irreversible y un ADT o cualquiera de los dos con venlafaxina, mirtazapina y reboxetina.

Hay algunas evidencias de que las asociaciones de antidepresivos se asocian con una mayor carga de efectos secundarios que un único antidepresivo a dosis estándar o a dosis altas, pero no hay evidencia suficiente para elaborar observaciones sobre el número de pacientes que abandonan el tratamiento antes de tiempo (NICE, 2010).

#### **25.4.1.4.- Aumentar el efecto de un antidepresivo añadiendo una benzodiacepina**

La depresión y la ansiedad comúnmente coexisten y el insomnio es un síntoma común de la depresión. Los antidepresivos suelen tardar de dos a cuatro semanas para que surtan efecto. Las benzodiacepinas son eficaces ansiolíticos e hipnóticos, con un inicio de acción inmediato , por lo que se podría esperar que se produzca una rápida mejora de algunos de los síntomas de la depresión. Ellos no tienen un efecto antidepresivo.

Las benzodiacepinas están asociadas con la tolerancia y la dependencia y los síntomas de abstinencia pueden aparecer después de cuatro a seis semanas de uso continuo. Para evitar estos problemas, se recomienda que no deberían ser prescritas habitualmente para conseguir efectos hipnóticos o ansiolíticos durante más de cuatro semanas (Royal College of Psychiatrists, 1997; BNF 45). The National Service Framework for Mental Health (Department of Health, 1999b) desalienta sobre el uso de benzodiacepinas y se incentiva en atención primaria disminuir la prescripción como indicador de buena práctica clínica. Una revisión Cochrane, sin embargo, llega a la conclusión de que el uso limitado de benzodiacepinas al principio del tratamiento en combinación con un antidepresivo puede acelerar la respuesta de éstos (Furukawa et al., 2002b).

##### **25.4.1.4.1.- Los estudios considerados para la revisión**

El GDG utilizó una revisión existente (Furukawa et al., 2002b), como base para esta sección. En la revisión de la guía NICE (2004) se incluyeron nueve estudios de los cuales cuatro cumplieron los criterios de inclusión establecidos por el GDG .En nuevas búsquedas de bases de datos electrónicas encontraron un estudio adicional (que fue incluido en la presente revisión. En conjunto, estos estudios proporcionaron datos de tolerabilidad de hasta 196 participantes y datos de eficacia de

hasta 186 participantes. No encontraron nuevos estudios en una búsqueda de actualizada. Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1985 y 2002 y duraban entre tres y 12 semanas (promedio de siete semanas). Un estudio fue de pacientes hospitalizados (Nolen et al., 1993), tres de pacientes ambulatorios (Feet et al., 1985; Smith et al. 1998; Smith et al., 2002) y el estudio restante (Scharf et al., 1986) era con participantes que provenían de fuentes mixtas. Ningún estudio se llevó a cabo en atención primaria, ni tampoco exclusivamente con pacientes ancianos o personas con depresión atípica. Salvo en el de Feet 1985, en donde a los participantes se les había «tratado en medicina general sin éxito» y los participantes del estudio no fueron descritos como que habían fracasado con varios tratamientos con antidepresivos previamente. Todos los estudios compararon un antidepresivo más una benzodiacepina con un antidepresivo más placebo. Los ensayos incluidos utilizaron las siguientes combinaciones de antidepresivos con benzodiacepinas:

- maprotilina o nortriptilina más flunitrazepam (2 mg) o lormetazepam (2 mg) (Nolen et al., 1993)
- fluoxetina más clonazepam (0,5 mg a 1 mg) (Smith et al. 1998; Smith et al., 2002)
- imipramina más diazepam (10 mg) (Feet et al., 1985)
- amitriptilina más clordiazepóxido (media 44 mg) (Scharf et al., 1986)
- la dosis media de ADT fue entre 122,5 mg y 200 mg, y la fluoxetina fue entre 20 mg y 40 mg.

#### **25.4.1.4.2.- Conclusiones de la evidencia**

##### *Efecto del tratamiento en cuanto a la eficacia*

No hay pruebas suficientes para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre los antidepresivos más una benzodiacepina y los antidepresivos más placebo sobre cualquier medida de la eficacia.

##### *Aceptabilidad del tratamiento*

No hay pruebas suficientes para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre los antidepresivos más una benzodiacepina y los antidepresivos más placebo sobre cualquier medida de la tolerabilidad.

##### *Resumen clínico*

No hay pruebas suficientes para determinar si existe algún efecto sobre la adición de una benzodiazepina en el tratamiento antidepresivo en términos de eficacia y tolerabilidad. (NICE, 2010).

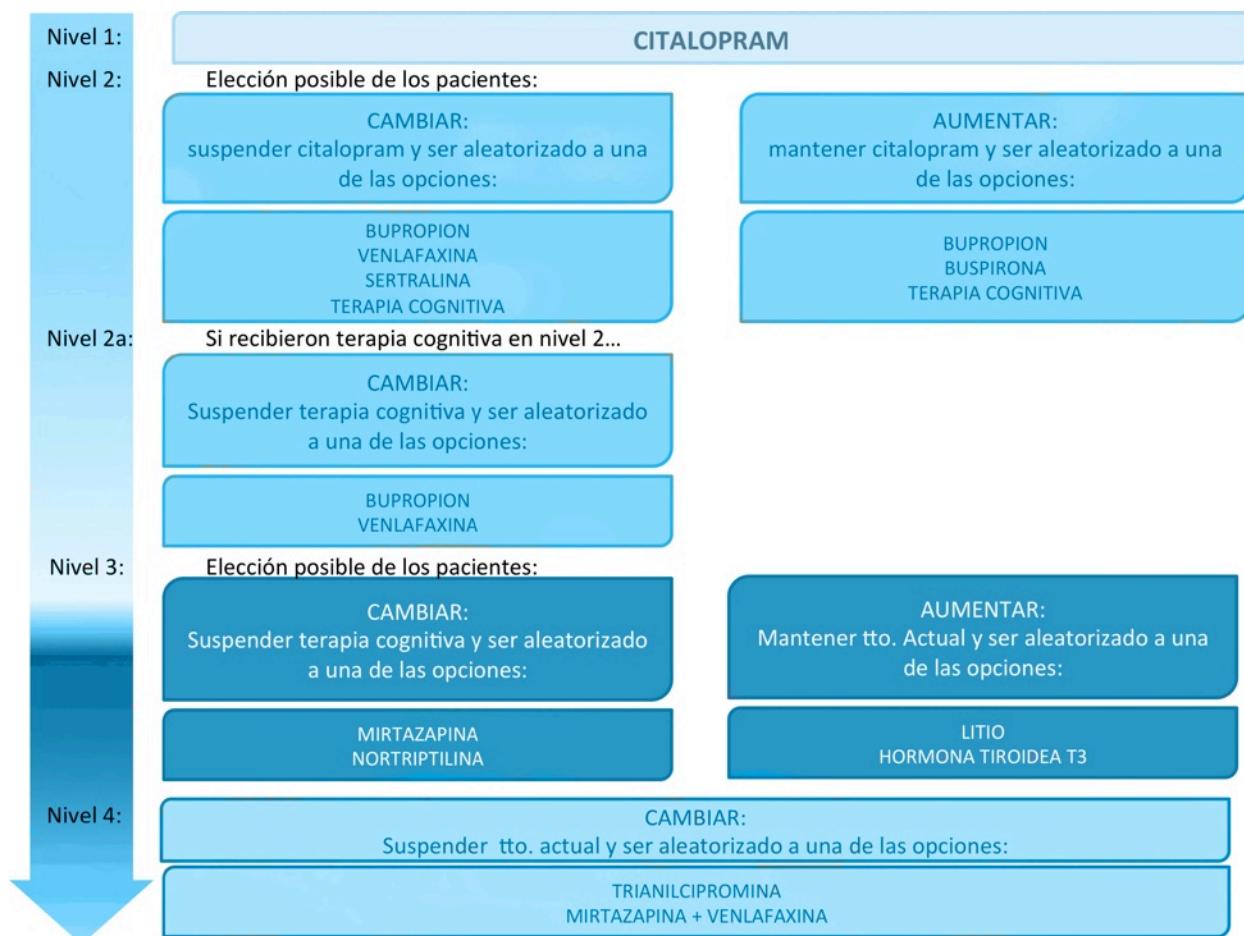
#### **25.4.2.- Alternativas del Tratamiento Secuencial para Aliviar la Depresión (STARD\*D (Rush y col., 2003)**

STAR D (Rush et al., 2003) es un estudio de cuatro niveles diseñado para evaluar los tratamientos en pacientes que no habían respondido a tratamientos previos. En cada nivel los pacientes que no habían respondido al tratamiento en el nivel anterior se asignaron al azar a diferentes opciones de tratamiento. En el primer nivel, todos los pacientes recibieron citalopram. Aquellos que no respondieron (QIDS-SR > 5) se trasladaban al nivel 2 en el que se asignaron al azar para cambiar a otro antidepresivo (bupropion, sertralina o venlafaxina XR) o para recibir un tratamiento adicional (bupropión, buspirona o TCC). Aquellos que no respondían al tratamiento en el nivel 2 se trasladaban al nivel 3, donde fueron aleatorizados de nuevo para cambiar a la mirtazapina o nortriptilina o para recibir un fármaco adicional (potenciador) (litio o T3, para los de bupropion, sertralina o venlafaxina XR). Además, aquellos que no habían respondido a la TCC en el nivel 2 fueron aleatorizados para recibir bupropión o venlafaxina XR para garantizar que todos los que entraban en el nivel 3 no habían respondido a dos tipos de antidepresivos. Aquellos que no respondían se trasladaban al nivel 3. Aquellos que no respondían en el nivel 3 de tratamiento se trasladaban al nivel 4 y fueron re-aleatorizados para recibir trancipromina o mirtazapina más venlafaxina XR.

El estudio fue diseñado para ser lo más similar posible a la práctica clínica real. Para lograr esto, a los pacientes se les permitió optar por no ser asignados al azar, al cambio de fármaco, la adición de tratamientos y, en el nivel 2, a la TCC. No se les permitió optar por la asignación al azar a un agente particular en el cambio de fármacos o en la adición de fármacos. También se les dió todos los tratamientos en estudio abierto. La medicación era gratuita para los participantes del ensayo, pero tenían que pagar el tratamiento de la TCC (Weissman, 2007). La dimensión del ensayo “preferencia del paciente” hizo que hubiera 12 permutaciones de preferencias en la asignación al azar en el nivel 2, que en gran medida se suma a la complejidad del ensayo. Por ejemplo, sólo los datos de los pacientes que aceptaron la asignación al azar a una adición o a la opción de cambio incluida la TCC se pueden utilizar para comparar con la TCC (ya sea como opción de cambio o como un tratamiento añadido). Es difícil sacar conclusiones acerca de las opciones de secuencia adecuada, debido a las numerosas permutaciones posibles de los tratamientos en el ensayo. Los pacientes que llegaron al nivel cuatro (es decir, habían fracasado en 3 ensayos de fármaco o 3 fármacos más un tratamiento con TCC) habían seguido diversas rutas a través del estudio. Él o ella pueden haber tomado el citalopram de manera continuada (potenciado con 2 agentes por separado), o puede ha-

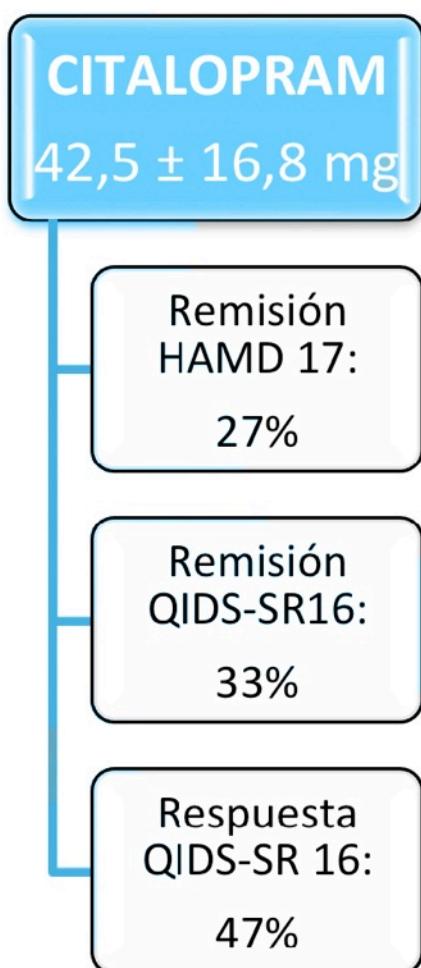
berse tratado con tres diferentes antidepresivos individualmente, o cambiar de un fármaco individual a una combinación de fármacos y al contrario. El porcentaje de remisión alcanzado para cada estrategia de tratamiento se muestra más adelante en las figuras 8 -15 y en la Tabla 117 de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) )

## Algoritmo STAR\*D: Niveles de Tratamiento. Fig. 7

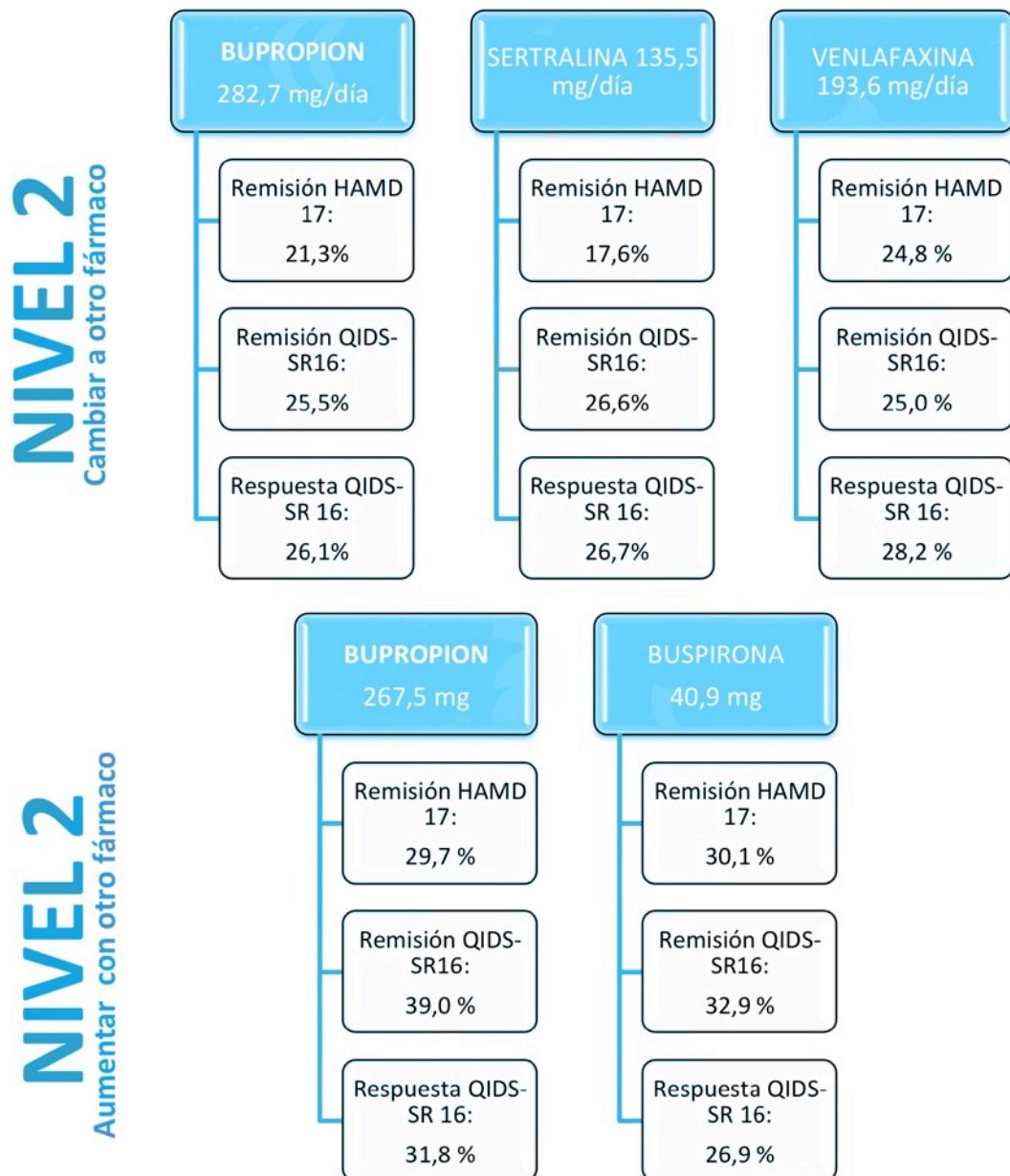


## Algoritmo STAR\*D: Niveles de Tratamiento. Fig.8

NIVEL 1



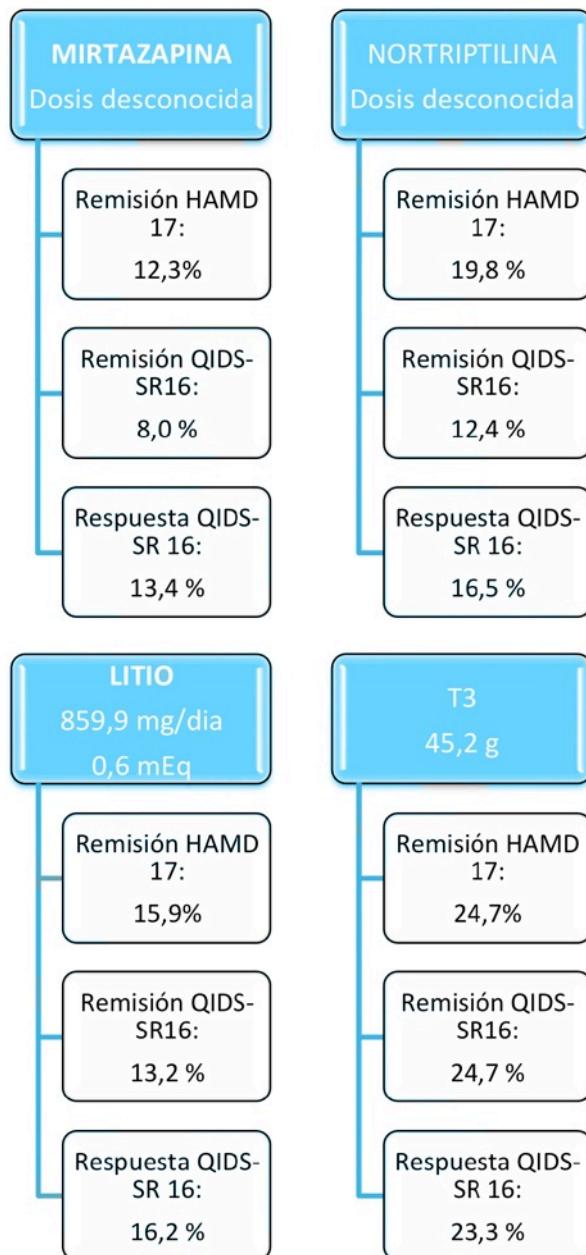
## Algoritmo STAR\*D: Niveles de Tratamiento. Fig.9



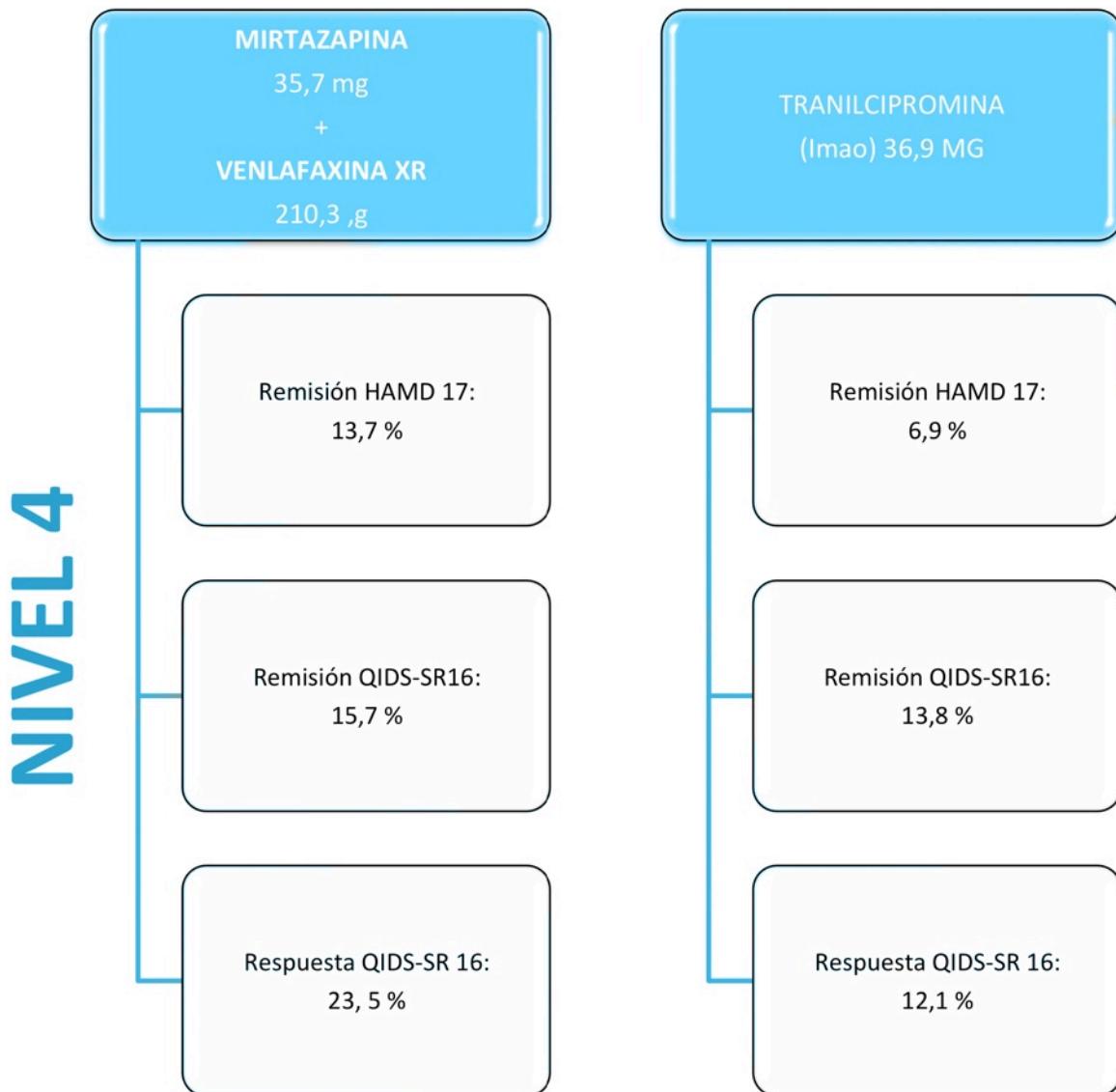
## Algoritmo STAR\*D: Niveles de Tratamiento. Fig.10

**NIVEL 3**  
Cambiar a otro fármaco

**NIVEL 3**  
Aumentar con otro fármaco



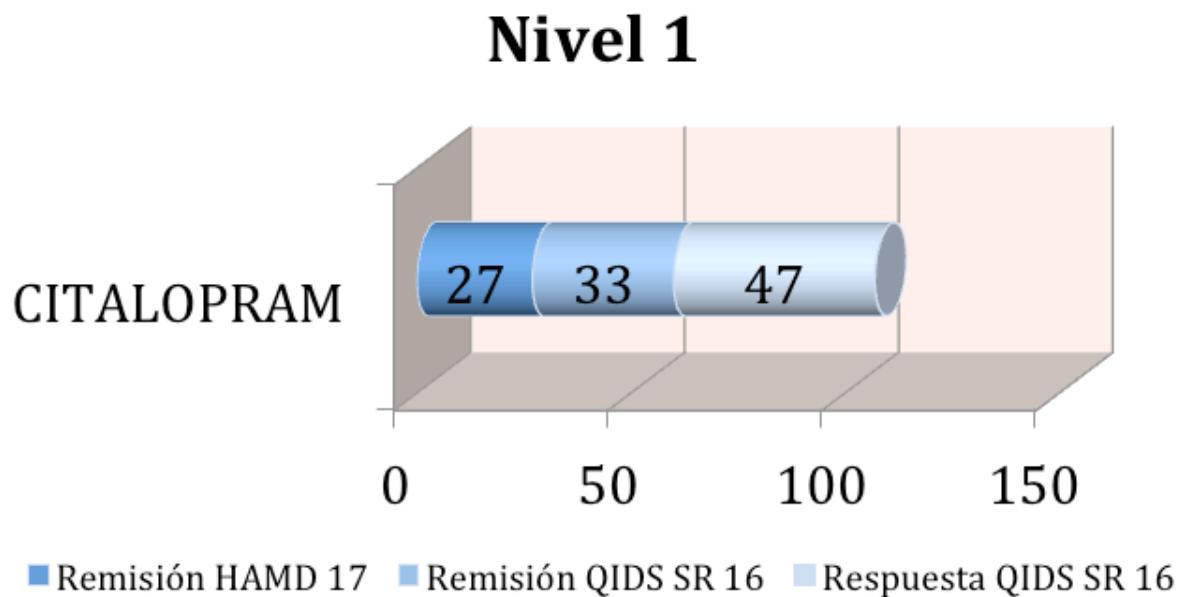
## Algoritmo STAR\*D: Niveles de Tratamiento. Fig.11



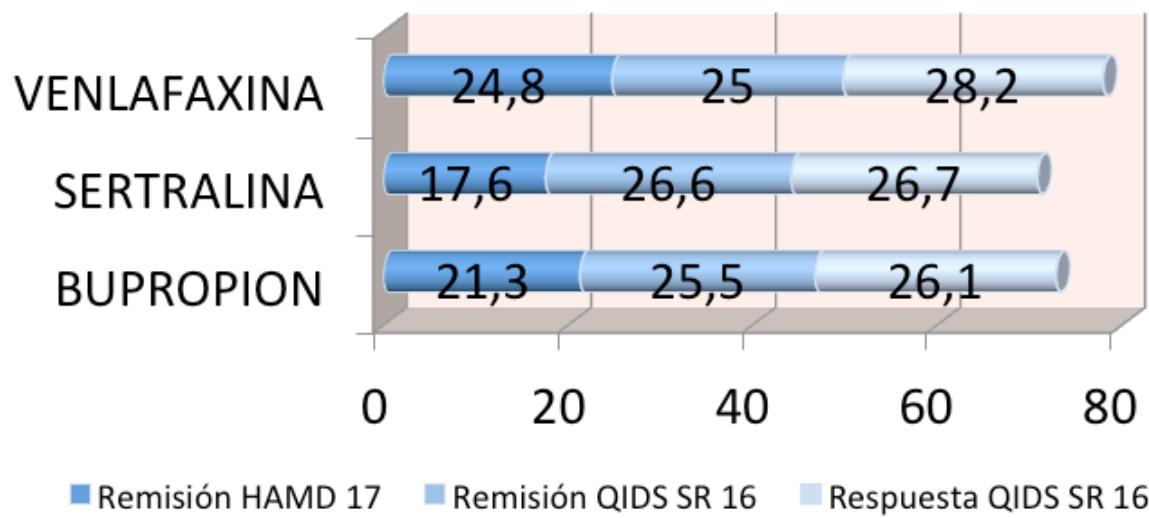
## Algoritmo STAR\*D: Niveles de Tratamiento. Fig.12



## Algoritmo STAR\*D: Niveles de Tratamiento. Fig.13

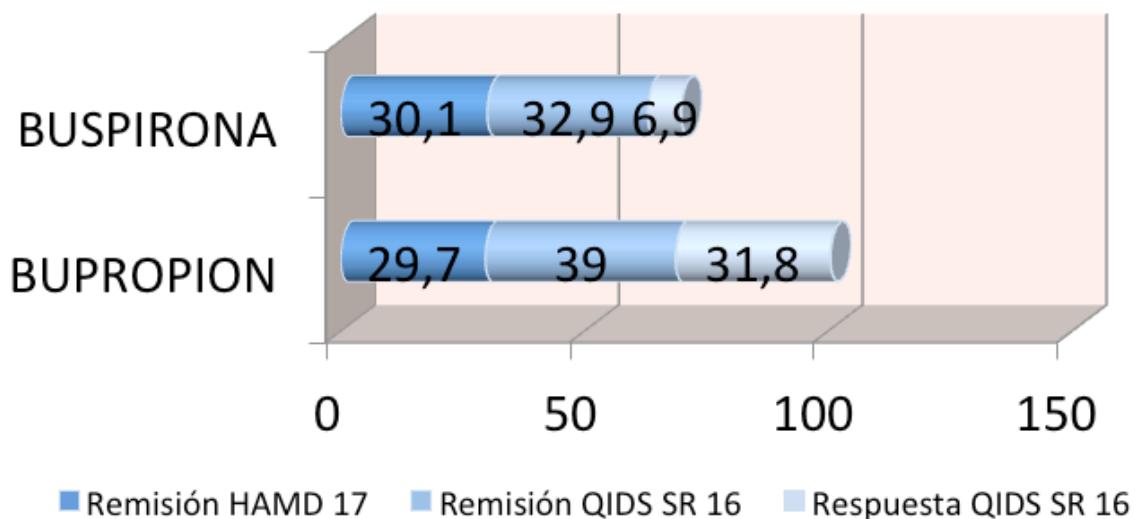


### Nivel 2: cambio de fármaco

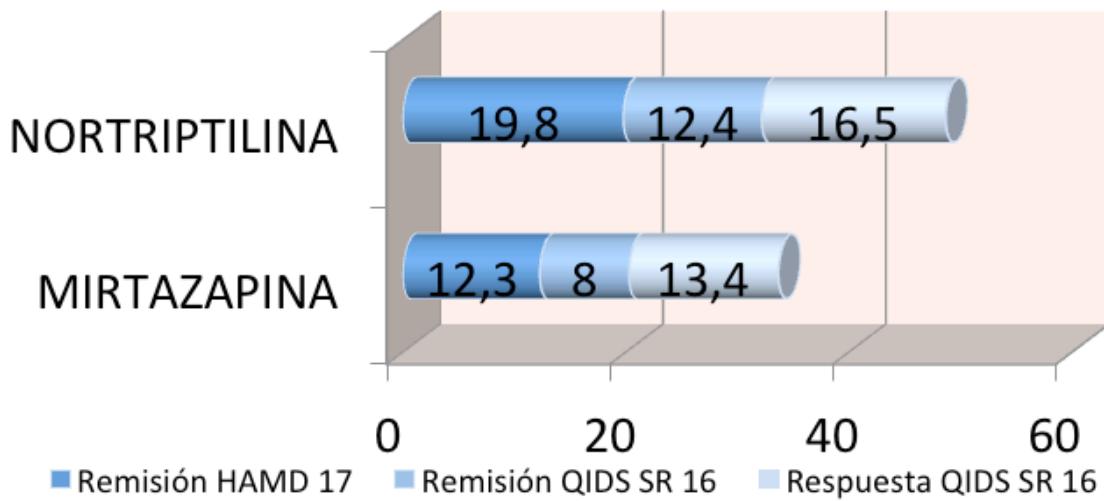


## Algoritmo STAR\*D: Niveles de Tratamiento. Fig.14

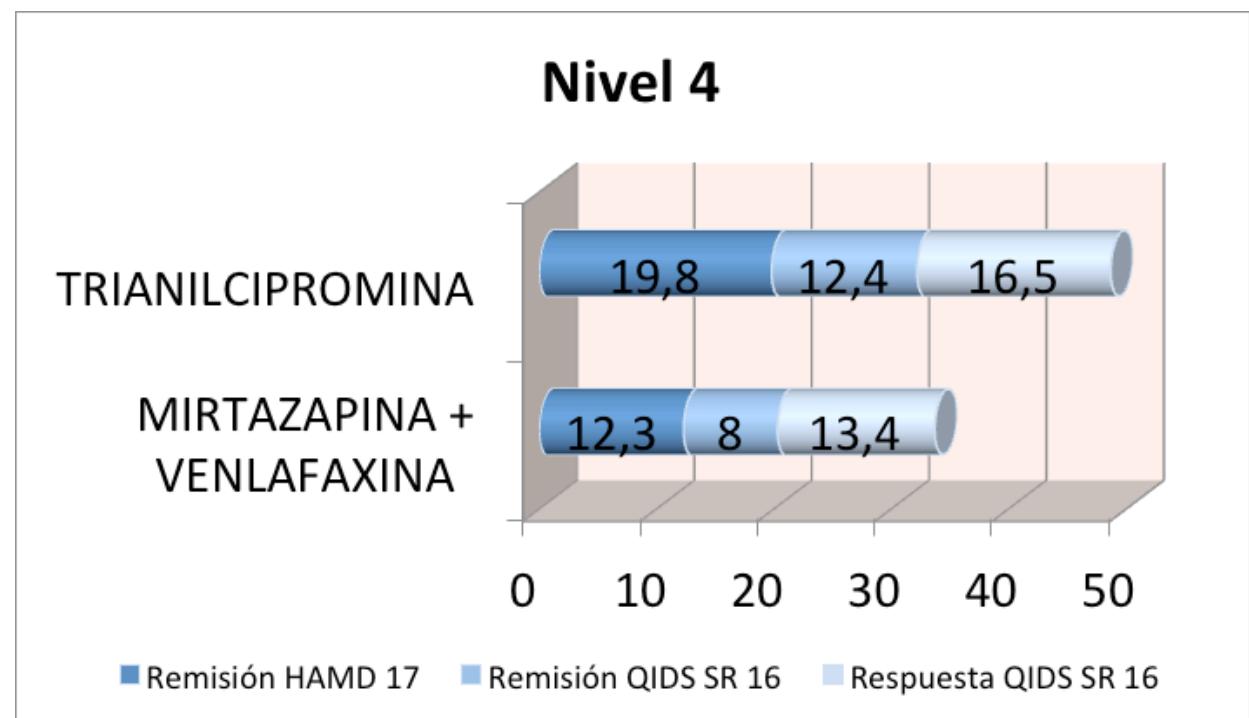
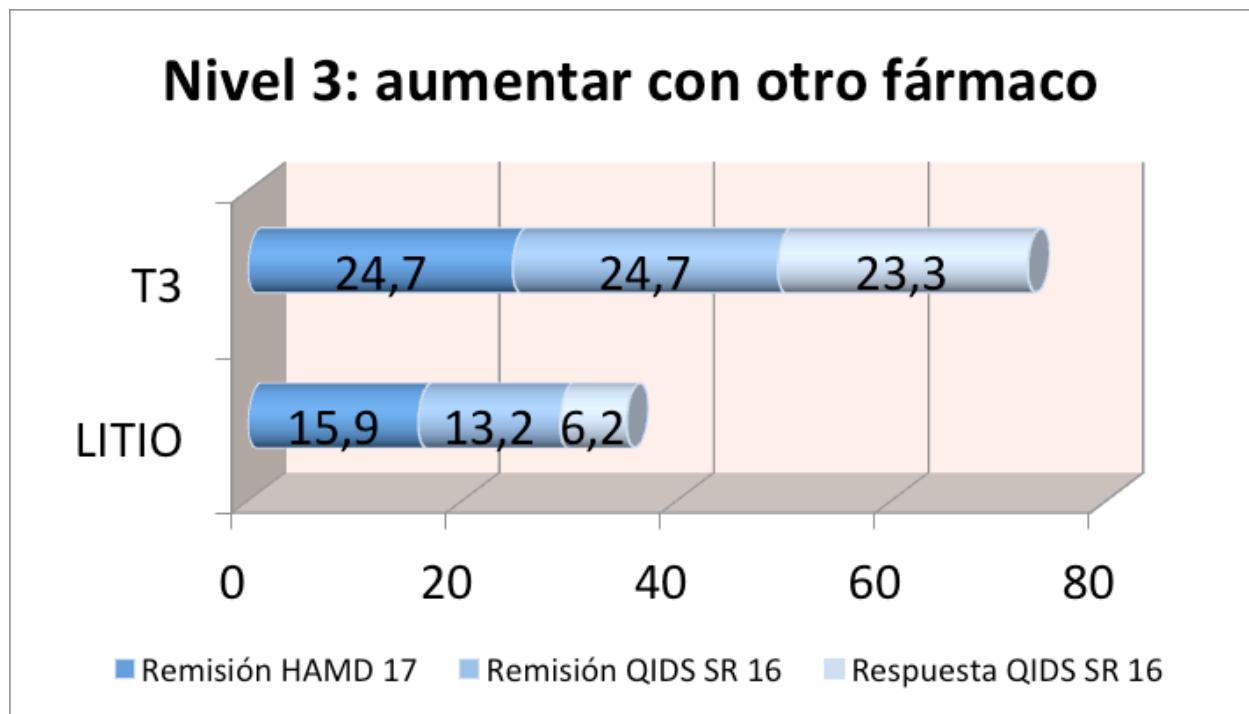
### Nivel 2: aumentar con otro fármaco



### Nivel 3: cambio de fármaco



## Algoritmo STAR\*D: Niveles de Tratamiento. Fig.15



#### **25.4.2.1.- Comentario**

Los datos de los ECAs (ver tabla 118 de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) apoyan que el cambiar de un antidepresivo a otro es útil clínicamente. Los cambios están asociados con tasas de remisión de aproximadamente un 20%. Los estudios abiertos de cambios informan de tasas de remisión mayores cuando los no respondedores a los ISRS se cambian a la venlafaxina. Esta ventaja se mantiene en los estudios ciegos, pero la magnitud del beneficio es mucho más modesta.

El principal mensaje de STAR D (Rush et al., 2003) es que algunos pacientes logran la remisión con cada estrategia sucesiva de tratamiento, aunque la proporción que lo alcanza disminuye conforme van fallando los sucesivos pasos. La falta de buenos datos objetivos para demostrar claramente la eficacia superior de una estrategia sobre otra, posiblemente refleja el hecho de que la diferencia total entre el tamaño del efecto entre las distintas estrategias es probable que sea pequeña. Como se ha visto en el estudio STAR D, (Rush et al., 2003) algunos pacientes tienen claras preferencias por un tratamiento sobre otro, basado al menos en parte en la percepción de la aceptabilidad del tratamiento y en el grado de respuesta al tratamiento en curso.

#### **25.4.2.2.- Resumen clínico para el tratamiento por pasos**

Las evidencias sobre las estrategias eficaces en las personas cuya depresión no ha respondido adecuadamente al tratamiento no son sólidas. Una estrategia habitual de primera línea (elección) es aumentar la dosis. Ésta no está respaldada por una evidencia convincente de su eficacia, aunque esta estrategia puede ser eficaz en algunas personas, sobre todo si han sido capaces de tolerar la dosis inicial del fármaco.

La evidencia para cambiar a otro antidepresivo es más fuerte robusta, pero no lo son los datos sobre cambios entre las distintas clases de antidepresivos. En general, sin embargo, el cambio de antidepresivo es probable que sea una estrategia útil, y los datos de los estudios primarios de eficacia "head to head"(uno frente a otro) sugieren que la venlafaxina y el escitalopram pueden ofrecer beneficios marginales con respecto a otros antidepresivos en este sentido. (NICE, 2010).

#### **25.4.3.- De la evidencia a las recomendaciones**

No hay grandes cambios entre las recomendaciones de la guía NICE (2004) y NICE (2010), ya que la evidencia para las estrategias secuenciales farmacológicas para las personas cuya depresión no ha respondido adecuadamente al tratamiento inicial es débil. La elección de un nuevo antidepresivo debería estar guiada por principios similares a los del antidepresivo de primera elección: por ejemplo, el potencial de efectos secundarios del fármaco. Ya que es posible que una mala respuesta al tratamiento inicial pueda deberse a que el tratamiento no se inició correctamente o no hubo adhe-

rencia, estos factores deberían ser revisados primero y considerar un aumento en la frecuencia del seguimiento.

## 25.5.- Recomendaciones

**25.1.** Si la depresión no muestra mejoría después de 2 a 4 semanas con el primer antidepresivo, compruebe que el fármaco se ha tomado con regularidad y en la dosis prescrita. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**25.2.** Si la respuesta está ausente o es mínima después de 3 a 4 semanas de tratamiento con una dosis terapéutica de un antidepresivo, aumente el nivel de apoyo (por ejemplo, semanales, presencial o por teléfono) y tenga en cuenta:

- El aumento de la dosis de acuerdo con la ficha técnica del fármaco si no hay efectos secundarios significativos o
- Cambiar a otro antidepresivo como se describe en el capítulo 32, si hay efectos secundarios o si la persona lo prefiere. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**25.3.** Si la depresión muestra alguna mejoría en 4 semanas, continúe el tratamiento durante otras 2 a 4 semanas. Considere la posibilidad de cambiar a otro antidepresivo como se describe en el capítulo 32 si:

- La respuesta sigue siendo insuficiente o
- Hay efectos secundarios o
- La persona prefiere cambiar el tratamiento. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**25.4.** Cuando revisamos el tratamiento farmacológico de una persona con depresión cuyos síntomas no han respondido adecuadamente a las intervenciones farmacológicas iniciales:

- Compruebe el cumplimiento y los efectos secundarios, del tratamiento inicial
- Aumente la frecuencia de las citas realizando un seguimiento del resultado con un instrumento validado
- Tenga en cuenta que la utilización de un único antidepresivo en lugar de la combinación o potenciación de fármacos generalmente se asocian con una menor carga de efectos secundarios

- Considere mantener el tratamiento farmacológico inicial si éste se ha prescrito inadecuadamente, incluyendo el aumento de la dosis y si ha habido problemas en la adherencia.
- Considere el cambio a otro antidepresivo.
- La evidencia de que existe una ventaja de cambiar a otro antidepresivo sobre la continuación del tratamiento con el antidepresivo en curso no es sólida. Además, tampoco existe evidencia suficientemente sólida sobre a qué antidepresivo cambiar. La elección debería ser guiada, por lo tanto, por los efectos secundarios y las posibles interacciones durante el período de cambio. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**25.5.** Al cambiar a otro antidepresivo, tenga en cuenta que la evidencia de la ventaja relativa del cambio, ya sea dentro de la misma clase o de clases distintas, es débil. Considere cambiar a:

- Inicialmente a otro un ISRS diferente o a un antidepresivos de nueva generación mejor tolerado
- Posteriormente, a un antidepresivo de otra clase farmacológica que pueda ser peor tolerado, por ejemplo, venlafaxina o un ADT. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**25.6.** No cambie o empiece, con dosulepina porque la evidencia que apoya su relativa tolerabilidad con respecto a otros antidepresivos es superada por el aumento del riesgo cardíaco y la toxicidad en sobredosis. (Advertencia. La utilización de este fármaco es mínima en el ámbito de la Atención Primaria en nuestro país.) (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**25.7.** Tenga en cuenta el potencial de interacciones en la determinación de la elección del nuevo fármaco , la naturaleza y duración de la transición al cambiar a otro antidepresivo, que en los de vida media corta puede lograrse normalmente en 1 semana. Tenga especial precaución cuando cambie:

- De fluoxetina a otros antidepresivos, ya que la fluoxetina tiene una vida media larga (aproximadamente 1 semana)
- De la fluoxetina o paroxetina a un ADT, ya que ambos fármacos inhiben el metabolismo de los ADT. Será necesario empezar con una dosis inicial menor del ADT, sobre todo si el cambio es desde la fluoxetina debido a su vida media larga

- De un ISRS a un nuevo antidepresivo serotoninérgico, debido al riesgo de un síndrome serotoninérgico(1) (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

(1) Las características del síndrome serotoninérgico incluyen confusión, delirio, temblores (escalofríos), sudoración, cambios en la tensión arterial y mioclonías

Después de varios ciclos de tratamiento, puede ser apropiado derivar a alguien con depresión a un especialista (por ejemplo, alguien con un interés especial en el tratamiento de la depresión o a un servicio especializado). Antes de decidir el próximo paso, debería haberse realizado una evaluación exhaustiva de los factores que influyen en la elección de tratamiento, incluido el riesgo de suicidio y de las enfermedades comórbidas asociadas. Puede ser conveniente volver a introducir los tratamientos anteriores, si éstos fueron dados o seguidos inadecuadamente.

**25.8.** Para una persona cuya depresión no ha podido responder a diversas estrategias terapéuticas como la combinación y potenciación de tratamientos, considere el derivar el caso a un médico con especial interés en el tratamiento de la depresión o a un servicio especializado. **RECOMENDACIÓN DÉBIL.**

**25.9.** Al utilizar asociaciones de medicamentos (que normalmente sólo debería ser iniciado en atención primaria si se consulta con un psiquiatra):

- Seleccione los medicamentos que se sabe que son seguros cuando se utilizan juntos
- Tenga en cuenta que causan, en general, una mayor carga de efectos secundarios
- Valore conjuntamente con la persona con depresión el fundamento de cualquier combinación y supervise cuidadosamente los efectos adversos
- Estar familiarizado con la evidencia primaria y considere obtener una segunda opinión cuando se utilizan combinaciones inusuales, cuando la evidencia para la estrategia elegida es limitada o el riesgo-beneficio no está claro
- Exponga los argumentos a favor de la combinación elegida. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

## **26.- ¿QUÉ ANTIDEPRESIVOS DEBO UTILIZAR COMO 2<sup>a</sup> ELECCIÓN?**

### **26.1.- Estrategias de cambio**

#### **26.1.1.- Introducción**

Alrededor del 20% al 30% de los pacientes con depresión no responden al primer antidepresivo prescrito (asumiendo una dosis adecuada, duración del tratamiento y el cumplimiento con la medicación; Cowen, 1998). En este punto como ocurre en la práctica clínica, si no existen efectos secundarios, se puede optar por aumentar la dosis a la máxima tolerada y, si todavía no hay respuesta o ésta es mínima, cambiar a otro antidepresivo (Anderson et al., 2008) o bien tras el fracaso del primer tratamiento, cambiar de antidepresivo directamente, si así lo prefiere el paciente o si se prevén efectos secundarios.

La mayoría de los médicos seleccionan un antidepresivo de una clase diferente al fármaco que tenía previamente (Fredman et al., 2000). Los estudios aleatorios referentes al cambio de antidepresivo son difíciles de interpretar, ya que incluyen pacientes de los que se puede esperar que puedan responder mal a uno de los tratamientos (por ejemplo, pacientes con depresión atípica en un estudio con un brazo con IMAO y otro con ADT, McGrath et al., 1993) o emplean un diseño cruzado (Thase et al., 1992; McGrath et al., 1993). Sin embargo, existen estudios abiertos que muestran que aproximadamente el 50% de los pacientes que no responden a su primer tratamiento es probable que respondan al segundo antidepresivo con independencia de si se trata de la misma clase o de uno diferente (Thase & Rush, 1997).

El fracaso de un fármaco de una clase no descarta el posible beneficio con otros fármacos de esa clase. Esto es particularmente cierto para los ISRS (Brown & Harrison 1995; Bull et al., 2002; Thase et al., 1997).

#### **26.1.2.- Los estudios considerados para la revisión**

En total, 6 estudios cumplieron los criterios de inclusión para la actualización de la guía NICE (2010) de los cuales 3 fueron incluidos en la guía anterior (2 en otras revisiones) . Dispusieron de datos para comparar diferentes estrategias de cambio, incluida la de continuar con el tratamiento con el antidepresivo en comparación con el cambio, la comparación de cambios a un antidepresivo solo, y la comparación de cambios a un antidepresivo solo en comparación con el cambio a las combinaciones de fármacos. Dispusieron de datos para comparar el tratamiento antidepresivo continuo versus el cambio a olanzapina, pero el GDG no lo consideró relevante para la práctica

clínica, por consiguiente no comunicaron los datos (pero están incluidos en otros sitios íntegramente).

Para más detalles sobre las características de los estudios individuales evaluados, referirse a la tabla 106 y al apéndice 17c de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

#### *Continuar con tratamiento antidepresivo frente al cambio*

Dispusieron de datos para comparar continuar con nortriptilina frente al cambio a la fluoxetina, comparar continuar con fluoxetina frente al cambio a la mianserina, y continuar con venlafaxina frente al cambio a la fluoxetina. No hubo evidencia de qué estrategia era la más efectiva, o más aceptable y tolerable.

Para más detalles sobre las características de los estudios individuales evaluados, referirse a la tabla 107, apéndice 16c y 19c de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

#### *Cambios de tratamiento antidepresivo (comparación de estrategias)*

Dispusieron de datos para comparar las siguientes estrategias de cambio: cambiar a la venlafaxina en comparación con cambiar a un ISRS (paroxetina o citalopram), y cambiar a la olanzapina + fluoxetina en comparación con cambiar a fluoxetina. Esta parte de la revisión actualiza la revisión de la venlafaxina para el tratamiento de la depresión resistente incluida en la guía anterior.

No hubo diferencias en cualquiera de las medidas entre las estrategias de cambio para la que se dispuso de datos, excepto en el número de personas que abandonan temprano el tratamiento debido a los efectos secundarios que favorecía a la fluoxetina frente a la fluoxetina más olanzapina. La combinación de los dos ensayos clínicos aleatorios en los que los no respondedores fueron asignados al azar a la venlafaxina o a un ISRS no mostraron ninguna ventaja significativa para la venlafaxina (NICE, 2010). El primer estudio (en pacientes gravemente enfermos) sugirió una ventaja de la venlafaxina en algunos de los resultados como se indicó en la guía anterior, pero el estudio posterior no lo hizo. Un análisis secundario de este último estudio, sin embargo, informa más tarde de una ventaja de la venlafaxina en un análisis secundario de los pacientes gravemente enfermos. Si venlafaxina tiene una ventaja en los pacientes con depresión grave es por lo tanto incierto.

Para más detalles sobre las características de los estudios individuales evaluados, referirse a la tabla 108, apéndice 16c, 18 y 19c de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

Un estudio aleatorizó tanto al tratamiento inicial como la estrategia de cambio, y esto fue analizado por separado (Thase, 2002). No mostró ventaja significativa estadística para cada estrategia (sertralina a imipramina o imipramina a sertralina), aunque hubo una ventaja para aquellos que

empiezan con imipramina y cambian a sertralina tras una respuesta inadecuada.Ver apéndice 16c de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) para más datos).

Además de los ECAs que fueron incluidos en el meta-análisis, en la búsqueda se obtuvieron dos grandes estudios aleatorios abiertos. En el primero, los no respondedores a un solo antidepresivo fueron aleatorizados para recibir venlafaxina u otro antidepresivo (Baldomero et al., 2005), y en el segundo, los no respondedores a citalopram fueron aleatorizados para cambiar a otro antidepresivo o recibir un aumento del fármaco; aquellos que no remitieron fueron después aleatorizados (STAR \* D, Rush et al., 2003). Para más detalles de los estudios consultar apéndice 17 de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).)

En el primero, un estudio abierto de 24 semanas de duración (Baldomero et al., 2005), de 3502 pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor, con síntomas depresivos subumbrales (8,7%) y con distimia (16%), cuyos síntomas depresivos (HRSD puntuaciones por encima de 17) no habían respondido al tratamiento con un antidepresivo (el más frecuente, un ISRS) durante al menos 4 semanas, 1830 personas fueron asignados al azar a venlafaxina XR (dosis media 164mg) y 1672 a otros antidepresivos (diferentes a los utilizados en el tratamiento anterior y que incluía a la fluoxetina (17%), paroxetina (21,3%), citalopram (20,1%), sertralina (19,1%) y mirtazapina (7,9%). Hubo poca diferencia en la puntuación media final de la de depresión entre el grupo de venlafaxina y el otro grupo de antidepresivos (venlafaxina 7,89 (sd; 6,5); otros antidepresivos 8,84 (6,7)). Sin embargo, 967 personas (52% del número total aleatorizado) que tomaron venlafaxina alcanzaron la remisión (HRSD <= 7) al igual que 755 (45% del número aleatorio) tomando otros antidepresivos. La tasa de respuesta (50% de reducción en las puntuaciones basales HRSD) fue de 1262 (69%) en el grupo de venlafaxina y 1034 (62%) en el otro grupo. Las cifras fueron calculadas a partir del número de aleatorizados en lugar de la población "ITT" (intention to treat population- población de pacientes agrupada por intención de tratar, no interesa si pasan a otro grupo solo el grupo inicial) utilizadas por los autores de los estudios.

Ya que el estudio STAR \* D (Rush et al., 2003) contenía tanto un brazo de cambio como de aumento, los datos de este estudio se resumen en la sección que hay a continuación.

## 26.2.- Secuencia de alternativas para el tratamiento para aliviar la depresión STAR \* D (Rush et al., 2003)

STAR \* D (Rush et al., 2003) es un estudio de cuatro niveles diseñado para evaluar los tratamientos en pacientes que no habían respondido a tratamientos previos. En cada nivel los pacientes que no habían respondido al tratamiento en el nivel anterior fueron aleatorizados a

diferentes opciones de tratamiento. En el primer nivel, todos los pacientes recibieron citalopram. Aquellos que no respondieron (QIDS-SR> 5) se trasladaban al nivel 2 en los que se asignaron al azar para cambiar a otro antidepresivo (bupropion, sertralina o venlafaxina XR) o para recibir un tratamiento adicional (bupropión, buspirona o TCC). Aquellos que no respondían al tratamiento en el nivel 2 se trasladaban al nivel 3, donde fueron aleatorizados de nuevo para cambiar a la mirtazapina o nortriptilina o para recibir un fármaco adicional (litio o T3, para aquellos con bupropion, sertralina o venlafaxina XR). Además, aquellos que no habían respondido a la TCC en el nivel 2 fueron aleatorizados para bupropión o venlafaxina XR para garantizar que todos los que entraban en el nivel 3 no habían respondido a dos tipos de antidepresivos. Aquellos que no respondían se trasladaban al nivel 3. Aquellos que no respondían en el nivel 3 de tratamiento se trasladaban al nivel 4 y fueron re-aleatorizados a trancipromina o mirtazapina más venlafaxina XR.

El estudio fue diseñado para ser lo más similar posible a la práctica clínica real. Para lograr esto, a los pacientes se les permitió optar por no ser asignados al azar al cambio de fármaco, la adición de tratamientos y, en el nivel 2, a la TCC. No se les permitió optar por la asignación al azar a un agente particular en el cambio de fármacos o en la adición de fármacos. También se les dieron todos los tratamientos en estudio abierto<sup>58</sup>. La medicación era gratuita para los participantes del ensayo, pero tenían que pagar el tratamiento de la TCC (Weissman, 2007). La dimensión de la preferencia del paciente del ensayo hizo que hubiera 12 permutaciones de preferencias en la asignación al azar en el nivel 2, que en gran medida se suma a la complejidad del ensayo. Por ejemplo, sólo los datos de los pacientes que aceptaron la asignación al azar a una adición o a la opción de cambio incluida la TCC se pueden utilizar para comparar con la TCC (ya sea como opción de cambio o como un tratamiento añadido).

Es difícil sacar conclusiones acerca de las opciones de secuencia adecuada, ya que hay muchas permutaciones posibles de los tratamientos en el ensayo. Los pacientes que llegaron al nivel cuatro (es decir, habían fracasado en 3 ensayos de fármaco o 3 fármacos mas un tratamiento con TCC) habían seguido diversas rutas a través del estudio. Él o ella pueden haber tomado el citalopram de manera continuada (potenciado con 2 agentes por separado), o puede haberse tratado con tres diferentes antidepresivos individualmente, o cambiar de un fármaco individual a una combinación de fármacos y al contrario. El porcentaje de remisión alcanzado para cada estrategia de tratamiento se muestra en las figuras 8-15 en las páginas 276 -283 y en la Tabla 117 de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

<sup>58</sup> Estudio abierto: Aquél en el que el tratamiento administrado es conocido por el investigador y el sujeto de la investigación

## Comentarios

Los datos de los ECAs -ver tabla 118 de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))-, apoyan que el cambiar de un antidepresivo a otro es útil (merece la pena) clínicamente, los cambios están asociados con tasas de remisión de aproximadamente un 20%. Los estudios abiertos de cambios informan de tasas de remisión mayores cuando los no respondedores a los ISRS se cambian a la venlafaxina. Esta ventaja se mantiene en los estudios ciegos, pero la magnitud del beneficio es mucho más modesta.

### 26.2.1.- Resumen clínico sobre los pasos del tratamiento.

Las evidencias sobre las estrategias eficaces en las personas cuya depresión no ha respondido adecuadamente al tratamiento no son sólidas. Una estrategia habitual de primera elección es aumentar la dosis; ésta no está respaldada por una evidencia convincente de su eficacia, aunque esta estrategia puede ser eficaz en algunas personas, sobre todo si han sido capaces de tolerar la dosis inicial del fármaco.

La evidencia para cambiar a otro antidepresivo es más robusta, pero no lo son los datos sobre cambios entre las distintas clases de antidepresivos. En general, sin embargo, el cambio de antidepresivo es probable que sea una estrategia útil, y los datos de los estudios primarios de eficacia "head to head" (uno frente a otro) sugieren que la venlafaxina y el escitalopram pueden ofrecer beneficios marginales con respecto a otros antidepresivos en este sentido. El principal mensaje de STAR D (Rush et al., 2003) es que algunos pacientes logran la remisión con cada estrategia sucesiva de tratamiento, aunque la proporción de lograrlo disminuye conforme se van fallando los sucesivos pasos. La falta de buenos datos objetivos para demostrar claramente la eficacia superior de una estrategia sobre otra, probablemente refleja el hecho de que la diferencia total entre el tamaño del efecto entre las distintas estrategias es probable que sea pequeña. Como se ha visto en el estudio STAR D , (Rush et al., 2003) algunos pacientes tienen claras preferencias por un tratamiento sobre otro, basado al menos en parte en la percepción de la aceptabilidad del tratamiento y en el grado de respuesta al tratamiento actual. (NICE, 2010).

Habida cuenta de la escasez de la evidencia de los estudios de cambio de antidepresivo, también se consideró la evidencia de los estudios primarios de eficacia en los que se compararon directamente los antidepresivos. Hay que tener precaución para extrapolar los datos de estos estudios a las personas cuyas enfermedades no han respondido a ensayos secuenciales de los fármacos antidepresivos.

Los datos de los estudios de cambio de antidepresivos y los estudios "head to head" (uno frente a otro) sugieren que puede haber una pequeña ventaja en cuanto a eficacia del escitalopram y venlafaxina con respecto a otros antidepresivos. Esta ventaja es demasiado pequeña para ser clínicamente significativa cuando se consideran todas las personas con depresión en conjunto, pero puede ser lo suficientemente grande como para que sea clínicamente útil en los que no se han beneficiado del tratamiento con un primer o segundo antidepresivo. Sin embargo, la evidencia actual no es lo suficientemente robusta como para establecer una recomendación. (NICE, 2010).

### 26.3.- De las evidencias a las recomendaciones.

Dado que la evidencia para la secuenciación de estrategias farmacológicas para las personas cuya depresión no ha respondido adecuadamente al tratamiento inicial es débil, las recomendaciones que figuran en la guía anterior no se han modificado en gran parte, a pesar de que han sido actualizadas para reflejar los nuevos estilos de NICE. La elección de un nuevo fármaco debería guiarse por los principios similares a los de la elección inicial de la medicación, por ejemplo, el potencial de efectos secundarios de un fármaco. Dado que es posible que la mala respuesta al tratamiento inicial pueda ser debido a que no hubo adhesión al tratamiento o no se inició correctamente , estos factores deberían ser examinados en primer lugar y considerar aumentar la frecuencia del seguimiento.(NICE, 2010).

### 26.4.- Antidepresivos tricíclicos (ADT)

#### 26.4.1.- Introducción

Los ADT se han utilizado para tratar la depresión durante más de 40 años. Actualmente están disponibles en el Reino Unido nueve ADT. Se cree que ejercen su efecto terapéutico a través de la inhibición de la recaptación de los neurotransmisores monoaminenérgicos en la neurona presináptica aumentando así la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica. Aunque todos los antidepresivos tricíclicos bloquean la recaptación de ambas aminas, varían en su selectividad, por ejemplo, la clomipramina es principalmente serotoninérgica y la imipramina noradrenérgica.

Todos los ADT causan, en distintos grados, efectos secundarios anticolinérgicos (boca seca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, sudoración), sedación e hipotensión postural. Por estos efectos secundarios es necesario comenzar con una dosis baja e ir aumentando lentamente. En muchos pacientes la «dosis terapéutica» no se alcanza nunca, ya sea porque el paciente no la puede tolerar o porque el médico no aumenta la dosis progresivamente.

Todos los ADT, excepto la Lofepramina, son tóxicos en caso de sobredosis con convulsiones y arritmias, siendo un motivo de especial preocupación. Esta toxicidad, y la mala tolerabilidad en general percibida de estos fármacos, han conducido a una disminución de su uso en el Reino Unido durante la última década. (NICE, 2010).

#### **Amitriptilina**

Aunque no fue el primer ADT y tampoco es el mejor tolerado o el que más se prescribe, es el fármaco estándar contra el que los nuevos antidepresivos se comparan con respecto a la eficacia y la tolerabilidad. La Amitriptilina puede ser ligeramente más efectiva que otros antidepresivos; un beneficio potencial que es contrarrestado por su mala tolerabilidad (Barbui & Hotopf, 2001). Los beneficios de eficacia pueden ser más marcados en los pacientes hospitalizados (Anderson et al., 2000).

#### **26.4.2.- Los estudios considerados para revisión**

Ver anexo 2 para más información.

#### **26.4.3.- Conclusiones de la evidencia**

Ver anexo 2 para más información.

#### **26.4.4.- Resumen clínico**

La amitriptilina es tan eficaz como otros antidepresivos, aunque los pacientes que toman este fármaco refieren más efectos adversos y tienden a dejar el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios. (NICE, 2010).

#### **26.4.5.- Los antidepresivos tricíclicos - una visión general de los datos seleccionados**

Esta sección recoge los datos de otras revisiones donde un ADT fue utilizado como un tratamiento de comparación. Por tanto, no se llevó a cabo una revisión sistemática desde una búsqueda sistemática- de todos los ensayos de los ADT. En concreto, no incluye comparaciones de antidepresivos tricíclicos con otros antidepresivos tricíclicos. (NICE, 2010).

#### **26.4.6.- Estudios considerados para la revisión**

Ver anexo 2 para más información.

#### **26.4.7.- Conclusiones de la evidencia**

Ver anexo 2 para más información.

#### **26.4.8.- Resumen clínico**

Los antidepresivos tricíclicos tienen igual eficacia, comparada con los antidepresivos alternativos, pero son menos tolerados (particularmente en pacientes ambulatorios). (NICE, 2010).

### **26.5.- Antidepresivos de tercera generación**

Este grupo diverso de antidepresivos se comercializó después de los ISRS. El objetivo era ampliar el mecanismo de acción más allá de la serotonina con el fin de mejorar la eficacia sin incurrir en los efectos secundarios o toxicidad en caso de sobredosis asociadas con el ADT. Los siguientes fármacos se examinan en esta sección: duloxetina, mirtazapina, reboxetina y venlafaxina.

#### **26.5.1.- La Duloxetina**

##### **26.5.1.1. Introducción**

La duloxetina es similar a la venlafaxina en la medida en que inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, y es un débil inhibidor de la recaptación de dopamina. Se asocia a náuseas, cefaleas y también puede aumentar la tensión arterial. Es uno de los pocos antidepresivos que se ha probado en ensayos a doble ciego con placebo en pacientes de edad avanzada. La duloxetina está disponible con dos marcas registradas del mismo fabricante. Una indicación es principalmente para la depresión, y la otra para la incontinencia urinaria por estrés.

La duloxetina tiene la licencia después de la publicación de la guía NICE (2004).

##### **26.5.1.2.- Revisión de la evidencia clínica**

Ver anexo 2 para más información.

### **26.5.1.3.- Resumen clínico para duloxetina**

No parece haber ninguna ventaja para la duloxetina frente a otros fármacos antidepresivos. La diferencia en las puntuaciones de la depresión al final del estudio en comparación con el placebo es pequeña y no parece haber una importante reducción en el dolor asociado con la depresión en los ensayos que informaron esta medida ( $DMP = -0,74$  (-1,13 a -0,34), es decir,  $\frac{3}{4}$  de un punto de diferencia entre los grupos). No parece haber ninguna ventaja para las dosis de duloxetina por encima de la dosis de 60 mg de licencia, aunque hay pocos estudios que comparan las dosis más altas, y no hay ensayos que compararon 60 mg con dosis más altas. No se encontró ninguna ventaja para aumentar la dosis para los respondedores parciales.

En general, la calidad de la evidencia fue disminuida a causa de las poblaciones de pacientes muy selectivas en los ensayos, con evidencia en algunas combinaciones de comparación de resultados disminuidos aún más en gran parte debido a un escaso número de ensayos. Dado que la duloxetina tiene todavía la patente, el coste de adquisición es relativamente alto en comparación con los antidepresivos disponibles en forma genérica.(NICE, 2010).

## **26.5.2.- Mirtazapina**

### **26.5.2.1.- Introducción**

La mirtazapina es un antidepresivo específico de la serotonina y noradrenalina (NaSA) que bloquea los receptores alfa 2 presinápticos NA y 5HT en las neuronas y también bloquea los receptores postsinápticos 5HT2 (produce menos disfunción sexual, pero posiblemente empeora los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo) y los receptores 5HT3 (menos náuseas). Puede causar aumento de peso y sedación. (NICE, 2010).

### **26.5.2.2.- Los estudios considerados para la revisión**

Ver anexo 2 para más información.

### **26.5.2.3.- Evidencias sobre mirtazapina**

Ver anexo 2 para más información.

### **26.5.2.4.- Resumen clínico sobre mirtazapina**

No hay diferencia entre mirtazapina y otros antidepresivos en cualquier medida de eficacia, aunque en términos de lograr la remisión la mirtazapina parece tener una ventaja estadística aunque no clínica. Además, la mirtazapina tiene una ventaja estadística sobre los ISRS en términos de reducción de los síntomas de depresión, pero la diferencia no es clínicamente importante.

Sin embargo, hay una fuerte evidencia de que los pacientes que toman mirtazapina tienen menos probabilidades de dejar temprano el tratamiento a causa de los efectos secundarios, aunque no hay diferencia con los otros antidepresivos en los pacientes que comunicaron efectos secundarios o que dejaron temprano el tratamiento por cualquier razón.

Por lo tanto, aunque mirtazapina es tan eficaz como otros antidepresivos, puede tener una ventaja en términos de reducir los efectos secundarios que pueden llevar a los pacientes a abandonar el tratamiento temprano. (NICE, 2010).

### **26.5.3.- Reboxetina**

#### **26.5.3.1.- Introducción**

Reboxetina es un inhibidor relativamente selectivo de la recaptación noradrenérgica. Los efectos secundarios incluyen insomnio, sudoración, mareos, sequedad de boca y estreñimiento (Holm & Spencer, 1999). Puede también disminuir los niveles séricos de potasio (ABPI, 2003). No está autorizado para su uso en ancianos. (NICE, 2010).

#### **26.5.3.2.-Estudios considerados para la revisión**

Ver anexo 2 para más información.

#### **26.5.3.3.-Conclusiones de la evidencia para la reboxetina en comparación con el placebo.**

Ver anexo 2 para más información.

#### **26.5.3.4.-Resumen clínico**

La reboxetina es superior al placebo y tan eficaz como otros antidepresivos en el tratamiento de la depresión. No hay evidencia suficiente para hacer una recomendación sobre la tolerabilidad en comparación con placebo o antidepresivos alternativos. (NICE, 2010).

## 26.5.4.- Venlafaxina

### 26.5.4.1.- Introducción

Venlafaxina fue la primera de la nueva generación de antidepresivos de doble acción. Inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina de la misma forma que los ADT. A la dosis estándar de 75 mg es un ISRS, apareciendo la doble acción a dosis de 150 mg y superiores. En dosis más altas también inhibe la recaptación de la dopamina.

La venlafaxina tiene una amplia gama de efectos secundarios similares a los de los ADT y los ISRS. Puede aumentar la tensión arterial en dosis elevadas, y se asocia con una alta incidencia de síntomas de discontinuación siendo más tóxica que los ISRS en caso de sobredosis (NICE, 2010).

### 26.5.4.2.- Estudios considerados para la revisión

Ver anexo 2 para más información.

### 26.5.4.3.- Conclusiones de la evidencia

- **Efecto del tratamiento sobre la eficacia.** Ver anexo 2 para más información.
- **Efecto del entorno en la eficacia del tratamiento.** Ver anexo 2 para más información.
- **Efecto de la dosis de venlafaxina en la eficacia del tratamiento.** Ver anexo 2 para más información.
  - **Aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento.** Ver anexo 2 para más información.
  - **La aceptabilidad y la tolerabilidad del tratamiento por el entorno.** Ver anexo 2 para más información.
  - **Aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento con venlafaxina en dosis de 75 mg.** Ver anexo 2 para más información.
    - **Baja dosis de venlafaxina ( $\leq 150 \text{ mg}$ ).** Ver anexo 2 para más información.
    - **Alta dosis de venlafaxina ( $\geq 150 \text{ mg}$ ).** Ver anexo 2 para más información.

#### **26.5.4.4.- Resumen clínico**

No hay diferencias clínicamente importantes entre la venlafaxina (en cualquier dosis) y otros antidepresivos en cualquier resultado de eficacia. Esto también ocurre en cuanto a la aceptación y la tolerabilidad. Sin embargo, hay alguna evidencia de que los pacientes que toman venlafaxina son más propensos a abandonar el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios, sobre todo a dosis bajas ( $\leq 150$  mg) al comparar la venlafaxina con la fluoxetina.

Los resultados fueron similares en el sub-análisis en cuanto al ámbito, excepto para los pacientes hospitalizados, que los que recibieron venlafaxina era menos probable que interrumpieran temprano el tratamiento en comparación con los ADT y los ISRS. Además, un estudio pequeño de pacientes encontró que la venlafaxina fue más eficaz que los ISRS. En pacientes ambulatorios, hubo alguna evidencia de una mayor eficacia en comparación con otros antidepresivos, pero sólo en la respuesta (NICE, 2010).

#### **26.5.5.- Agomelatina**

Este fármaco no tiene licencia en el Reino Unido por lo que la guía NICE (2010) no lo recoge en su revisión. Toda la información añadida aquí ha sido extraída del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME EASP).

##### **26.5.5.1.- Qué es**

Agomelatina (AG), primera molécula de una nueva familia de antidepresivos con un mecanismo de acción diferente. Se ha autorizado para el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos. La dosis recomendada es 25 mg/d vía oral antes de acostarse; pudiendo aumentarse hasta 50 mg, si tras dos semanas de tratamiento no se observa mejoría (Ficha técnica de Agomelatina, 2010; Agomelatine, 2009).

##### **26.5.5.2.- Cómo actúa**

AG actúa como agonista selectivo de los receptores de melatonina (MT1 y MT2) y antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos (5-HT2c), aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina –específicamente en la corteza frontal– y no afecta a los niveles extracelulares de serotonina (Ficha técnica de Agomelatina, 2010; Agomelatine, 2009a; Agomelatine, 2009b; Agomelatine, 2009c).

### **26.5.5.3.- Eficacia**

Se dispone de tres ensayos clínicos a corto plazo en los que se evaluó la eficacia antidepresiva de AG de acuerdo con la reducción de la puntuación en la escala de depresión de Hamilton (*HAM-D17*) (Lôo, 2009; Kennedy, 2006; Olié, 2007).

En uno de éstos se comparó AG frente al placebo, utilizando paroxetina (20 mg) como control activo, observándose una eficacia superior al placebo con ambos medicamentos (Lôo, 2009). En los restantes estudios se comparó la eficacia de AG frente a placebo (Kennedy, 2006; Olié, 2007), observándose una diferencia significativa frente a placebo en la escala *HAM-D17* (Olié, 2007). Se ha publicado un análisis conjunto de los anteriores ensayos, respecto al subgrupo de pacientes con depresión mayor grave ( $HAM-D17 \geq 25$ ), que muestra la superioridad de AG frente a placebo (Montgomery, 2007). Se dispone de dos ensayos clínicos comparativos frente a venlafaxina, en los que la eficacia antidepresiva no figuraba como variable principal: así, en uno de ellos se investigaron los efectos de AG sobre la función sexual (Kennedy, 2008); mientras que, en el segundo, se evaluó el efecto del tratamiento sobre el sueño (Lemoine, 2007). En ambos estudios, los resultados mostraron una eficacia antidepresiva de AG similar a la de venlafaxina (Kennedy, 2008; Lemoine, 2007). Se dispone de un meta-análisis realizado con seis ensayos clínicos con AG (Lôo, 2009; Kennedy, 2006; Olié, 2007; Agomelatine, 2009a), cuyos resultados muestran una diferencia del efecto antidepresivo frente a placebo de 1,5 en la escala *HAM-D17*; lo que, de acuerdo con la EMEA, representa una relevancia clínica dudosa, al considerarse como relevantes las diferencias  $>3,5$  puntos. Adicionalmente, con respecto a la prevención de recaídas, aunque parece observarse cierto efecto positivo frente al placebo, su magnitud tiene una relevancia clínica marginal (Agomelatine, 2009a; Goodwin, 2009).

### **26.5.5.4.- Lugar en terapéutica**

AG es un nuevo medicamento antidepresivo que presenta un mecanismo de acción diferente. No se dispone de estudios publicados frente a otros antidepresivos en los que se haya utilizado la eficacia antidepresiva como criterio principal de evaluación; además, en las comparaciones frente a placebo, el tratamiento con AG ha mostrado una eficacia antidepresiva de dudosa relevancia clínica. Aunque presenta un perfil de seguridad diferente al de los ISRS, al no asociarse a un aumento de peso y producir menos alteraciones de la función sexual, su seguridad a largo plazo no está establecida. A la vista de lo anterior, y teniendo en cuenta que el coste del tratamiento es superior, no parece que la comercialización de AG suponga un avance en terapéutica.

## **26.5.6.- Bupropion**

Este fármaco no tiene licencia en el Reino Unido por lo que la guía NICE (2010) no lo recoge en su revisión. Toda la información añadida aquí ha sido extraída del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME EASP).

### **26.5.6.1.- Qué es**

El bupropion (BU), anteriormente disponible para la deshabituación tabáquica, ha sido autorizado recientemente para el tratamiento de los episodios de depresión mayor. La dosis inicial recomendada en adultos es de 150 mg/1vez/d; que puede aumentar a 300 mg/1vez/d, cuando no se observa mejoría tras 4 semanas (Ficha técnica de Bupropion, 2007). La dosis óptima no ha sido establecida definitivamente en los estudios clínicos.

### **26.5.6.2.- Cómo actúa**

BU es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) con un efecto mínimo sobre la recaptación de serotonina. Aunque se desconoce su mecanismo de acción como antidepresivo, se supone que está mediado por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos (Ficha técnica de Bupropion, 2007).

### **26.5.6.3.- Eficacia**

Los estudios disponibles de BU se han realizado tanto con la forma de liberación modificada comercializada en España (BU-XL) que se administra 1/vez/d, como con la de liberación prolongada (BU-SR) disponible en EE.UU. que se administra 2/veces/d, siendo ambas bioequivalentes (Fava, 2005). En los ensayos clínicos comparativos, BU-SR ha mostrado una eficacia antidepresiva similar a fluoxetina (Coleman, 2001), sertralina (Kavoussi, 1997; Croft, 1999; Coleman, 1999; Rush, 2006b) paroxetina (Weihs, 2000) y venlafaxina (Rush, 2006b); siendo su efecto sobre la calidad de vida en pacientes mayores de 60 años, similar a paroxetina (Doraiswamy, 2001). Por su parte, BU-XL ha mostrado una eficacia similar a venlafaxina (Thase, 2006) y escitalopram (Clayton, 2006). Según los resultados de un meta-análisis la eficacia del tratamiento con BU sería similar a la observada con algunos antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) (fluoxetina, paroxetina, sertralina) (Thase, 2005). No obstante, en otro meta-análisis, que incluye 117 ensayos clínicos, no figura BU entre los antidepresivos más eficaces, ni entre los de relación beneficio/riesgo más favorable para el tratamiento inicial de la depresión mayor (Cipriani, 2009).

#### 26.5.5.4.- Lugar en terapéutica

En los ensayos clínicos comparativos, el tratamiento con BU ha mostrado una eficacia antidepresiva similar a los ISRS y venlafaxina, con menor incidencia de alteraciones de la función sexual. Exceptuando este aspecto, su perfil de efectos adversos es similar al de los ISRS, si bien parece asociarse a un mayor riesgo de convulsiones, dosis-dependiente. El tratamiento con BU podría considerarse como una alternativa en el tratamiento de la depresión mayor, de utilidad en pacientes en los que la afectación de la función sexual constituya un aspecto relevante.

### 26.6.- Recomendaciones

**26.1.** Cuando revisamos el tratamiento farmacológico para una persona con depresión cuyos síntomas no han respondido adecuadamente a las intervenciones farmacológicas iniciales:

- Compruebe el cumplimiento del tratamiento inicial y los efectos secundarios.
- Aumente la frecuencia de las citas realizando un seguimiento del resultado con un instrumento validado
- Tenga en cuenta que la utilización de un único antidepresivo en lugar de la combinación o potenciación de fármacos generalmente se asocia con una menor carga de efectos secundarios
- Considere mantener el tratamiento farmacológico inicial si éste se ha prescrito inadecuadamente, incluyendo el aumento de la dosis y si ha habido problemas en la adherencia.
- Considere el cambio a otro antidepresivo. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

La evidencia de una ventaja de cambiar a otro antidepresivo sobre la continuación del tratamiento con el antidepresivo en curso no es sólida. Además, no existe evidencia suficientemente sólida sobre a qué antidepresivo cambiar. La elección debería ser guiada por lo tanto por los efectos secundarios y las posibles interacciones durante el período de cambio.

**26.2.** Al cambiar a otro antidepresivo, tenga en cuenta de que la evidencia de la ventaja relativa del cambio, ya sea dentro de la misma clase o de clases distintas, es débil. considere cambiar a:

- Inicialmente a otro ISRS diferente o a un antidepresivo de nueva generación mejor tolerado
- Posteriormente, a un antidepresivo de otra clase farmacológica que pueda ser peor tolerado, por ejemplo, venlafaxina, o un ADT. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**26.3.** No cambie o empiece con dosulepina porque la evidencia que apoya su relativa tolerabilidad con respecto a otros antidepresivos es superada por el aumento del riesgo cardíaco y la toxicidad en sobredosis. (Advertencia. La utilización de este fármaco es mínima en el ámbito de la Atención Primaria en nuestro país.) (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**26.4.** Tenga en cuenta el potencial de interacciones en la determinación de la elección del nuevo fármaco y la naturaleza y duración de la transición al cambiar a otro antidepresivo, que en los de vida media corta puede lograrse normalmente en 1 semana. Tenga especial precución cuando cambie:

- De fluoxetina a otros antidepresivos, ya que la fluoxetina tiene una vida media larga (aproximadamente 1 semana)
- De la fluoxetina o paroxetina a un ADT, ya que ambos fármacos inhiben el metabolismo de los ADT. Será necesario empezar con una dosis inicial menor del ADT, sobre todo si el cambio es desde la fluoxetina debido a su vida media larga
- De un ISRS a un nuevo antidepresivo serotoninérgico, debido al riesgo de un síndrome serotoninérgico(1) (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

(1) Las características del síndrome serotoninérgico incluyen confusión, delirio, temblores (escalofríos), sudoración, cambios en la tensión arterial y mioclonías.

Después de varios ciclos de tratamiento, puede ser apropiado derivar a alguien con depresión a un especialista (por ejemplo, alguien con un interés especial en el tratamiento de la depresión o a un servicio especializado). Antes de decidir el próximo paso, debería haberse realizado una evaluación exhaustiva de los factores que influyen en la elección de tratamiento, incluido el riesgo de suicidio y de las enfermedades comórbidas asocia-

das. Puede ser conveniente volver a introducir los tratamientos anteriores, si éstos fueron dados o seguidos inadecuadamente.

**26.5.** Cuando se prescriba otros fármacos distintos a los ISRS, tenga en cuenta lo siguiente:

- El aumento de la probabilidad de que la persona interrumpa el tratamiento debido a los efectos secundarios con la venlafaxina, la duloxetina y los ADT. (y la necesidad de aumentar la dosis gradualmente)
- Las precauciones específicas, las contraindicaciones y la necesidad de seguimiento de algunos medicamentos. Por ejemplo:
  - La posibilidad de que dosis altas de venlafaxina exacerben las arritmias cardíacas y la necesidad de vigilar la tensión arterial de la persona
  - La posible exacerbación de la hipertensión con la venlafaxina y duloxetina
  - La posibilidad de hipotensión postural y arritmias con ADT
  - La necesidad de una supervisión hematológica en ancianos con mianserina (1)
- Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) no reversibles, tales como fenelzina, por regla general sólo deberían ser prescritos por el especialista
- No es aconsejable prescribir la Dosulepina. (Advertencia. La utilización de este fármaco es mínima en el ámbito de la Atención Primaria en nuestro país.) (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

(1) Segundo la ficha técnica no sólo en los ancianos: "En casos raros, Mianserina puede producir una disminución de los glóbulos blancos de la sangre, con disminución de la resistencia del organismo a las infecciones. Si tiene fiebre, dolor de garganta, llagas en la boca u otros signos de infección mientras está tomando Mianserina, debe contactar inmediatamente con su médico y hacerse un análisis de sangre. Estos síntomas aparecen en su mayor parte a las 4-6 semanas de tratamiento y en general son reversibles al finalizar el tratamiento con Mianserina. Consulte la ficha técnica para más detalle ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)).

## **27.- ¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE LA AUTOAYUDA Y LOS GRUPOS DE APOYO?**

Está ampliamente aceptado que el apoyo social puede desempeñar un papel importante en la propensión de una persona a desarrollar depresión y en su capacidad de recuperarse de ella. A pesar de esto, y la considerable cantidad de trabajo que ha descrito la importancia del apoyo social, se han realizado pocos estudios formales sobre los posibles beneficios terapéuticos de las diferentes formas de apoyo social . (NICE, 2010)

Hay una serie de estudios que indican que el apoyo social en el sentido de la amistad “befriending” (en mujeres con depresión) confiere beneficios (Brown y Harris, 1978). También hay alguna evidencia que sugiere que la implicación de una gama de servicios de apoyo no reglados son beneficiosos, pero este estudio no se limitó a pacientes con depresión por lo que lo excluyeron de la revisión (Grant et al., 2000).

Por otra parte hay que tener en cuenta que el aislamiento social se asocia con mal pronóstico y con cronicidad en la depresión. Varios informes descriptivos sugieren que la prestación de apoyo social (por ejemplo, Newpin; Mills & Pound, 1996) en una variedad de entornos no sanitarios pueden otorgar algún beneficio, y se espera que dichos proyectos sean objeto de una evaluación más formal. En el Reino Unido hay muchas organizaciones locales que ofrecen apoyo grupal para personas con depresión, por ej. Depresión Alliance and Mind. Aunque tales grupos de autoayuda es probable que sean beneficiosos, el GDG de la guía NICE (2010) no pudo encontrar en ninguna investigación evidencia de su efectividad.

### **27.1.- Definición de apoyo no reglado**

El apoyo no reglado consiste en una serie de intervenciones de base comunitaria a menudo no proporcionados por profesionales sanitarios, que prestan apoyo, actividades y contacto social con el fin de mejorar la depresión. (NICE, 2010).

### **27.2.- Experiencias de atención**

En el análisis cualitativo de relatos personales de 38 personas con depresión que utilizaron healthtalkonline ([www.healthtalkonline.org](http://www.healthtalkonline.org))<sup>61</sup> en el Reino Unido y que fue realizado por un equipo de revisión de la NICE (2010), las personas que habían asistido a grupos de apoyo fueron optimistas acerca de sus experiencias. Ellos describieron a estos grupos como terapéuticos, ya que fueron capaces de conocer a gente con problemas similares y compartir sus experiencias en

un ambiente donde no había estigma. Además, las personas con depresión se sintieron aliviadas al saber que no estaban solos.

### **27.2.1.- Estudios considerados para la revisión**

El equipo de revisión encontró un ECA (HARRIS et al., 1999) de apoyo voluntario de amigos "befriending" en comparación con el control de lista de espera en personas con depresión. (NICE, 2010).

### **27.2.2.- Afirmaciones de la evidencia clínica**

#### **Befriending versus control de la lista de espera**

Identificaron un ECA de 86 sujetos en los que se aplicaba la intervención denominada "befriending" (apoyo voluntario de amigos) (HARRIS et al., 1999). En este ensayo se define amistad "befriending" como "reunirse y conversar con una mujer deprimida durante un mínimo de una hora cada semana y de actuar como una amiga , escucharla y acompañarla ".

Las voluntarias femeninas formadas para proporcionar este apoyo como "Befrienders" también fueron alentadas a acompañar a las amigas que apoyaban en los viajes, para ampliar su gama de actividades, para ofrecer apoyo práctico ante las dificultades y para ayudar a crear experiencias de "nuevo comienzo" que a menudo preceden a la remisión. Las mujeres seleccionadas para recibir la intervención eran mujeres con depresión crónica en el centro de Londres que estaban interesadas en el programa Se les permitió recibir otros tratamientos, tales como los antidepresivos y mantener contacto con otros profesionales sanitarios y se encontró un efecto clínicamente importante sobre la remisión en un año: existe alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante favoreciendo el apoyo de amigos frente al control lista de espera en el aumento de la probabilidad de alcanzar la remisión.

Otros tratamientos supervisados de forma naturalista no relacionaron la remisión ni a la duración inicial del episodio crónico o ni con la comorbilidad. Aunque la remisión tendía a ser mayor entre las

<sup>61</sup> Healthtalkonline es un entorno web auspiciado por la fundación sin ánimo de lucro DIPEX, en el Reino Unido. En este entorno se publican experiencias de personas que han sufrido distintos procesos de enfermedad, abarcando enfermedades crónicas, trastornos de salud mental, elección de tratamientos o apoyo en situaciones de crisis de salud, hasta superar más de 2.000 relatos en primera persona. Los relatos se pueden consultar en formato de audio, video o simplemente, de lectura.

La información está basada en entrevistas cualitativas conducidas por expertos de la Universidad de Oxford y su finalidad es servir de soporte a personas que se encuentren en situaciones similares a las que figuran en la web.

que completaron los 12 meses de apoyo, en lugar de dos a seis meses, no alcanzó significación estadística. Esto sugiere que los beneficios del apoyo de amigos pueden ser obtenidos por una pequeña intervención.

Los ensayos adicionales con menos condiciones restrictivas de admisión y en un entorno de medicina general mas real podrían confirmar al apoyo voluntario de amigos como un complemento útil a los tratamientos actuales. (NICE, 2010).

### 27.2.3.-Resumen clínico

Hay alguna evidencia de que el befriending proporcionado a mujeres con depresión crónica, como un complemento al tratamiento farmacológico o psicológico, puede aumentar la probabilidad de remisión.

Los grupos de apoyo en Internet (ISGs) proporcionan a las personas con problemas de salud específicos una oportunidad de compartir experiencias, buscar, recibir y proporcionar información, así como asesoramiento y apoyo emocional vía internet. Se ha estimado que millones de personas visitan diariamente los foros de los grupos de autoayuda (Eysenbach et al., 2004) , y se ha constatado que más del 28% de los usuarios de Internet han visitado un grupo de apoyo on-line al menos una vez (Horrigan et al., 2001) .

Los usuarios de Internet que buscan información sobre temas de salud con frecuencia acceden a la información sobre la depresión (Fox, 2006) , y se ha informado que los grupos on-line de la depresión son de los mas numerosos ISGs en Internet (Davison et al., 2000) . (Griffiths et al., 2009).

Un grupo de investigación Griffiths et al. (2009) ha llevado a cabo una revisión sistemática de estudios sobre el efecto de los ISGs en la depresión. Consideraron que era importante entender para qué, por qué y en qué forma los consumidores hacen uso de los Grupos de Autoayuda por Internet para la depresión (ISGs), sus beneficios y riesgos, y cómo estos grupos están mejor estructurados para producir resultados óptimos en los consumidores. En la búsqueda sistemática que realizaron, sólo encontraron 13 estudios que consideraron que cumplían los criterios de inclusión . Estos estudios analizaban una serie de cuestiones, que incluía la eficacia, las características de los usuarios, los niveles de actividad, la naturaleza de las interacciones on line, la satisfacción y las razones para visitar los Grupos de Autoayuda por Internet para la depresión (ISGs). También compararon la actividad del grupo de autoayuda ISG y factores como la evolución del grupo a través del tiempo y otros factores como el tamaño del grupo. Sin embargo, los datos disponibles de cada uno de estos aspectos de los grupos de autoayuda para la depresión (ISGs)

fueron limitados debido al escaso número de estudios realizados, a las limitaciones metodológicas, o ambos factores

Tres estudios investigaron sistemáticamente la naturaleza de los beneficios y / o la razón para participar en un grupo de autoayuda para la depresión (ISG) (Herrmann-Traulsen & Götz, 2006; Agrell & Wålinder, 2002; Andersson et al., 2005). Ellos proporcionaron alguna evidencia de que el apoyo emocional y la información son percibidos por los miembros como una ventaja de estos grupos de autoayuda y que estos grupos son percibidos como eficaces en la reducción de los síntomas depresivos. Hay poca evidencia sobre las desventajas de estos grupos (ISGs). El apoyo emocional era la razón más comúnmente citada para participar en estos grupos.

Dos estudios han investigado la eficacia de estos grupos de autoayuda (ISGs) para mejorar los resultados (Herrmann-Traulsen & Götz, 2006; Katayama, 2006), en particular para la depresión (Herrmann-Traulsen & Götz, 2006; Katayama, 2006), la ansiedad (Katayama, 2006), la calidad de la vida (Herrmann-Traulsen & Götz, 2006), y el apoyo social (Herrmann-Traulsen & Götz, 2006). Como habían señalado Griffiths y col. anteriormente (Fekete & Osvath, 1997), los estudios utilizaron diferentes diseños, procedimientos de captación y tipos de grupos de autoayuda (ISG) dando lugar a resultados diferentes para la depresión, con un estudio que informó de una disminución de los síntomas depresivos en los usuarios que frecuentaban un grupo de autoayuda público (ISG) en relación con los usuarios con baja frecuentación y otro que no mostraba una reducción significativa en los síntomas depresivos después de la participación en una investigación de un grupo de autoayuda (ISG). El único estudio que examina el efecto en los síntomas de ansiedad de un grupo de autoayuda (ISG) informó que no existió ningún cambio después de la participación en una investigación de un grupo de autoayuda GIS (Katayama, 2006) [16]. Un estudio tampoco logró encontrar un cambio en la calidad de vida después de la participación en una investigación de grupo de autoayuda (ISG). No hubo efecto de la participación en el apoyo social. (Herrmann-Traulsen & Götz, 2006).

Griffiths et al 2009 señalan que Powell et al encontraron que más de un tercio (37%) de los participantes en su estudio comunicaron que la participación les había animado a buscar ayuda profesional, aunque una pequeña minoría consideró que su participación había retrasado este tipo de consultas (9%) o reducido su confianza en su médico (11%). (Agrell & Wålinder, 2002)

Ningún estudio ha comparado directamente cara a cara a grupos de apoyo online en un único ensayo.

Sin embargo, existe alguna evidencia de que los usuarios creen que los grupos de autoayuda para la depresión (ISGs) son útiles. En el único estudio que investigó formalmente la satisfacción del usuario con los grupos de autoayuda (ISGs) éstos comunicaron estar tan satisfechos tanto en términos absolutos como en relación con otros ISGs para otras enfermedades. Sin embargo, la

tasa de respuesta de los miembros en este estudio fue baja, por lo que no está claro si los resultados son representativos de todos los miembros. Existe alguna evidencia de que los miembros de grupo de autoayuda para depresión (ISG) perciben el apoyo emocional (Herrmann-Traulsen & Götz, 2006; Andersson et al., 2005), la información, (Agrell & Wållinder, 2002) y la eficacia en la mejora del estado de ánimo (Herrmann-Traulsen & Götz, 2006) como las ventajas de su grupo de autoayuda para la depresión (ISG), pero también estos resultados pueden no ser representativos de todos los usuarios. De manera significativa, hay poca evidencia sobre las desventajas de los grupos de autoayuda (ISGs) a pesar de la importancia práctica de esta cuestión.

Hay una necesidad de investigación de alta calidad, tanto cuantitativa como cualitativa, para investigar todos los aspectos de los grupos de autoayuda (ISGs) en lo que se refiere a la depresión. En la actualidad, la evidencia no es de calidad suficiente o robusta para que consideren el uso de los grupos de autoayuda (ISG) para la depresión los usuarios, los proveedores de los grupos de autoayuda, los profesionales sanitarios, los responsables políticos u organismos de financiación.

### 27.3.- Recomendaciones

**27.1.** Para las personas con depresión mayor moderada o grave de larga duración que se beneficiarían de apoyo social o profesional complementario, considere:

- Apoyo voluntario de amigos como un complemento a los tratamientos farmacológicos o psicológicos. Befriending debería ser proporcionado por voluntarios capacitados que proporcionan, por lo general, por lo menos un contacto semanal entre 2 y 6 meses. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)
- Un programa de rehabilitación, si la depresión de una persona se ha traducido en la pérdida de trabajo o el abandono de otras actividades sociales durante un plazo amplio. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**27.2.** Informe a las personas con depresión de la existencia de los grupos de autoayuda, grupos de apoyo y otros recursos locales y nacionales. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

## **28.- ¿QUÉ RECOMENDAR SI EL PACIENTE SOLICITA TERAPIA ALTERNATIVAS (HIERBAS MEDICINALES, ACUPUNTURA, YOGA, ETC)?**

### **28.1.- Hierba de S. Juan**

La Hierba de San Juan es un extracto de la planta Hypericum perforatum, que ha sido utilizada durante siglos con fines medicinales incluido el tratamiento de la depresión. En el Reino Unido no está autorizada como medicamento, pero se puede comprar en las tiendas de alimentos naturales, herbolarios y parafarmacias. Están disponibles muchas preparaciones de diferentes marcas. La Hierba de San Juan está aprobada para el tratamiento de la depresión en Alemania.

Se sabe que contiene- La Hierba de San Juan- al menos 10 componentes o grupos de componentes que pueden contribuir a sus efectos farmacológicos (Linde & Mulrow, 2004). Estos incluyen naphthodianthrones, flavonoides, xanthones y Biflavonoides (Wagner & Bladt, 1994).

Aunque el mecanismo de acción de la hierba de San Juan no está claro, se cree que puede inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina (también la dopamina según MeRec, 2002), inhibir la monoaminoxidasa, aumentar la regulación de los receptores de serotonina y / o disminuir la expresión del receptores de serotonina. (CKS, 2010). También puede estimular los receptores GABA. (MeRec 2002).

Como es frecuente con todos los preparados a base de plantas, la cantidad y las proporciones de cada componente varían entre los lotes (Wang et al., 2004). La mayoría de los productos comerciales están normalizados con respecto al contenido en hipericina, pero no se sabe si este es el único componente activo. Las Marcas individuales o lotes de la misma marca pueden, por tanto, no ser terapéuticamente equivalentes.

Se han comunicado muchas interacciones farmacológicas clínicamente importantes incluidos los anticonceptivos orales, anticoagulantes y anticonvulsivantes [CSM, 2000a] (CKS, 2010)( Committee on Safety of Medicines, 2000). La Hierba de San Juan también puede producir fotosensibilidad. (NICE, 2010).

Además, se ha detectado que la Hierba de San Juan interfiere con el citocromo P-450 que es el encargado de metabolizar algunos fármacos como la digoxina, betabloqueantes y fármacos usados para prevenir el rechazo tras el trasplante (Gaster & Holroyd, 2000; Health Technology Advisory Comité (HTAC), 2000; Hypericum Depression Trial Study Group 2002; Linde K et al., 1996).

### **28.1.1.- Eficacia en la depresión**

La guía NICE (2010) no ha actualizado su estudio sobre la hierba de San Juan con respecto a la guía previa. Aunque hay nuevos datos disponibles que sugieren que puede ser igual de eficaz y mejor tolerada que los antidepresivos estándar para el tratamiento agudo de la depresión mayor leve a moderada -también viene reflejado en la BAP (2008)-, sin embargo en la revisión de Linde et al. (2008) los resultados con la hierba de San Juan fueron más favorables en los estudios realizados en los países de habla alemana, donde tiene una larga tradición y es prescrita a menudo por los médicos, mientras que en los estudios de otros países pareció menos efectiva. Esta diferencia podría deberse a la inclusión de pacientes con diferentes tipos de depresión y tampoco se puede descartar que algunos estudios de los países de habla alemana fuesen defectuosos y comunicaran resultados excesivamente optimistas. Además, hay pocos datos de la persistencia del efecto a medio plazo (Angelescu et al., 2006; Kasper et al., 2008), o datos que apoyen su uso para la prevención de recaídas (Kasper et al., 2008). Existe también una falta de datos sobre la eficacia en personas con depresión mayor grave y los datos de seguridad a largo plazo siguen siendo escasos. La guía NICE (2010) es cautelosa sobre el uso de la hierba de San Juan, en parte porque hay incertidumbre sobre el componente activo y la mayoría de los preparados no están estandarizados para contener cantidades fijas de los componentes individuales. Desde que se publicó la guía NICE (2004), se ha concedido en el Reino Unido el certificado de Registro de hierbas tradicionales para la preparación normalizada de la hierba de San Juan. Estos certificados no se basan en ECAs de eficacia y tolerabilidad de la misma manera que una licencia para un producto de la medicina convencional. Las recomendaciones sobre la hierba de San Juan en la guía NICE (2010), no han sufrido cambio con respecto a la anterior.

### **28.1.2.- Estudios considerados para la revisión**

Para información de este apartado ver anexo 3

### **28.1.3.- Resumen clínico**

La Hierba de San Juan es más eficaz que el placebo en lograr una respuesta en la depresión mayor moderada y grave, y en la reducción de los síntomas de depresión en la depresión mayor moderada.

No parece haber ninguna diferencia entre la hierba de San Juan y otros antidepresivos, excepto en la depresión mayor moderada, en donde es mejor para lograr una respuesta y en la depresión mayor grave que es menos eficaz que los antidepresivos a dosis bajas en la consecución de la respuesta. Sin embargo, la hierba de San Juan parece tan aceptable como el placebo, y más

aceptable que los antidepresivos, especialmente frente a los antidepresivos tricíclicos, con menos personas que dejan el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios y que comunican acontecimientos adversos (NICE, 2010).

La hierba de San Juan no debería aconsejarse a las personas con depresión a causa de la incertidumbre que existe sobre las dosis adecuadas, la persistencia del efecto, la variación en la naturaleza de los preparados, y las potenciales interacciones graves con otros medicamentos. [National Collaborating Centre for Mental Health, 2009a; Taylor et al.,2009

## 28.2.- Otras plantas y suplementos nutricionales

### Folato

En una revisión sistemática bien realizada de ácido fólico para la depresión, sólo había un estudio de folato como tratamiento independiente para la depresión y no se encontraron importantes beneficios (Taylor et al., 2007).

### Inositol

Una revisión sistemática de buena calidad de ECAs de poca duración, informó que no hay una evidencia actual clara de que el inositol sea beneficioso para el tratamiento de la depresión (Taylor et al., 2004).

### Ácidos grasos poliinsaturados

La guía SIGN (2010) identificó cinco estudios sistemáticos de la utilización de ácidos grasos poliinsaturados (AGPs) en el tratamiento de pacientes con depresión. La mayoría de los ensayos incluidos en la revisión utilizaron los AGPs como suplementos a la medicación antidepresiva, con sólo dos ECA pequeños que examinaron el uso de los AGPs como tratamiento único de la depresión, y considera que no hay evidencia suficiente sobre la cual basar una recomendación. (Appleton et al., 2006; Lin, 2007; Ross et al., 2007, Schachter et al., 2005; Freeman et al., 2006; Jazayeri et al., 2008; Marangell et al., 2003).

### S-adenosil-L-metionina

Una revisión sistemática bien realizada de 28 estudios pequeños y heterogéneos encontró un modesto beneficio de la S-adenosil-L-metionina (SAME) sobre el placebo en el tratamiento de la depresión. No hubo diferencias significativas en el resultado cuando el SAME se comparó con antidepresivos tricíclicos (Hardy M et al., 2002).

Los estudios incluidos presentaban limitaciones como la heterogeneidad en los grupos de pacientes y la corta duración de la intervención y del seguimiento. Además utilizaron diferentes dosis así como distintas vías de administración (oral, intramuscular e intravenosa). También hubo probablemente un riesgo de sesgo de publicación. La guía SIGN (2010) considera que no hay evidencia suficientes sobre la cual basar una recomendación.

Otros suplementos nutricionales y plantas medicinales

La guía SIGN (2010) no identificó evidencia de buena calidad por el uso de cromo, ginseng, ginkgo biloba, glutamina, o selenio como tratamientos independientes para los pacientes con depresión.

### 28.3.- Acupuntura

La acupuntura es un conjunto de procedimientos que implica la estimulación de localizaciones anatómicas sobre o en la piel a través de una variedad de técnicas. Hay un número diferentes de abordajes para el diagnóstico y el tratamiento en la acupuntura que incluye tradiciones médicas chinas, japonesas, coreanas y de otros países.

La Guía SIGN (2010) identificó tres revisiones sistemáticas de buena calidad de ECAs de baja calidad sobre la acupuntura en pacientes con depresión.

La revisión de Mukaino et al. (2005) incluía 7 ensayos clínicos aleatorios, de los que seis incluían únicamente pacientes con depresión mayor (un total de 466 pacientes). Otra revisión, publicada por la Colaboración Cochrane (Smith, 2007) incluía siete ensayos clínicos aleatorios (un total de 517 pacientes), cinco de los cuales estaban incluidos en la primera (Mukaino et al., 2005) y la revisión de Leo and Rigot, (2007) incluyó nueve ensayos clínicos aleatorios, ocho de los cuales incluían sólo pacientes con depresión mayor (614 pacientes). Todos los ensayos de la revisión de Mukaino et al. (2005) estaban incluidos en ésta y sólo uno de la revisión Cochrane (Smith, 2007) no lo estaba.

Los resultados no eran concluyentes y los estudios tenían limitaciones metodológicas.

La Guía SIGN (2010) considera que no hay suficiente evidencia en la cual basar una recomendación.

## **28.4.- Terapia con animales**

Hay evidencia de una revisión sistemática que indica que la realización de terapias con animales puede producir un efecto beneficioso en la gravedad de los síntomas depresivos en gente mayor de las residencias de ancianos y en instituciones psiquiátricas. El grado en que los beneficios encontrados son debidos al contacto animal o contacto humano con el animal facilitador no está claro y requiere más investigaciones.(Souter et al., 2007).

Hay una escasa evidencia como para formular recomendaciones.

## **28.5.- Homeopatía**

Una revisión sistemática de buena calidad identificó sólo dos ensayos clínicos, uno de escasa calidad y uno en el que sólo seis pacientes completaron el estudio (Pilkington et al., 2005).

Hay una escasa evidencia como para formular recomendaciones.

## **28.6.- Terapia lumínica**

Una revisión de Cochrane sobre la terapia lumínica en la depresión no estacional identificó 20 ensayos clínicos donde comparaban la luz brillante con tratamientos placebos inactivos para la depresión no estacional. La revisión encontró que la luz brillante confirió modestos beneficios en la gravedad de los síntomas depresivos en las fases muy iniciales en el tratamiento de las personas con depresión hospitalizadas y en los cuidados a largo plazo (Tuunainen et al., 2004). Además, una revisión sistemática de buena calidad reportó que ensayos clínicos con terapia lumínica como intervención estándar única en la depresión no estacional daban lugar a resultados inconcluyentes. (Even et al., 2008).

Hay una escasa evidencia como para formular recomendaciones.

## 28.7.- Masajeterapia

Una revisión sistemática sobre la masajeterapia en la depresión se realizó a partir de cuatro ensayos clínicos. Tres compararon la masajeterapia con las terapias de relajación pero los datos eran insuficientes para dar lugar a una interpretación clara de los resultados de los estudios. El otro estudio utilizó la masajeterapia como control para comparar dos tipos de acupuntura y encontró que la masajeterapia fue menos efectiva que la acupuntura (Coelho et al., 2008).

Hay una escasa evidencia como para formular recomendaciones.

## 28.8.- Yoga

Una revisión sistemática de cinco ensayos clínicos examinó las diferentes formas de yoga en pacientes con depresión en distintos rangos de gravedad, desde leve a grave. (Pilkington et al., 2005). Todos los ensayos comunicaron efectos beneficiosos en la gravedad de los síntomas depresivos autopercibidos y valorados (asesor-rated). Los datos básicos de la metodología de los ensayos eran pobres y no se intentaron realizar metanálisis por la diversidad de medidas de resultados, ausencia de ciego en el evaluador en todos menos en uno de los estudios y una información inadecuada sobre las características de los participantes.

Hay una escasa evidencia como para formular recomendaciones.

## 28.9.- Otras terapias alternativas

No hay ninguna evidencia en el uso de aromoterapia, técnicas de libertad emocional, reflexología, Reiki, Tai Chi o “thought field therapy” como terapias únicas en el tratamiento de pacientes con depresión. (SIGN, 2010).

## 28.10.- Recomendaciones

**28.1.** Si bien hay evidencia de que la hierba de San Juan puede ser beneficiosa en la depresión mayor leve o moderada, los profesionales tendrían que:

- No prescribir o aconsejar su utilización en personas con depresión a causa de la incertidumbre sobre las dosis adecuadas, la persistencia del efecto, la variación en la naturaleza de los preparados y las potenciales interacciones graves con otros medicamentos (incluidos los anticonceptivos orales, anticoagulantes y anticonvulsivantes)
- Informar a las personas con depresión de las características diferentes de los preparados disponibles y de las posibles interacciones graves de la hierba de San Juan con otros fármacos. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

## 29.- ¿QUÉ CONSEJOS DAR AL PACIENTE CUANDO SE LE PRESCRIBE UN TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS?

Es importante dar información acerca de la naturaleza, el curso, y el tratamiento de la depresión así como facilitar apoyo para aumentar la comprensión y la colaboración entre los pacientes, sus familiares , cuidadores y los profesionales sanitarios. Al transmitir dicha información es recomendable utilizar un lenguaje no técnico para hacer así más comprensible la información. Asimismo se debería disponer de información escrita adecuada a las necesidades del paciente (NICE, 2010).

La participación del paciente en la toma de decisiones influye sobre la actitud del mismo con respecto al tratamiento antidepresivo, aumentando la adherencia al mismo, su capacidad de manejar los efectos secundarios. Además se mejoran los resultados clínicos, disminuyendo así el riesgo de recaída (Katon et al., 1996; Loh et al., 2007b), ya que con frecuencia el pesimismo de los pacientes, la falta de motivación, la falta de energía y la sensación de aislamiento social pueden contribuir a la no adherencia al tratamiento (American Psychiatric Association, 2000).

La persona que inicia un tratamiento antidepresivo a menudo presenta algunas preocupaciones acerca de la medicación. Por ello es importante realizar el abordaje de las mismas, informando de que:

- No hay evidencia de que los antidepresivos sean "adictivos" en el sentido aceptado de la palabra usado para describir la dependencia de drogas como el alcohol u opioides.

Puede existir una confusión al referirse a los fármacos en el uso de los términos "adicción", "dependencia psicológica "y" dependencia física ". El DSM-IV (APA, 1994) define la "dependencia de sustancias" como una combinación de efectos de comportamiento, psicológicos y fisiológicos que en conjunto constituyen lo que comúnmente llamamos adicción. El diagnóstico de la dependencia de sustancias / adicción requiere de al menos tres de estos

- 1) La tolerancia (marcado aumento en la cantidad; marcada disminución en el efecto)
- 2) Los síntomas de abstinencia característicos o sustancias tomadas para aliviar la abstinencia
- 3) Tomar la sustancia en mayor cantidad y por más tiempo de lo previsto
- 4) Deseo persistente o intento fallido repetido de dejarlo
- 5) Mucho tiempo o actividad para obtener, utilizar, recuperar
- 6) Abandono o reducción de importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas

7) Uso continuo a pesar del conocimiento de las consecuencias adversas (por ejemplo, el incumplimiento de las obligaciones, utilizar cuando es físicamente peligroso)

La dependencia física se refiere a las dos primeras características (tolerancia a los efectos y síntomas de abstinencia) y la dependencia de sustancias / adicción puede ser con o sin dependencia física.

No hay evidencia, por tanto, de que los antidepresivos causen dependencia psicológica o que produzcan los efectos adversos de comportamiento y funcionales en el sentido definido por los criterios 3-7 de arriba. Tampoco hay evidencias convincentes para apoyar que se produce tolerancia al efecto terapéutico de los antidepresivos (Zimmerman & Thongy, 2007).

- Algunas personas consideran que el tomar medicación constituye un signo de debilidad. Sería aconsejable trabajar esto con los pacientes para descartar esta idea.
- Se puede tardar de 2-4 semanas para que los síntomas mejoren notablemente. Sin embargo, se ha demostrado a partir de datos procedentes de ensayos clínicos, que la mejora puede comenzar inmediatamente, es decir, tras iniciar el tratamiento, produciéndose el mayor grado de mejora en la primera semana, aplanándose la curva posteriormente con el paso del tiempo (Posternak & Zimmerman, 2005)
- Es conveniente que la medicación se tome según la prescripción del médico y que no se suspenda bruscamente. En general se recomienda que los antidepresivos (excepto fluoxetina) deberían ser interrumpidos durante un período de al menos 4 semanas, (NICE, 2010). Esto es particularmente importante para los fármacos con una vida media más corta (por ejemplo, paroxetina), con el fin de evitar los síntomas de discontinuación (por ejemplo, mareos, náuseas, parestesia, ansiedad, diarrea, síntomas gripales y dolores de cabeza). También informar sobre la aparición de los mismos (ver área 31: ¿Cómo interrumpir el tratamiento con antidepresivos?).
- Los antidepresivos pueden tener efectos adversos, por lo que sería recomendable advertir a los pacientes de la existencia de los mismos (Ver área 36: Efectos secundarios).
- Durante el inicio, en los cambios de medicación y en los momentos de mayor estrés personal existe más probabilidad de que aparezca ansiedad, agitación, negatividad, desesperanza e ideas suicidas. Sería importante comentar esto con los pacientes, para que estén alerta de la aparición de este hecho y de que busquen ayuda inmediatamente si ocurren. Remitir a guía autoayuda para medidas de control de ansiedad etc.
- Debido al alto índice de recurrencia (77% (Melfi CA et al., 1998) si la medicación antidepresiva se suspende inmediatamente después de la respuesta (Deshauer D et al., 2008; Hansen et al., 2008)

se aconseja mantener el tratamiento antidepresivo durante al menos 6 meses después de la remisión de los síntomas (o más, dependiendo del riesgo de recaída).

## 29.1.- Recomendaciones

**29.1.** Cuando se trabaja con personas con depresión y sus familias o cuidadores:

- Proporcione información apropiada a su nivel de comprensión sobre la naturaleza de la depresión y la gama de tratamientos disponibles
- el lenguaje clínico sin explicaciones adecuadas
- Garantice que la información escrita está disponible en el lenguaje apropiado y en el formato más adecuado a las características de la persona (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**29.2.** Advierta a la persona con depresión sobre la posibilidad de un aumento de la inquietud, ansiedad y de la ideación suicida en las etapas iniciales del tratamiento; buscando activamente estos síntomas y:

- Garantice que la persona sabe cómo buscar ayuda rápidamente
- Revise el tratamiento de la persona si desarrollara inquietud marcada y/o prolongada. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**29.3.** Aconseje a una persona con depresión y a sus familiares o cuidadores que estén atentos a los cambios en el estado de ánimo, la negatividad, la desesperanza y que contacten con su médico si esto les preocupa o si aparece ideación suicida. Esto es particularmente importante durante los períodos de alto riesgo, tales como al iniciar o cambiar el tratamiento y en los momentos de mayor estrés personal. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**29.4.** Cuando prescriba antidepresivos, explore las preocupaciones que tiene la persona con depresión con respecto a tomar medicación, explique todas las razones para la prescripción y dé información acerca de tomar antidepresivos, incluyendo:

- La demora en la respuesta total del efecto de antidepresivo. (el desarrollo gradual del efecto completo del antidepresivo) La importancia de tomar la medicación tal y como se prescribe y la necesidad de continuar el tratamiento después de la remisión

- Posibles efectos secundarios
- Las posibles interacciones con otros fármacos
- El riesgo y la naturaleza de los síntomas de discontinuación con todos los antidepresivos, especialmente con los fármacos con una vida media más corta (tales como la paroxetina y la venlafaxina) y cómo estos síntomas pueden minimizarse.
- El hecho de que los antidepresivos no producen adicción.
- Ofrezca información escrita apropiada a las necesidades de la persona. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**29.5.** Informe a la persona con depresión que está tomando antidepresivos que los síntomas de discontinuación pueden producirse al suspender, olvidar u, ocasionalmente, reducir la dosis del fármaco. Explique que los síntomas son normalmente leves y autolimitados a una semana aproximadamente pero pueden ser severos, particularmente si se suspende bruscamente el fármaco. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**29.6.** Informe a la persona de que debería buscar el consejo de su médico si experimenta síntomas de discontinuación importantes. Si se producen síntomas de discontinuación:

- Haga un seguimiento de los síntomas y tranquilice a la persona si son leves
- Considere reintroducir el antidepresivo original en la dosis que es efectiva (u otro antidepresivo con una vida media más larga de la misma clase) si los síntomas son graves y reduzca la dosis gradualmente durante el seguimiento de los mismos. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

Los síntomas de discontinuación incluyen el aumento de los cambios del estado de ánimo, inquietud, dificultad para dormir, inestabilidad, sudoración, síntomas abdominales y alteración de la sensibilidad.

## 30.- ¿QUÉ DOSIS DE ANTIDEPRESIVOS UTILIZAR Y CÓMO AUMENTAR LA DOSIS?

### 30.1.- Introducción

Los estudios sobre la prescripción en la práctica clínica, por lo general han considerado efectivas las dosis aprobadas de los ISRS y en los ADT, aquellas por encima de 125 mg (excepto con la lofepramina). En general está aceptado que la respuesta a los ADT está parcialmente relacionada con la dosis, pero esto no se ha demostrado con los ISRS.

Se ha constatado que los ISRS se prescriben de forma habitual en "una dosis efectiva" en una proporción mucho mayor de casos que los ADT. Por ejemplo, un estudio de la prescripción en el Reino Unido que incluyó datos de más de 750.000 pacientes encontró que, si se excluye la lofepramina, la dosis media prescrita para cada ADT osciló entre 58 mg y 80 mg. Sólo el 13,1% de las prescripciones de ADT fueron en "una dosis efectiva" en comparación con el 99,9% de las prescripciones de los ISRS (Donoghue et al., 1996). Otro estudio del Reino Unido que realizó un seguimiento de la prescripción de los Médicos Generales (GPs) a 20,195 pacientes, encontró que al menos el 72% de los que se le había prescrito un ADT nunca recibió "una dosis efectiva" en comparación con el 8% a los que se les prescribió un ISRS (MacDonald et al., 1996). La prescripción de bajas dosis de ADT es una práctica habitual en distintos países. Hay estudios realizados en Dinamarca, Italia y Suecia en donde la dosis media de los ADT no llegaba a los 100 mg/ diarios (Donoghue, 2000; Donoghue & Hylan, 2001).

El hecho de que los ISRS sean prescritos casi siempre en la práctica clínica en dosis eficaces es probable que sea debido a la asociación de su mejor perfil de toxicidad y seguridad, a su tolerabilidad y a los regímenes bien establecidos de dosis única (Donoghue & Hylan, 2001). La administración de una dosis única al día, incluso en el caso de los antidepresivos de vida media corta, es tan eficaz como la administración de dosis múltiples (Yildiz & Sachs, 2001; Yildiz et al., 2004) y puede estar asociada con una mejor adherencia al tratamiento (McLaughlin et al., 2007).

### 30.2.- ADT

Aunque antes se ha comentado que la dosis aceptada como eficaz de los ADT es aquella que está por encima de 125 mg (excepto lofepramina), existe controversia y un debate desde hace tiempo sobre si las dosis recomendadas para los ADT (100 mg / día, Bollini, et al., 1999) son demasiado elevadas y además hay una falta de evidencia clara de que la dosis de tricíclicos de o por debajo

de 100 mg sean menos eficaces que las dosis superiores (Blashki et al., 1971, Thompson & Thompson, 1989; Bollini et al., 1999; Furukawa et al., 2002a), aunque podría haber un mayor beneficio en pacientes gravemente enfermos (Ramana et al., 1999). Algunos Médicos de Familia son criticados por la prescripción de dosis que son demasiado bajas, y no se ha establecido evidencia para los niveles de la dosificación (Furukawa et al., 2002a). En esta revisión Furukawa et al., compara la eficacia y la tolerabilidad de las dosis altas y bajas de los ADT. Las dosis bajas fueron aquellas en las que la dosis promedio alcanzada fue inferior al equivalente de 100 mg de amitriptilina.

### **30.2.1.- Estudios considerados para la revisión**

El GDG de la NICE (2010) mantuvo este trabajo que se utilizó en la Guía NICE (2004) (Furukawa et al., 2002a). La revisión incluía 38 estudios originales de los cuales 33 no cumplían los criterios de inclusión establecidos por el GDG, principalmente debido a la insuficiencia del diagnóstico de depresión. Por lo tanto, solo cinco ensayos fueron incluidos en esta revisión, recogiendo datos de hasta 222 participantes.

Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1988 y 1999 y su duración era de entre cuatro y ocho semanas (media = seis semanas). Un estudio fue de pacientes hospitalizados y dos de pacientes ambulatorios, ninguno de atención primaria. Los pacientes de un estudio fueron extraídos de fuentes mixtas (Danish, 1999). No fue posible discernir el ámbito del estudio WHO1986. Ningún estudio incluyó a todos los participantes de edad avanzada o aquellos cuya depresión tiene características atípicas. Los criterios de inclusión garantizaban una puntuación mínima de referencia de HRSD entre 16 y 22 o una puntuación MADRS de 15. Dispusieron de datos para comparar las dosis bajas con dosis altas de clomipramina, amitriptilina, imipramina y trimipramina. También dispusieron de datos para comparar bajas dosis de clomipramina con placebo. La dosis media baja fue de 60,8 mg (rango total de 25 mg a 75 mg) y la media de dosis más alta fue 161,9 mg (rango total de 75 mg a 200 mg) (dosis baja en comparación con los estudios de alta dosis). (NICE, 2010).

### **30.2.2.- Resumen clínico**

No hubo diferencias clínicamente significativas en el logro de la respuesta entre las dosis bajas de ADT (dosis medida=60,8 mg) y la dosis terapéutica (dosis medida=161,9 mg). De los cuatro estudios que compararon dosis bajas con dosis altas de ADT, sólo dos comunicaron los datos completos. Los pacientes que recibieron una dosis baja de ADT abandonaron menos el tratamiento de forma temprana por efectos secundarios. (NICE, 2010).

### **30.2.3.- De las evidencias a las recomendaciones.**

Esta revisión no ha producido actualizaciones de la guía NICE (2004) por el GDG de la NICE (2010) y la recomendación de continuar con dosis bajas de ADT en personas que han respondido se ha mantenido.

### **30.2.4.- Recomendaciones para la práctica clínica**

Personas que empiezan con dosis bajas de ADT y que tienen una clara respuesta clínica pueden ser mantenidas en esa dosis con un control cuidadoso. (NICE, 2010).

## **30.3.- Antidepresivos de segunda y tercera generación**

Existe poca evidencia objetiva que apoye tasas de respuesta superiores al aumentar la dosis (dentro del rango aprobado) para la mayoría de los antidepresivos ya que hay muy pocos estudios aleatorios, pero esto no excluye la posibilidad de que se observe un efecto beneficioso en pacientes individuales. Cualquier efecto beneficioso es probable que, al menos en parte, esté determinado por las diferencias individuales en las enzimas hepáticas que participan en el metabolismo de los fármacos antidepresivos. Metabolizadores rápidos pueden por lo tanto necesitar dosis más altas. Hasta que se disponga de más datos, es razonable considerar la posibilidad de aumentar la dosis de un antidepresivo dentro del rango recomendado por la ficha técnica, en particular cuando se ha producido una respuesta parcial y los efectos secundarios no son problemáticos. (NICE, 2010)

La guía NICE (2010) revisa la eficacia del aumento de la dosis de forma individual en tres fármacos de este grupo: Escitalopram, Duloxetina y Venlafaxina.

### **30.3.1.- Escitalopram**

Los Sub-análisis por dosis indicaron que las dosis de 10 y 20 mg eran eficaces, aunque la magnitud del efecto fue mayor, y clasificada como moderada, con la dosis de 20 mg. Sin embargo, con esta dosis, más personas dejaron el tratamiento de forma precoz, tanto por cualquier razón como debido a efectos secundarios, y más personas comunicaron efectos secundarios, en comparación con aquellos que tomaron 10 mg. (NICE, 2010).

Para una información más completa del Escitalopram ver áreas 22 y 36

### **30.3.2.- Duloxetina**

El GDG de la guía NICE (2010) dispuso de datos para comparar 40 mg de duloxetina (menos de la dosis aprobada) con 80 mg, 30 mg con 60 mg y 80 mg con 120 mg. No hubo diferencias estadística o clínicamente importantes entre las diferentes dosis en los resultados de eficacia, de tolerabilidad y de aceptabilidad , aunque hubo pocos nuevos ensayos. Para más detalles consultar la tabla 78 y apéndice 16c y 19c de la NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

Un estudio comparó la duloxetina a diferentes dosis, incluyendo una fase de continuación para los que obtuvieron al menos una respuesta parcial al tratamiento de fase aguda (definida como  $\geq$  30% de disminución en los resultados de las puntuaciones basal HAMD) (Perahia2006b). Éste no mostró ninguna diferencia entre las dosis. La calidad de la evidencia fue baja o muy baja. Para más detalles véase la tabla 79 y apéndice 16c y 19c de la NICE 2010 ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

Para una información más completa de la Duloxetina ver áreas 26 y 36

### **30.3.3.- Venlafaxina**

#### ***Efecto de la dosis de venlafaxina en la eficacia del tratamiento en Atención Primaria***

##### ***Venlafaxina de 75 mg***

El GDG de la guía NICE (2010) dispuso de datos para comparar la venlafaxina de 75 mg con fluoxetina y paroxetina.

No hallaron suficiente evidencia para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina (75 mg) y los ISRS con respecto al aumento de la probabilidad de que los pacientes logren:

- Una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS
- Alcanzar la remisión, medida por el HRSD o MADRS
- Reducir los síntomas de depresión, medidos por el HRSD al final del tratamiento (NICE, 2010).

##### ***Baja dosis de venlafaxina (media $\leq$ 150 mg)***

No hallaron suficiente evidencia para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina ( $\leq 150$  mg) y otros antidepresivos con respecto al aumento la probabilidad de que los pacientes logren:

- Una reducción del 50% en los síntomas de depresión según lo medido por la HRSD o MADRS
- La remisión

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de la venlafaxina ( $\leq 150$  mg) con respecto a otros antidepresivos en la reducción de los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS al final del tratamiento, pero la magnitud de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica .

Los resultados fueron similares en el sub-análisis por clase de antidepresivo.

#### *Alta dosis de venlafaxina (media $\geq 150$ mg)*

No hallaron suficiente evidencia para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina ( $\geq 150$  mg) y otros antidepresivos en que aumente la probabilidad de que los pacientes logren:

- Una reducción del 50% en los síntomas de depresión según lo medido por la HRSD o MADRS

Hay evidencia que sugiere que no hay diferencias clínicamente importantes entre la venlafaxina ( $\geq 150$  mg) y otros antidepresivos:

- En la reducción de los síntomas de depresión
- En el aumento de la probabilidad de lograr la remisión.

Los resultados fueron similares en el sub-análisis por clase de antidepresivos. (NICE, 2010).

Para una información más completa de la Venlafaxina ver áreas 26 y 36

Hay variabilidad en las dosis recomendadas de los diferentes antidepresivos (principalmente en las dosis máximas) según la fuente. En la tabla 11 se compara la dosis recomendada por la ficha téc-

nica de la Agencia Española del Medicamento, por la NHS Clinical Knowledge Summaries para la Depresión (CKS, 2010) y por la Agency for Healthcare Research and Quality 2007.

### 30.4. De las evidencias a las recomendaciones.

El GDG de esta Guía recomienda utilizar los márgenes terapéuticos indicados por la AEMPS en las distintas fichas terapéuticas, en tanto no se disponga de evidencias más sólidas al respecto.

Principio	Clasificación	Dosis diaria	Dosis diaria	Dosis diaria	Frecuencia
		Ficha Técnica AEMPS	BNF 58,2009	AHRQ	
Amitriptilina	ADT	50-150 mg hasta 200 mg en hospitalizados	Al menos de 75 mg a 100 mg <sup>†</sup> (posiblemen- te125 mg)- 150 mg a 200 mg		Dos o tres ve- ces/día
Clomipramina	ADT	100-150 hasta 250 mg			Varias veces/ día
Imipramina	ADT	50-200 mg			Varias veces/ día
Nortriptilina	ADT	75-100 mg. Hasta 150 mg en hospitalizados			Varias veces/ día
Maprotilina	Relación con ADT	25-150 mg			Una o varias veces/día
Trazodona	Relación con ADT	150-400 mg y hasta 600 mg en hospitalizados	150 -300 mg	150-400mg	Varias veces/ día  Tres veces/día
Mianserina	Relación con ADT	30-200 mg			Una o varias veces/día
Citalopram	ISRS	20-40 mg	20 -40 <sup>62</sup> mg		Una vez/día

Escitalopram	ISRS	10-20 mg	10 -20 mg	10-20 mg	Una vez/día
Fluoxetina	ISRS	20 mg-60 mg 90 mg (semanal) no comercializado	20 -60 mg	10-80 mg 90 mg/semanal	Cada 12-24/ horas o una vez/ semana
Fluvoxamina	ISRS	100-300 mg		50-300 mg	Una o dos veces/día
Paroxetina	ISRS	20-50 mg	20 -20 mg*	10-60 mg	Una vez/día
Sertralina	ISRS	50-200 mg	50 -200 mg	25-200mg	Una vez/día
Bupropion	ISRND, otros	150-300 mg		150-450 mg	Una vez/día
Duloxetina	ISRSN	60 mg	60 -60 mg	40-60 mg	Una vez/día Una o dos veces/día
Mirtazapina	ISRSN, otros	15-45 mg	30 -45 mg	15-45mg	Una vez/día
Reboxetina	ISRN	8-12 mg	8 - 12 mg		Varias veces/día
Venlafaxina	ISRSN	75-375 mg	75 -375 mg <sup>‡</sup>	75-375mg 75-225mg (retard)	Varias veces/día o cada 24 horas (retard)
Agomelatina	Otros	25- 50 mg			Principalmente al acostarse

**Tabla 11. Rango de dosis. AEMPS, BNF 58, TAYLOR 2009 Y AHRQ.**

<sup>62</sup>Aunque en la tabla original figura el rango de dosis de 20-60mg se ha modificado por la alerta de farmacovigilancia publicada por la AEMPS ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)) (27/10/11)

## 31.- ¿CÓMO INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO CON UN ANTIDEPRESIVO?

### 31.1.- Introducción

Puede haber confusión al referirse a los fármacos en el uso de los términos "adicción", "dependencia psicológica" y "dependencia física". Esto se ha asociado con la preocupación de la gente acerca de si los antidepresivos (y de hecho con otros medicamentos psicotrópicos) pueden ser adictivos. El DSM-IV (APA, 1994) define la "dependencia de sustancias" como una combinación de efectos de comportamiento, psicológicos y fisiológicos que en conjunto constituyen lo que comúnmente llamamos adicción. El diagnóstico de la dependencia de sustancias / adicción requiere de al menos tres de estos 1) la tolerancia (marcado aumento en la cantidad; marcada disminución en el efecto), 2) los síntomas de abstinencia característicos o uso de sustancias tomadas para aliviar la abstinencia, 3) la sustancia tomada en mayor cantidad y por más tiempo de lo previsto, 4) deseo persistente o intento fallido repetido de dejarlo, 5) mucho tiempo o actividad para obtener, utilizar, recuperar, 6) importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas abandonadas o reducidas, 7) uso continuo a pesar del conocimiento de las consecuencias adversas (por ejemplo, el incumplimiento de las obligaciones, utilizarla cuando es físicamente peligroso).

La dependencia física se refiere a las dos primeras características (tolerancia a los efectos y síntomas de abstinencia) y la dependencia de sustancias / adicción puede ser con o sin dependencia física. No hay evidencia de que los antidepresivos causen dependencia psicológica o que produzca los efectos adversos de comportamiento y funcionales en el sentido definido por los criterios 3-7 de arriba, y por lo tanto los antidepresivos no son "adictivos" en el sentido aceptado de la palabra usado para describir la dependencia de drogas como el alcohol u opioides. Tampoco hay evidencias convincentes para apoyar que se produce tolerancia al efecto terapéutico de los antidepresivos (Zimmerman & Thongy 2007) y el debate sobre si los antidepresivos causan dependencia física o no, se centra en los síntomas que algunas personas experimentan cuando suspenden los antidepresivos ya que lo importante es entender la naturaleza del fenómeno y sus consecuencias para las personas con depresión que reciben tratamiento con antidepresivos. En esta guía sólo se describen los síntomas de discontinuación sin plantear ninguna hipótesis acerca de su origen.

Los síntomas de discontinuación se pueden dividir en 6 grupos: afectivos (por ejemplo, irritabilidad), gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, el más prevalente en las experiencias referidas de los pacientes), neuromotores (por ejemplo, la ataxia), vasomotores (por ejemplo, la sudoración),

neurosensoriales (por ejemplo, parestesia), y otras alteraciones neurológicas (por ejemplo, trastornos del sueño); (Delgado, 2006). Pueden ser nuevos o difíciles de distinguir de algunos de los síntomas originales de la enfermedad subyacente.

Por definición, no deben ser atribuibles a otras causas y al menos un tercio de los pacientes lo experimentan ( Lejoyeux et al., 1996; MHRA, 2004) observándose en cierta medida con todos los antidepresivos (Taylor et al., 2006). De los antidepresivos que se utilizan habitualmente, el riesgo de que aparezcan síntomas de discontinuación parece ser mayor con paroxetina, venlafaxina y amitriptilina (Taylor et al., 2006). Se han realizado estudios prospectivos e incluso ECAs que han examinado el efecto de la interrupción del tratamiento en personas que tomaban paroxetina, en comparación con otros antidepresivos informando éstos un incremento en síntomas de discontinuación en aquellos que toman este fármaco en comparación con el escitalopram (Baldwin et al., 2006), fluoxetina (Judge et al., 2002, Bogetto et al., 2002, Hindmarch et al., 2000, Michelson et al., 2000, Rosenbaum et al., 1998), sertralina (Hindmarch et al., 2000, Michelson et al., 2000), y citalopram (Hindmarch et al., 2000). Además, dos ECA que midieron los síntomas de discontinuación cuando se suspendían los antidepresivos después de 8 semanas de tratamiento encontraron que éstos fueron más frecuentes con venlafaxina que con escitalopram (Montgomery et al., 2004) y los síntomas moderados y graves fueron más frecuentes en la venlafaxina en comparación con la sertralina (Sir et al., 2005).

El inicio ocurre generalmente dentro de los cinco días tras la interrupción del tratamiento o en ocasiones, durante la disminución, supresión o después de olvidar la toma (Rosenbaum et al., 1998; Michelson et al., 2000). Esto está influido por una serie de factores, que pueden incluir la vida media del fármaco. Los síntomas pueden variar en forma y en intensidad y se producen en cualquier combinación. Por lo general son leves y autolimitados (generalmente duran entre 1-2 semanas (CKS, 2010), pero pueden ser graves y prolongados, especialmente si la supresión es brusca. Algunos efectos son más probables con determinados fármacos, por ej. mareo y sensación como de “descarga eléctrica” en los ISRS, y sudoración y cefaleas con los ADTs. (Lejoyeux et al., 1996; Haddad, 2001).

### 31.2.- Factores que afectan al desarrollo de los síntomas de discontinuación

Aunque con cualquier fármaco se pueden experimentar síntomas de discontinuación, el riesgo aumenta en aquellos con vida media corta, (Rosenbaum et al., 1998), tal como la paroxetina y la venlafaxina. (Hindmarch et al., 2000; Fava et al., 1997; MHRA, 2004). Estos síntomas también pueden ocurrir en pacientes que no toman la medicación regularmente. Dos tercios de los

pacientes a los que se le ha prescrito antidepresivos pasan por alto alguna dosis de vez en cuando. (Meijer et al., 2001). El riesgo está también aumentado en aquellos que toman antidepresivos durante ocho semanas o más (Haddad, 2001), en aquellos que desarrollan ansiedad al inicio del tratamiento (particularmente con ISRS); en aquellos que toman otra medicación que ejerce acción a nivel central (ej. Antihipertensivos, antihistamínicos, antipsicóticos); en niños y adolescentes; y en aquellos que han experimentado síntomas de discontinuación anteriormente. (Lejoyeux & Ades, 1997; Haddad, 2001). Los síntomas podrían ser más frecuentes en aquellos que recaen al suspender el tratamiento antidepresivo (Zajecka et al., 1998; Markowitz et al., 2000).

### 31.3.- Relevancia Clínica

Los síntomas de discontinuación pueden ser confundidos con una recaída de la depresión o con la aparición de una nueva enfermedad física (Haddad, 2001) lo que puede conducir a exploraciones innecesarias o a la reanudación del tratamiento antidepresivo. Los síntomas pueden ser lo suficientemente graves como para llegar a interferir en el funcionamiento diario. Otro punto de relevancia clínica es que los pacientes que toman antidepresivos pueden interpretar, al experimentar síntomas de discontinuación como que los antidepresivos son adictivos, y no aceptar un tratamiento posterior. Es muy importante aconsejar a los pacientes antes, durante y después del tratamiento antidepresivo sobre la naturaleza de este síndrome. (NICE, 2010).

### 31.4.- Cómo evitar los síntomas de discontinuación

Aunque en general se aconseja que los antidepresivos (excepto fluoxetina) deberían ser interrumpidos durante un período de al menos 4 semanas, los datos preliminares sugieren que puede ser la vida media de los antidepresivos más que la rapidez de la disminución la que influye en última instancia en el riesgo de producir síntomas de discontinuación (Tint et al., 2008).

Cuando cambiamos de un antidepresivo a otro con farmacología similar, el riesgo de aparición de síntomas de discontinuación puede ser reducido realizando el cambio tan rápido como sea posible (unos pocos días). En cambio cuando se finaliza un tratamiento, puede ser necesario realizar un método diferente: una disminución más lenta del fármaco es probable que sea más beneficiosa.

La vida media de un fármaco debe tenerse en cuenta. Al final de la supresión puede ser necesario que ésta sea más lenta ya que los síntomas pueden no aparecer hasta que se reduzca sustancialmente la dosis total diaria del antidepresivo. Los pacientes que reciben IMAO pueden necesitar disminuir gradualmente la dosis durante más tiempo. La Tranilcipromina puede ser

particularmente difícil de suspender. No está claro si la necesidad de suspender lentamente los IMAO, y en particular tranicipromina, se debe al síndrome de discontinuación o por la pérdida de otros efectos neuroquímicos de estos fármacos. Dado que no es posible esclarecer estos fenómenos el consejo clínico es que los pacientes que toman IMAO y los pacientes de riesgo (véase más arriba) necesitan una disminución progresiva más lenta (Haddad, 2001).

Muchos pacientes experimentan síntomas de discontinuación a pesar de una reducción lenta. En estos casos la opción de la suspensión brusca debe valorarse conjuntamente. Algunas pueden preferir un período corto de síntomas intensos frente a un período prolongado de síntomas leves. (NICE, 2010).

En circunstancias específicas un período de disminución corto o más largo puede ser necesario: así para las personas con graves reacciones adversas al tratamiento (por ejemplo, arritmia cardíaca con un antidepresivo tricíclico), puede ser necesario interrumpir bruscamente el fármaco. Para las personas que han estado recibiendo tratamiento de mantenimiento a largo plazo es aconsejable disminuir la dosis en 6 meses y para las que toman fluoxetina, el tratamiento puede ser detenido bruscamente pues la fluoxetina tiene una vida media larga y metabolitos activos. Sin embargo, las personas que toman dosis más altas (40 mg a 60 mg diarios) pueden requerir la discontinuación gradual. (CKS, 2010).

### 31.5.- Cómo tratar los síntomas de discontinuación

No hay estudios aleatorios sistemáticos sobre el tema. El tratamiento es pragmático. Si los síntomas son leves, informar al paciente de que estos síntomas son frecuentes después de la suspensión del antidepresivo y que desaparecerán en pocos días. Si los síntomas son intensos, se debería reintroducir el antidepresivo original (u otro con vida media más larga de la misma clase) y disminuirlo gradualmente mientras realiza un seguimiento de los síntomas (Lejoyeux & Ades, 1997; Haddad, 2001). Los síntomas de discontinuación habitualmente desaparecen dentro de las 24 horas después de la reinstauración del fármaco (Haddad & Anderson, 2007; Ruhe et al., 2006).

Los síntomas de discontinuación son más frecuentes con tratamientos prolongados (más de 9 semanas) y rara vez ocurren con los que duran menos de 6 semanas. También ocurren cuando se han prescrito dosis más altas de antidepresivo (CSM, 2004c; Perahia et al., 2005).

## 31.6.- De la evidencia para las recomendaciones.

La evidencia para los síntomas de discontinuación con antidepresivos ha cambiado poco desde la guía NICE (2004).

Los médicos deberían asegurarse comentar los síntomas de discontinuación con los pacientes y considerar prescribir antidepresivos que estén menos asociados a síntomas de discontinuación (ej. Fluoxetina), especialmente para pacientes que los han experimentado. (NICE, 2010)

## 31.7.-Recomendaciones

**31.1.** Informe a la persona con depresión que está tomando antidepresivos que los síntomas de discontinuación pueden producirse al suspender, olvidar una dosis u, ocasionalmente, reducir la dosis del fármaco. Explique que los síntomas son normalmente leves y autolimitados a una semana aproximadamente pero pueden ser graves, particularmente si se suspende bruscamente el fármaco. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Los síntomas de discontinuación incluyen el aumento de los cambios del estado de ánimo, inquietud, dificultad para dormir, inestabilidad, sudoración, síntomas abdominales y alteración de la sensibilidad.

**31.2.** Cuando suspendemos un antidepresivo, reduzca la dosis de forma gradual habitualmente durante un período de 4 semanas, aunque:

- Algunas personas pueden necesitar períodos más largos especialmente con los fármacos con una vida media mas corta (como con la paroxetina y la venlafaxina)
- No es necesaria una reducción gradual de la fluoxetina debido a su vida media larga. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**31.3.** Informe a la persona de que debería buscar el consejo de su médico si experimenta síntomas de discontinuación importantes. Si se producen síntomas de discontinuación:

- Haga un seguimiento de los síntomas y tranquilice a la persona si son leves.

- Considere reintroducir el antidepresivo original en la dosis que es efectiva (u otro antidepresivo con una vida media más larga de la misma clase) si los síntomas son graves y reduzca la dosis gradualmente durante el seguimiento de los mismos.  
**(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

## **32.- ¿CÓMO CAMBIAR DE UN TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO A OTRO?**

### **32.1.- Introducción**

Una persona puede necesitar que se le cambie a otro antidepresivo si el actual no es eficaz o es mal tolerado. Ahora bien, las guías basadas en la evidencia no dan apenas estrategias ni recomendaciones para realizar el cambio entre antidepresivos. Así, la guía NICE (2010) solo habla de ello en el apartado de “cómo evitar los síntomas de discontinuación” sugiriendo que cuando se cambia de un antidepresivo a otro con un perfil similar farmacológico, el riesgo de presentación de síntomas de discontinuación se puede reducir realizando el cambio lo mas rápido posible (unos pocos días) y en las recomendaciones solo se refiere a tener cautela con el cambio de fluoxetina a otros antidepresivos, de los ISRS a un nuevo antidepresivo serotoninérgico y las precauciones con los IMAO.

En una búsqueda de la literatura en las bases de datos electrónica de los últimos 5 años solo se ha encontrado un artículo. En este, Jefferson (2008), considera que cuando se realiza un cambio entre antidepresivos y especialmente entre antidepresivos de diferente clase se debería utilizar una estrategia apropiada. Describe cuatro estrategias que son las más utilizadas habitualmente en la práctica clínica, cada una de ellas tiene sus ventajas e inconvenientes y ninguna de ellas ha demostrado ser mas beneficiosa que las otras por lo que en su opinión la elección de una de ellas debería estar basada en los antidepresivos implicados, en las enfermedades del paciente, en el paciente, y en el juicio clínico.

### **32.2.- Estrategias de cambio**

#### **32.2.1.- El cambio directo**

#### **32.2.2.- El cambio cruzado**

#### **32.2.3.- El cambio moderado**

#### **32.2.4.- El cambio conservador**

### **32.2.1.- El cambio directo**

En esta estrategia se suspende el antidepresivo que está tomando el paciente en un día y se inicia al día siguiente el nuevo antidepresivo. La ventaja de este método es su rapidez y sencillez. Sin embargo, puede ser una preocupación los síntomas de discontinuación y las interacciones con otros medicamentos. A su vez los médicos pueden tener dificultades para determinar si un evento adverso es un síntoma de discontinuación, un efecto secundario del segundo antidepresivo, o la interacción entre los dos antidepresivos. Jefferson señala que en una revisión de Haddad et al. (2001) los antidepresivos de vida media corta tales como paroxetina y venlafaxina, tienen más probabilidades de causar síntomas de discontinuación. Esto es menos probable que ocurran cuando se realiza el cambio dentro de la misma clase de antidepresivo. Asimismo si se informa a los pacientes sobre la existencia de los síntomas de discontinuación cuando se suspende un antidepresivo, suelen tolerarlos mejor. También comenta que en el estudio STAR \* D, (Rush et al., 2006) se utilizó la estrategia del cambio directo con una excepción y fue aparentemente bien tolerado. (Fava et al., 2006),(McGrath et al., 2006). La excepción fue cuando se cambio al IMAO trancipromina , en el que se realizó un período de lavado de dos semanas. (McGrath et al., 2006).

La tolerancia al cambio, ya fuera con o sin un período de lavado se comparó en pacientes que cambiaron de fluoxetina, un fármaco con una vida media larga, a la paroxetina, un antidepresivo de la misma clase con una vida media corta.19 (Kreider et al., 1995).

Un grupo cambió al día siguiente, y el otro grupo tenía una fase de lavado de 2 semanas. Aunque en el grupo con el período de lavado se produjeron menos efectos secundarios, no se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de participantes que abandonaron debido a acontecimientos adversos (es decir, 5% en el grupo con el lavado de 2 semanas versus 6,5% sin lavado).

Por último señala un estudio realizado por Wohlreich et al. 2005: en el mismo 20 pacientes con Depresión Mayor que no habían respondido o no habían tolerado un ISRS o venlafaxina (un fármaco de vida media corta) se les cambió directamente a la duloxetina. Los resultados fueron comparados con los pacientes con un trastorno depresivo mayor no tratados en ese momento en los que se inició un tratamiento con duloxetina. No hubo diferencias significativas entre los grupos en respuesta sostenida o en las tasas de remisión, pero la tasa de abandonos por eventos adversos fue significativamente menor ( $p = .008$ ) en el grupo de cambio (4,5%) frente al grupo que inicio el tratamiento (17,9%). Más recientemente, un estudio 21 comparó el cambio directo desde un ISRS a la duloxetina, 60 mg / día ( $N = 183$ ), comenzando con una dosis de duloxetina, 60 mg / día, mientras se disminuía el ISRS en un período de dos semanas ( $N = 185$ ) encontró tasas de remisión y de respuesta equivalentes, y las tasas de abandono por acontecimientos adversos fueron 6,6% y 3,8%, respectivamente.

### 32.2.2.- El cambio cruzado

Esta estrategia se utiliza habitualmente en la práctica clínica. La dosis del antidepresivo que está tomando el paciente se disminuye de forma gradual, y la dosis del nuevo antidepresivo se inicia a la vez y se aumenta progresivamente.

Generalmente, los médicos comienzan con una dosis más baja de lo habitual con el segundo antidepresivo. Los beneficios de esta estrategia son que el paciente no tiene una interrupción en el tratamiento, y durante un período de tiempo el paciente tiene el beneficio de la terapia de combinación. A veces un paciente responde especialmente bien a la combinación, y aunque la polifarmacia tiene sus riesgos así como un mayor coste, el médico y el paciente pueden preferir continuar con ambos fármacos durante un período de tiempo. Los riesgos de la polifarmacia son el aumento de probabilidad de interacciones y el mayor número de efectos secundarios.

Ejemplo de cambio cruzado

	Dosis ini-cial	1 <sup>a</sup> semana	2 <sup>a</sup> semana	3 <sup>a</sup> semana	4 <sup>a</sup> semana
<b>Retirada citalopram</b>	20 mg al día	20 mg al día	10 mg al día	10 mg al día	-
<b>Introducción amitriptilina</b>	-	25 mg al día	50 mg al día	100 mg al día	150 mg al día

Tabla 12. Taylor et al, (2009).

### 32.2.3.- El cambio moderado

Es una variación moderada del cambio cruzado. Se retira la dosis del antidepresivo que está tomando el paciente y luego se realiza un periodo de lavado durante unos pocos días. Posteriormente se inicia el tratamiento con el segundo antidepresivo con una dosis conservadora. Esta estrategia tiene un cierto riesgo de interacciones farmacológicas y es más lenta que el cambio directo o cruzado, pero es un método seguro.

### **32.2.4.- El cambio conservador**

Esta estrategia consiste en retirar gradualmente el primer antidepresivo realizando a continuación un periodo de lavado de 4 a 5 vidas medias antes de iniciar el nuevo antidepresivo. El beneficio de este método es la seguridad, pero el cambio es lento y deja al paciente sin tratamiento durante algún tiempo. Los pacientes que ya están desanimados porque el primer antidepresivo no funcionó pueden sentirse desmoralizados cuando tienen que esperar más tiempo para el nuevo tratamiento.

Esta estrategia hay que utilizarla cuando se cambia a o desde un IMAO ya que un período de lavado insuficiente puede tener consecuencias fatales: por ejemplo, una serie de comunicación de casos (Beasley et al 1993) pusieron de relieve la importancia de evitar el uso de fluoxetina e IMAO en proximidad temporal; de 8 pacientes descritos, 7 fallecieron. No obstante no ampliamos mas la información al no estar comercializados los IMAO en nuestro país y al quedar el tratamiento con ellos fuera del alcance de esta guía

Propuesta de estrategia de cambio de antidepresivos de la NHS Clinical Knowledge Summaries (CKS) para la depresión (2010) basado en Taylor et al. (2009).

<b>De:</b>	<b>ADT</b>	<b>Trazodona</b>	<b>ISRS (Citalopram, sertralina, paroxetina)</b>	<b>ISRS (fluoxetina).</b>	<b>Mirtazapina</b>	<b>Reboxetina</b>	<b>Moclobemida</b>	<b>Duloxetina</b>	<b>Venlafaxina</b>
<b>A:</b>									
<b>ADT</b>	Cambie simultáneamente y disminuir con precaucion	Cambie simultáneamente con precaución con una dosis muy baja de ADT.	Cambie simultáneamente con precaucion	Suspenda la fluoxetina. Esperar 4-7 días. Comenzar con el ADT a dosis muy bajas y aumentar lentamente.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con el ADT.	Combinar con cautela.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar 24 horas.	Cambie simultáneamente con precaución con una dosis muy baja de ADT.	Cambie simultáneamente con precaución con una dosis muy baja de ADT.
<b>Trazodona</b>	Reducir a la mitad de la dosis y añadir trazodona, después disminuir lentamente		Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con la trazodona.	Suspenda la fluoxetina. Esperar 4-7 días. Comenzar dosis muy bajas de trazodona.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con la trazodona.	Cambie simultáneamente con precaucion	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar 24 horas.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con la trazodona.	Cambie simultáneamente con precaución

<b>ISRS (salvo fluoxetina)</b>	Reducir a la mitad de la dosis y añadir el ISRS, después disminuir lentamente	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con el ISRS.		Suspenda la fluoxetina. Esperar 4-7 días. Comenzar con citalopram . (10 mg cada día), escitalopram (10 mg cada día), sertralina (25 mg cada día), o paroxetina(10 mg cada día); y aumentar lentamente.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con el ISRS.	Cambie simultáneamente con precaucion	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar 24 horas.	Retire y luego comenzar con ISRS.	Cambie simultáneamente con precaucion
<b>Fluoxetina</b>	Reducir a la mitad de la dosis y añadir el ISRS, después disminuir lentamente	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con fluoxetina.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y comenzar con fluoxetina 10 mg cada día.				Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar 24 horas.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con la fluoxetina..	Combinar con cautela. Empezar con 20 mg cada día.

<b>Mirtazapina</b>	Se combina con precaución	Cambie simultáneamente con precaucion	Cambie simultáneamente con precaucion	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar 4-7 días y comenzar con mirtazapina lentamente.		Cambie simultáneamente con precaucion	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar 24 horas.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con mirtazapina.	Cambie simultáneamente con precaucion
<b>Reboxetina</b>	Cambie simultáneamente con precaucion	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con 2 mg dos veces al día y aumentar progresivamente.	Cambie simultáneamente con precaucion.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) Comenzar con reboxetina a 2 mg dos veces al día y aumentar con precaución.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con el reboxetina.		Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar 24 horas.	Cambie simultáneamente con precaucion.	Cambie simultáneamente con precaucion

<b>Venlafaxina</b>	Cambie simultáneamente con precaución. Se empieza con dosis de venlafaxina de 37,5 mg.	Cambie simultáneamente con precaución. Se empieza con dosis de venlafaxina de 37,5 mg.	Cambie simultáneamente con precaución. Se empieza con dosis de venlafaxina de 37,5 mg.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende)	Cambie simultáneamente con precaucion	Cambie simultáneamente con precaucion	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar 24 horas.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con venlafaxina.	
<b>Moclobemida</b>	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar al menos 1 semana antes de comenzar moclobemida.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar al menos 1 semana antes de comenzar moclobemida.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar al menos 1 semana antes de comenzar moclobemida.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar al menos 5 semanas antes de comenzar moclobemida.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar al menos 1 semana antes de comenzar moclobemida.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar al menos 1 semana antes de comenzar moclobemida.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar al menos 1 semana antes de comenzar moclobemida.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar al menos 1 semana antes de comenzar moclobemida.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar al menos 1 semana antes de comenzar moclobemida.

<b>Duloxetina</b>	Cambie simultáneamente con precaución. Empezar con una dosis de 60 mg/día y aumentar lentamente.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego comenzar con 60 mg/día y aumentar progresivamente	Es posible el cambio directo. Comenzar con 60 mg cada día.	Es posible el cambio directo. Comenzar con 60 mg cada día.	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego Comenzar con 60 mg cada día. Aumentar lentamente.	Cambie simultáneamente con precaucion	Retire (reducir gradualmente la dosis y luego se suspende) y luego esperar 24 horas.		Retire. Comenzar con 60 mg cada día. Aumentar lentamente.
-------------------	--	--	--	--	--	---------------------------------------	--	--	---

**Tabla 12. Estrategias para el cambio de antidepresivos**

### 32.1.14 De las evidencias a las recomendaciones.

#### 32.3.- Recomendaciones

**32.1.** Tenga en cuenta el potencial de interacciones en la determinación de la elección del nuevo fármaco , la naturaleza y duración de la transición al cambiar a otro antidepresivo, que en los de vida media corta puede lograrse normalmente en 1 semana. Tenga especial precaución cuando cambie:

- De fluoxetina a otros antidepresivos, ya que la fluoxetina tiene una vida media larga (aproximadamente 1 semana)
- De la fluoxetina o paroxetina a un ADT, ya que ambos fármacos inhiben el metabolismo de los ADT. Será necesario empezar con una dosis inicial menor del ADT, sobre todo si el cambio es desde la fluoxetina debido a su vida media larga
- De un ISRS a un nuevo antidepresivo serotoninérgico, debido al riesgo de un síndrome serotoninérgico(1) (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

Las características del síndrome serotoninérgico incluyen confusión, delirio, temblores (escalofríos), sudoración, cambios en la tensión arterial y mioclonías.

Después de varios ciclos de tratamiento, puede ser apropiado derivar a alguien con depresión a un especialista (por ejemplo, alguien con un interés especial en el tratamiento de la depresión o a un servicio especializado). Antes de decidir el próximo paso, debería haberse realizado una evaluación exhaustiva de los factores que influyen en la elección de tratamiento, incluido el riesgo de suicidio y de las enfermedades comórbidas asociadas. Puede ser conveniente volver a introducir los tratamientos anteriores, si éstos fueron dados o seguidos inadecuadamente.

### **33.- ¿CÓMO ES EL ABORDAJE DE LA DEPRESIÓN PERINATAL?**

El embarazo y el parto son momentos críticos en la adaptación psicológica de las mujeres y suelen ir acompañados de trastornos del sueño, cansancio, pérdida de la libido y pensamientos de ansiedad sobre el bebé (NICE, 2007a). En este contexto, algunos cambios en el estado mental y el funcionamiento pueden ser considerados como una parte normal del proceso. Sin embargo, estos acontecimientos significativos y estresantes de la vida pueden incrementar el riesgo de un trastorno mental y de una nueva recaída precipitando un trastorno pre-existente, en particular en las mujeres con otros factores de riesgo conocidos. Además las mujeres que están embarazadas o en el puerperio pueden desarrollar o tener los mismos problemas de salud mental que otros adultos (National Collaborating Centre for Mental Health, 2007).

Por otra parte existe una evidencia creciente de los riesgos de no tratar los trastornos mentales en el período prenatal y posparto, incluido el daño potencial duradero al niño (Weinberg et al., 1998, Gao et al., 2007, Van den Bergh et al., 2005).

#### **33.1. -Etiología**

La variación en la presentación, en el curso y en el resultado de los trastornos mentales en el período perinatal se refleja en la amplitud de las explicaciones teóricas de su etiología, incluidos los factores genéticos, bioquímicos y endocrinos, psicológicos y sociales. Esto refleja una compleja etiología de estos trastornos y los cambios sociales, psicológicas y biológicas que ocurren durante este período. Una revisión de la influencia de estos factores perinatales sobre la enfermedad mental está fuera del alcance de esta guía. No obstante la hipótesis específica predominante, en lo que se refiere a los factores específicos en el período perinatal, ha sido que los cambios hormonales durante el embarazo y el puerperio pueden ser importantes (incluyendo hormonas tiroideas y la glándula pituitaria, las hormonas, cortisol y gonadal), pero no está clara la asociación etiológica (Hendrick et al., 1998).

#### **33.2.- Epidemiología**

La investigación y la atención clínicas han puesto en general mayor énfasis en la depresión en el período posterior al parto, sin embargo durante el embarazo también es de considerable importancia. Un revisión de alta calidad de la depresión en el período perinatal, que utilizó un

metanálisis para combinar las estimaciones de la prevalencia puntual de estudios a gran escala, estimó la prevalencia puntual de la depresión mayor (es decir, la tasa en un punto determinado en el tiempo) como de 3,8% en el final del primer trimestre, un 4,9% al final del segundo y del 3,1% al final de la tercer trimestre (Gavin et al., 2005). La misma revisión estimó la prevalencia puntual después del parto entre 1% y 5,7% en los primeros 12 meses tras el parto, con las tasas más altas en 2 meses (5,7%) y 6 meses (5,6%). Gavin et al. (2005), calcularon el período prevalencia (es decir, la tasa durante un período de tiempo) como un 12,7% durante el embarazo, el 5,7% desde el nacimiento hasta 2 meses después del mismo, el 6,5% a los 6 meses y el 21,9% a los 12 meses. Sin embargo, para la mayoría de estas estimaciones, sólo se encontró un estudio. Estas estimaciones contrastan con las de un estudio prospectivo comunitario a gran escala de alrededor de 8.300 mujeres (basado en el ALSPAC), que midió los síntomas de depresión durante el embarazo y el período posparto (desde las 18 semanas de gestación a los 8 meses después del nacimiento) y se encontró que las puntuaciones de la depresión fueron mayores a las 32 semanas de gestación que a las 8 semanas tras el parto, con el 13,5% puntuando por encima del umbral de probable depresión a las 32 semanas y el 9,1% a las 8 semanas después del nacimiento (Evans et al., 2001). El estudio utilizó medidas de un instrumento auto- administrado (Escala Depresión Posparto de Edimburgo (EDPE) y Crown-Crisp Experimental Index (CCEI) y no confirmó el diagnóstico de depresión.

La variación encontrada en las tasas es probable que sea el resultado de las diferentes poblaciones estudiadas. Cabe señalar que Gavin et al. (2005), usaron sólo los estudios en que la depresión había sido diagnosticada con arreglo a criterios reconocidos en lugar de medidas auto-informadas. Estos autores concluyeron que no era posible, dada la investigación actualmente disponible, establecer con certeza si existe una diferencia en las tasas entre los trimestres del embarazo o entre los meses después del nacimiento.

Un estudio que proporciona datos sobre la incidencia en el puerperio (número de nuevos casos con inicio después del parto), indica que ésta puede aumentar alrededor de tres veces mas en las primeras 5 semanas tras el parto, aunque se ha sugerido que esta tasa más alta puede ser en gran medida el resultado de las tasas más altas en las madres de niños pequeños; esta diferencia desaparece a los 6 meses tras el nacimiento (Cox et al., 1993).

Gavin et al. (2005), aunque señalan este estudio, concluyeron que no había evidencia de que la prevalencia fuera mayor para las mujeres en el período perinatal en comparación con otros momentos. Tampoco hay mayor riesgo para la depresión en el período post-natal tras una cesárea de emergencia (Patel et al., 2005).

### 33.3.-Factores de riesgo

La guía NICE (2007) de la Salud Mental prenatal y posparto de 2007 encontró tres revisiones que identificaron los factores de riesgo para la depresión en el periodo posparto: Beck (2001), O'Hara and Swain (1996) y Robertson et al. (2004).

De los factores de riesgo identificados, el estado de ánimo depresivo o la ansiedad durante el embarazo son los factores más fuertes asociados con el desarrollo de la depresión en el periodo posparto. Otros factores de riesgo potencialmente importantes son el nivel bajo de apoyo social, presencia de acontecimientos vitales y antecedentes psiquiátricos, incluyendo la experiencia previa de depresión. Con antecedentes psiquiátricos, el nivel de aumento en el riesgo parece estar relacionado con la severidad y la duración de la depresión anterior. Por ejemplo, las mujeres que referían la depresión en el período posparto posterior a su primer hijo, y que se resolvió en menos de 2 meses en ausencia de factores de riesgo no estaban en mayor riesgo de depresión después de su segundo hijo (Elliott et al., 2000).

El apoyo social se puede definir de varias maneras. Por ejemplo, se puede definir en cuanto a las fuentes de apoyo, tales como cónyuge, amigos y parientes, o en términos del tipo de apoyo recibido. Esto incluye el apoyo informativo, apoyo instrumental (como la ayuda práctica) y el apoyo emocional (Robertson et al., 2004). Robertson et al. (2004), encontraron que tanto el apoyo emocional como el instrumental fue correlacionado negativamente con la depresión en el periodo posparto, y que el aislamiento social percibido era altamente predictivo de la depresión en el periodo posparto.

Desde estas revisiones se publicaron ocho estudios adicionales. Éstos apoyan en gran medida los resultados de los estudios anteriores, estando los siguientes factores: personalidad vulnerable, antecedentes de depresión, insatisfacción con la relación de pareja, acontecimientos vitales recientes y el escaso apoyo social asociados con presentar más síntomas depresivos. (Milgrom et al., 2007; Pearlstein, 2008)

*Los factores de riesgo para la depresión en el periodo posparto identificados por las revisiones existentes*

Estado de ánimo depresivo o depresión durante el embarazo

Ansiedad prenatal

Apoyo social bajo

Acontecimientos vitales recientes

Antecedentes de depresión

Antecedentes psiquiátricos

Autoestima baja

Estrés por el cuidado del niño

Mala Relación de la pareja

Neuroticismo elevado

Complicaciones en el parto

Desunión en la pareja

Factores obstétricos distóxicos

Nivel socioeconómico bajo.

Antecedentes familiares de depresión

*Resumen de los factores de riesgo para el desarrollo de la depresión en el periodo posparto*

La depresión en el período posparto está relativamente bien estudiada en comparación con otros trastornos durante este periodo, y han sido investigados una amplia variedad de factores de riesgo. Los factores que aparecen más frecuentemente asociados con la aparición de síntomas depresivos durante el periodo posparto serían el estado de ánimo depresivo y la depresión durante el embarazo, la ansiedad durante el embarazo, la carencia de apoyo social (aunque se define de distintas formas), los acontecimientos vitales recientes y otros antecedentes psiquiátricos previos al embarazo.

### 33.4.- Complicaciones

La depresión se asocia con una amplia gama de resultados negativos que pueden afectar a la madre, el recién nacido y la familia. Éstos incluyen dificultades obstétricas y perinatales (Bonari et al., 2004), pobre interacción madre-niño (Stein et al., 1991), trastornos mentales en la pareja (Lovestone & Kumar S, R, 1993) y problemas en el desarrollo del niño a largo plazo

107.108,(Halligan et al., 2007; Murray et al.,1997; Moore et al., 2001; Sinclair & Murray, 1998; SOHR-Preston et al., 2006).

### **Consecuencias para la mujer**

Una mujer que desarrolla una depresión, ya sea antes o después del parto, tiene una carga adicional al sufrimiento específico de la enfermedad. Además con frecuencia está preocupada porque sus problemas de salud mental pueda impedirle el cuidado prenatal, del lactante o de ella misma. (NICE, 2007a)

Las mujeres embarazadas deben ser conscientes de que la depresión no tratada puede llevar a parto prematuro por aumento en las hormonas (Dayan et al., 2002 , preeclampsia - un estudio encontró que la depresión se asoció con un aumento del riesgo de 2,5 veces (Kurki et al., 2000) y aumento del riesgo de aborto espontáneo, debido al desequilibrio de los sistemas nervioso y endocrino (Arck, 2001a; Arck 2001b).

El suicidio tras el parto es poco frecuente, aunque un estudio británico encontró que es la principal causa de muerte materna (Oates et al., 2003). No obstante, la tasa de suicidios es mayor en las mujeres de la misma edad que no están en el puerperio, (Howard, 2006).

### **Consecuencias para el niño**

Un trastorno mental no tratado en el embarazo puede asociarse a resultados adversos a largo plazo para el niño, incluso después del período posparto. La depresión en el período posparto puede estar asociada con problemas cognitivos, emocionales, de comportamiento y mayores tasas de riesgo perinatal (Nulman et al., 2002; National Collaborating Centre for Mental Health, 2007)

Pearlstein, 2008 señala en su revisión de la depresión perinatal los riesgos de la depresión materna no tratada en el embarazo sobre la salud infantil ( el parto prematuro y bajo peso al nacer, defectos de nacimiento, retraso en el desarrollo y deterioro cognitivo y desajustes emocionales y de conducta).

Hay que señalar también que las mujeres con depresión grave pueden, en muy raras ocasiones, dañar a su feto o recién nacido (British Columbia Reproductive Care Program, 2003).

### **Consecuencias para la familia**

Incluye el impacto en la pareja de la mujer, en los otros niños, y en la situación socioeconómica de la familia (National Collaborating Centre for Mental Health, 2007). Son frecuentes los conflictos en

el matrimonio. La pareja de la mujer puede también llegar a presentar una depresión (Hoffbrand et al., 2001).

### **3.5.-¿Se debería realizar cribado de depresión a las mujeres que están embarazadas o en el periodo de lactancia?**

#### **33.5.1.- Métodos para la predicción de la depresión durante el embarazo y el periodo posparto**

La guía NICE (2007) de la Salud Mental prenatal y posparto dispuso de una revisión de alta calidad (Austin & Lumley, 2003) sobre la predicción de la depresión en el periodo prenatal y posparto por lo que no utilizaron otros estudios individuales.

Austin and Lumley identificaron dieciséis estudios con datos suficientes para el cálculo de las propiedades de cribado. La mayoría desarrolló una herramienta de cribado específico para el estudio: para las evaluaciones de resultado utilizaron la Escala de Depresión Posparto de Edimburgo o entrevistas psiquiátricas estandarizadas de diagnóstico, o ambas cosas. En los dos estudios de mayor base poblacional, la proporción de mujeres cribadas como positiva («en riesgo» de depresión posparto) fue del 16 y el 52%, respectivamente, y de éstas sólo el 35 y el 8% desarrollaron realmente la depresión después del parto.

Concluyeron que ningún instrumento de cribado (s) cumplía los criterios para su aplicación rutinaria en el período prenatal y que los factores que podían haber afectado a la poca sensibilidad y a los valores predictivos positivos incluían la exclusión de ámbitos clave para predecir el riesgo, en particular la personalidad, antecedentes de abuso y acontecimientos post-natales, la contribución de las cuales podía haber sido subestimada en los estudios de evaluación de herramientas de predicción de riesgos prenatales .

#### **33.5.2.- Resumen clínico de los métodos de predicción**

Los estudios epidemiológicos demuestran que una historia previa de depresión prolongada grave en el período posparto, puede aumentar la probabilidad de un posterior episodio de depresión después del embarazo actual. Es importante pues, para identificar a las mujeres con un mayor riesgo de recaída, preguntar sobre una anterior enfermedad mental grave, que haya necesitado de hospitalización psiquiátrica o tratamiento con un especialista de salud mental como indicadores de gravedad (aunque la fiabilidad de esto puede depender de los servicios).

Por otra parte, a pesar de que han sido identificados varios factores de riesgo que pueden estar asociados con el desarrollo de la depresión en el periodo posparto, no se ha desarrollado aún para la evaluación clínica de rutina una herramienta de predicción fiable validada . Esto no quiere decir que los profesionales sanitarios que atienden a las mujeres y a las familias en el período prenatal no deban interesarse, por ejemplo, por los niveles de apoyo social o síntomas actuales de la ansiedad , pero que estos factores no deben ser usados para predecir enfermedades futuras

### 33.6.- Recomendaciones

**33.1.** En el primer contacto de una mujer con los servicios sanitarios tanto en el embarazo como en el puerperio los profesionales sanitarios (incluidas las matronas, obstetras, médicos de atención primaria) tendrían que preguntar acerca de:

- La existencia de una enfermedad mental grave actual o anterior incluyendo la esquizofrenia, el trastorno bipolar, psicosis puerperal y depresión grave
- Si ha habido tratamientos previos por un psiquiatra / especialista del equipo de salud mental, incluida la atención hospitalaria
- Historia familiar de enfermedad mental perinatal
- Otros factores determinados, tales como malas relaciones con su cónyuge, no se deberían utilizar para la predicción de rutina del desarrollo de un trastorno mental.  
**(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

### 33.7.- Métodos para la detección de la depresión durante el embarazo y en el puerperio

#### 33.7.1.-Resumen clínico de los métodos para la detección de trastorno mental en el periodo posparto

A pesar de que se han desarrollado una serie de herramientas (esencialmente los cuestionarios de auto-informe) para la detección de la depresión, sólo ocho se han encontrado con estudios que evalúan su uso en el puerperio (periodo posparto). Sólo una de ellas, la EPDS, ha sido objeto de un

número suficiente de estudios para hacer un juicio de su utilidad. Sin embargo, este conjunto de datos tiene una serie de problemas, incluyendo la prevalencia relativamente alta de la depresión entre los estudios incluidos, en comparación con el calculado por una revisión de estudios de prevalencia de alta calidad, estudios relativamente pequeños (la mayoría tenía menos de 250 mujeres, aunque uno evalúo en torno a 1.500 mujeres) y muchos estudios se llevaron a cabo en investigación, más que en un entorno clínico. Debido a esto, aunque la sensibilidad de esta herramienta es razonablemente alta, la especificidad más baja significa que el valor predictivo positivo es pobre y que, aunque la fiabilidad de un resultado negativo es buena, para uno positivo es pobre, lo que significaría que casi la mitad de todas las mujeres remitidas para valoración se haría de forma innecesaria, aumentando la carga de trabajo y dando lugar a un despilfarro de recursos. Del mismo modo, las dos preguntas Whooley<sup>64</sup> más la pregunta adicional de Arroll<sup>65</sup> tienen escaso valor predictivo positivo. El National Screening Committee del Reino Unido en su revisión para el cribado de la depresión en el puerperio (período posparto) también encontró evidencia insuficiente para apoyar un programa nacional de cribado basado en alguna de las herramientas de evaluación existentes, incluida la EPDS (Shakespeare, 2001). No obstante hay que señalar que los criterios de la revisión son mucho más amplios que una evaluación de las propiedades psicométricas ya que su objetivo es validar las herramientas de cribado para su uso dentro de un sistema de atención sanitaria y no sólo si la herramienta es eficaz en la detección de un trastorno, por ejemplo, "Debe haber pruebas desde ensayos clínicos aleatorios (ECA) de alta calidad de que el programa de cribado es eficaz en la reducción de la mortalidad o la morbilidad". Las dos cuestiones Whooley no fueron incluidas en esta revisión, aunque probablemente no cumpliría los criterios.

Consecuentemente con lo anterior el National Screening Committee en julio de 2006 indicó que si bien, hasta que se realice más investigación en la detección de la depresión posparto, la escala de Edimburgo no debería utilizarse como una herramienta de cribado, puede utilizarse como ayuda de la evaluación del estado de ánimo de las mujeres tras el parto, conjuntamente con el juicio clínico y una evaluación completa. Se deberían tener en cuenta en la interpretación las diferencias culturales al evaluar a las mujeres de culturas no occidentales (National Screening Committee, 2006).

<sup>64</sup> "Durante el último mes ¿se ha sentido a menudo preocupado por sentirse bajo de ánimo, triste ó desanimado?"

¿Durante el último mes, ¿se ha sentido preocupado por haber perdido interés y satisfacción en hacer cosas?"

<sup>65</sup> ¿Cree usted que necesita ayuda y le gustaría que le ayudaran?

La guía NICE para la depresión (NICE, 2010) recomienda las dos preguntas y, aunque existe poca evidencia específica para su uso en el período perinatal, su facilidad de uso y la sensibilidad y especificidad razonable, especialmente si se combina con la pregunta adicional de ayuda de Arroll et al. (2005), es por lo que su uso en la atención de rutina puede ser práctica y aceptable; por ejemplo, no requieren recursos adicionales (tales como copias de un cuestionario). El valor de las preguntas radica en parte en su brevedad y el hecho de que podrían ser empleadas tanto en el período prenatal como en el posparto. (NICE, 2007a).

### 33.8.- ¿CÓMO DIAGNOSTICAR Y VALORAR LA GRAVEDAD DE LA DEPRESIÓN?

Ver área 6

### 33.9.- Recomendaciones

**33.2.** En el primer contacto de una mujer con atención primaria, en las consultas programadas y durante el puerperio (generalmente a las 4 a 6 semanas y a los 3 a 4 meses) los profesionales sanitarios (incluidas las matronas, obstetras y médicos de atención primaria) tendrían que hacer dos preguntas para identificar una posible depresión:

- “Durante el último mes ¿se ha sentido a menudo preocupada por sentirse bajo de ánimo, triste o desanimada?”
- Durante el último mes, ¿se ha sentido preocupada por haber perdido interés y satisfacción en hacer cosas?

Una tercera pregunta se **DEBERÍA** considerar si la mujer responde "sí" a cualquiera de las preguntas iniciales:

- ¿Cree usted que necesita ayuda y le gustaría que le ayudaran? (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.3.** Los profesionales sanitarios pueden considerar el uso de escalas de medidas auto-administradas tales como la Escala de Depresión Posparto de Edimburgo (EDPE), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) o del paciente Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

como parte de una evaluación posterior o para el seguimiento sistemático de los resultados. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.4.** Si una mujer responde “sí” a cualquiera de las preguntas de identificación de la depresión, el médico tendría que revisar el estado mental de la persona, la funcionalidad asociada y las dificultades interpersonales y sociales. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

### 33.10.-.¿Cómo saber si mi paciente tiene depresión perinatal?

Las características del diagnóstico de la depresión que tiene lugar en los períodos prenatal y posparto no son, generalmente, diferentes a las de los trastornos que ocurren fuera de este período (salvo la psicosis puerperal) (National Collaborating Centre for Mental Health, 2007), por lo que se deberían seguir los criterios habituales de diagnóstico para la depresión (por ejemplo, DSM-IV CIE-10), aunque teniendo en cuenta que algunos cambios en el estado mental y en el funcionamiento (por ejemplo, la alteración del sueño, el cansancio, la ansiedad acerca del bebé) son normales en los períodos prenatal y posparto (National Collaborating Centre for Mental Health, 2007).

#### 33.10.1.-Melancolía posparto

Es un trastorno del estado de ánimo leve, que sólo tiene un efecto mínimo en la madre sobre su capacidad de funcionar y se resuelve sin secuelas, es tan común que a menudo se considera normal dentro de los de los cambios emocionales después del parto. El pico de síntomas aparece desde el tercer al quinto día y remite por lo general a los 10 días después del parto.

Los síntomas habituales suelen ser:

- Insomnio.
- Fatiga.
- Llanto.
- Ansiedad.
- Irritabilidad.
- Deterioro de la concentración.
- Inestabilidad del ánimo.

- Leve hipocondría.

(DTB, 2000; Hoffbrand et al., 2001)

La mayoría de las mujeres con melancolía posparto no requieren más tratamiento que tranquilizarla. Es importante diferenciarla de la depresión de aparición temprana, por lo que se debería revisar a la mujer después del décimo día de posparto. Si sus síntomas no mejoran, considere la posibilidad de un diagnóstico de la depresión posparto de aparición temprana (DTB, 2000).

Henshaw et al. (2004), en un estudio prospectivo y controlado de madres primerizas, identificó que presentar una melancolía posparto grave aumentaba el riesgo de un episodio depresivo precoz en el período posparto.

### 33.11. Aspectos generales del Tratamiento

#### 33.11.1.-Los tratamientos farmacológicos

Hay poca evidencia para sugerir que los tratamientos farmacológicos tienen algún beneficio diferente en el embarazo o en el período posparto de su uso en las otras poblaciones de adultos. La mayor diferencia en el período perinatal (y para algunas mujeres antes del embarazo) está en el cambio de la relación riesgo/ beneficio en el embarazo y el período posparto. Esto está relacionado con el aumento del riesgo para el feto (y posteriormente el recién nacido) derivado de los posibles riesgos teratogénicos y del neurodesarrollo relacionados con el uso de fármacos psicotrópicos.

Los riesgos son relativos y deben ser cuidadosamente ponderados en el caso de cada mujer y contrastándolos con los riesgos de malformación de referencia, los posibles beneficios de cualquier tratamiento y los riesgos de los trastornos mentales no tratados que aumentan el riesgo de la línea de base (baseline) de malformaciones. Los médicos también tienen que ser conscientes de los posibles cambios en la farmacocinética de los fármacos en mujeres embarazadas debido al aumento del equilibrio de líquidos, sobre todo en el tercer trimestre. Las mujeres también pueden ser menos capaces de tolerar algunos efectos secundarios durante el embarazo o el período posparto.

#### 33.11.2.-Los tratamientos psicológicos

Al contrario que para otros trastornos mentales perinatales sí existe evidencia de la eficacia de los tratamientos psicológicos durante el embarazo y el período posparto. Una vez más, es el cambio

en la relación entre riesgos y beneficios lo que influye en el uso de los tratamientos. Además, muchas mujeres son reacias a tomar medicamentos durante el embarazo. Ahora bien, dada la limitada disponibilidad de los tratamientos psicológicos, ésto puede presentar un reto considerable para los servicios perinatales (DH, 2004).

### **33.11.3.- Aspectos a tener en cuenta:**

#### **Explicar los riesgos a la mujer:**

#### **Ayudar a las pacientes a tomar decisiones acerca del tratamiento**

Las mujeres pueden sentirse impotentes por estar embarazadas o cuidando a un bebé recién nacido al mismo tiempo que requieren tratamiento para una enfermedad mental. Por lo tanto, permitirles expresar sus opiniones y tomar decisiones es importante. Con el fin de ayudar a las mujeres a tomar decisiones informadas sobre su tratamiento, es vital que los profesionales sanitarios expliquen los riesgos de las diferentes opciones de tratamiento con precisión, ponderándolo contra el riesgo de no tratar el trastorno mental. Los riesgos que deben tenerse en cuenta incluyen:

- 1) El riesgo existente para el feto. Ver complicaciones
- 2) Riesgo de no tratar los trastornos mentales. Ver complicaciones
- 3) Riesgo de tratar el trastorno: Ver tratamiento farmacológico

#### **Las preferencias de la paciente en la toma de decisiones**

Dados los riesgos potenciales involucrados durante el embarazo y el período posparto para las mujeres con problemas de salud mental, es de vital importancia que las mujeres participen plenamente en las decisiones de tratamiento, ya que incluso los mismos riesgos individuales tienen una importancia subjetiva diferente en diferentes mujeres. Por ejemplo, un alto riesgo de enfermar puede ser menos importante para una mujer que un pequeño riesgo de una malformación del feto, mientras que para otra mujer, incluso un pequeño riesgo de un episodio de lo que ha sido una enfermedad muy grave en el pasado puede ser inaceptable. Sin embargo, algunas pacientes pueden no querer participar en el mismo grado que otras. Una revisión narrativa de los estudios que examinan los factores que afectan la preferencia de la paciente por su participación en las decisiones médicas informó que la preferencia fue influida no sólo por factores como la edad y nivel educativo (las pacientes más jóvenes prefirieron un papel más activo, al igual que aquellas con educación superior), sino también factores como la experiencia de enfermedad y la atención

médica, con algunos estudios que informan que el aumento de la experiencia de la paciente redujo el deseo de estar implicadas (Say et al., 2006).

Sin embargo, los autores señalan que no está claro qué es más importante: la experiencia de la atención o la experiencia de la enfermedad. La revisión también informa de que el comportamiento del clínico puede desempeñar un papel en la preferencia de la paciente para su participación en la toma de decisiones. Con aquellas pacientes que están más motivadas a involucrarse influyen factores como el trato personalizado o informar sobre el resultado del tratamiento o de las pruebas. Say et al. (2006), también examinaron los estudios cualitativos que apoyaban estos hallazgos. El proceso de toma de decisiones fue más fácil con las pacientes que tuvieron una buena relación con los médicos. Sin embargo, la revisión de los estudios cualitativos también encontró que las pacientes pueden no entender la información acerca del riesgo y puede resultarles difícil tomar decisiones cuando no tienen experiencia de las posibles consecuencias. Say et al. (2006), también informaron de estudios que encontraron que el temor de tomar la decisión "equivocada" puede desanimar a las pacientes a la participación. Debe señalarse que no existe ningún estudio en esta revisión (cuantitativos o cualitativos) en el que participaran exclusivamente pacientes de salud mental, de manera que estos resultados pueden no ser generalizables al ámbito de la salud mental. Explicar el riesgo no es fácil. Pocos profesionales están capacitados en la manera de entender y comunicar el riesgo de manera efectiva. A pocas pacientes les resulta fácil de entenderlo plenamente o de participar en conversaciones sobre el riesgo. Un estudio de Thomson et al. (2005), considera las principales cuestiones planteadas y el estado actual de la investigación en este ámbito: una visión general se describe a continuación.

### Uso del lenguaje

Use un lenguaje normalizado para transmitir la magnitud del riesgo. Pueden ser útiles palabras tales como "alto / medio / bajo "o" probable /improbable / raro ", en particular cuando el riesgo preciso es desconocido (Thomson et al., 2005 informado en Fox & Irwin, 1998). Sin embargo, la interpretación de estos términos puede variar entre los individuos (Thomson et al., 2005), y enfoques tales como términos cuantitativos - por ejemplo, "alto" para riesgos mayores que los de 1 de cada 100 - también se han sugerido (Calman & Royston, 1997), aunque parece que no hay evidencia de que esto sea útil a los pacientes. Del mismo modo, poniendo el riesgo que presenta la paciente en el contexto de la vida cotidiana, por ejemplo, se ha sugerido expresar un riesgo en términos tales como "esto es equivalente a una persona por familia / calle / ciudad / país, y etc " (Calman & Royston, 1997) o en términos de ejemplos cotidianos, como la probabilidad de ser alcanzado por un rayo. Si bien estos métodos tienen cierto atractivo intuitivo, ninguno ha sido probado empíricamente.

Por desgracia, la naturaleza de la mayoría de los riesgos relacionados con el daño de los fármacos

psicotrópicos es incierto inherentemente, y esto es importante tenerlo en cuenta cuando se habla de los riesgos con las pacientes para ayudarles a entender los mismos. La utilización de términos tales como "nuestra mejor estimación es..." puede ser útil (Thomson et al., 2005), así como las otras sugerencias en esta sección.

### **Hablar de las tasas y de la clase de referencia**

#### *Use la frecuencia natural - evitar porcentajes*

La frecuencia natural de un evento (es decir, el número real de probabilidades de estar en riesgo por un denominador adecuado) es menos probable que se malinterprete que los porcentajes. Por ejemplo, Gigerenzer and Edwards (2003) describen un médico que le explicó a sus pacientes que tomar fluoxetina tenía como consecuencia de un 30% a 50% de probabilidades de problemas sexuales. Sus pacientes pensaron que se refería que el 30% al 50% de los encuentros sexuales fracasarían, en realidad, el doctor lo que quería decir es que de cada 10 pacientes que toman fluoxetina, de 3 a 5 tienen un problema sexual. Del mismo modo, a los médicos también les resulta difícil entender cómo interpretar los datos correctamente. En un estudio, el número de médicos que correctamente calcularon el número correcto de las personas con cáncer con datos dados como probabilidades (en porcentaje) fue mucho más bajo que aquellos dados con datos como frecuencias naturales (los números de cada 10.000) (Hoffrage & Gigerenzer, 1998).

#### *Utilice riesgos absolutos en lugar de los relativos*

Los porcentajes también son engañosos, porque reflejan estadísticas relativas: por ejemplo, un 25% de reducción en la tasa de supervivencia del cáncer de mama, puede realmente reflejar la reducción de 4 en 1000 a 3 en 1000. Las frecuencias naturales son más fáciles de entender debido a que llevan la información implícita sobre las tasas de base y reducen el número de operaciones necesarios para efectuar el cálculo.

#### *Haga clara la línea de base*

Del mismo modo, al describir un acontecimiento como la posibilidad de sufrir un derrame cerebral, utilizando un grupo de referencia clara hace que las estadísticas sean más fáciles de entender - por ejemplo, "De 100 personas como usted, cinco de ellos tendrá un accidente cerebrovascular el año que viene es más fácil de entender que "Usted tiene una probabilidad del 5% de tener un accidente cerebrovascular el año que viene" (Thomson et al., 2005).

#### *Evite mezclar denominadores*

Es menos confuso decir 89 de cada 100 van a mejorar pero 4 de cada 100 experimentaran un efecto secundario grave, que el 89 de cada 100 se pondrá mucho mejor, pero uno de cada 25 experimentará un efecto secundario grave (Thomson et al., 2005; Grimes & Snively, 1999).

### Resumen clínico

Los médicos deberían tener una información actualizada y tomar una decisión conjunta sobre todos los aspectos del tratamiento. Además deberían también poseer los conocimientos necesarios en la comunicación, evaluación y gestión del riesgo clínico.

En particular:

- Los médicos deberían mostrar competencia y trabajar para desarrollar una relación de confianza con las mujeres. Así como en explorar las ideas, preocupaciones y expectativas de las mujeres revisándolas periódicamente.
- Los médicos deberían valorar conjuntamente con las mujeres toda la información que deseen sobre los riesgos y beneficios de las diferentes opciones de tratamiento y deberían permitir a las mujeres, con un nivel adecuado de información, que se sintieran activas y tan involucradas como ellos en la toma de decisiones.
- Siempre que sea posible usar riesgo absoluto, frecuencias naturales y denominadores comunes.
- Puede ser útil utilizar una variedad de formatos, verbal y visual, incluyendo figuras y imágenes como "caras sonrientes".
- Los médicos deberían tratar de personalizar los riesgos en la medida de lo posible, teniendo en cuenta factores particulares relativos a la persona a quien están hablando.
- Deberán facilitarle a las mujeres material escrito que resume el riesgo (individual si es posible) o registros grabados de la consulta.
- Los médicos deberían reconocer los límites de sus conocimientos y de lo que es conocido en la literatura y explicar la incertidumbre que rodea a una evaluación de riesgo.(NICE 2007)

### 33.12.- Recomendaciones

**33.5.** Los profesionales sanitarios tendrían que trabajar para desarrollar una relación de confianza con la mujer cuando proceda y sea aceptable para ella, su pareja , miembros de la familia y cuidadores. En particular, tendrían que:

- Explorar las ideas de la mujer, las preocupaciones y expectativas y además comprobar regularmente su comprensión de estas cuestiones
- Valorar el nivel de implicación de la pareja de la mujer, miembros de la familia y cuidadores y su potencial papel en el apoyo a la mujer
- Ser sensibles a las cuestiones de estigma y vergüenza en relación a la enfermedad mental. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.6.** Antes de tomar las decisiones sobre el tratamiento, los profesionales sanitarios tendrían que valorar con la mujer los riesgos absolutos y relativos de tratar y no tratar la depresión durante el embarazo y el período posparto. Ellos tendrían que:

- Reconocer la incertidumbre en torno a los riesgos
- Explicar el riesgo de malformaciones fetales en mujeres embarazadas sin trastorno mental
- Describir los riesgos utilizando las frecuencias naturales en lugar de porcentajes (por ejemplo, si tiene dos alternativas: una implica un riesgo 1 de cada 100 y la otra 25 de cada 100, utilice esta comparación que tiene denominadores comunes en lugar de 1 de cada 100 y 1 de cada 4.)
- Si es posible, utilizar ayudas de decisión en una variedad de formatos verbales y visuales que se centren en una visión individualizada de los riesgos
- Proporcionar material escrito para explicar los riesgos (de preferencia individual). (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

### 33.13.- ¿Qué tratamientos psicológicos y psicosociales se recomiendan?

La elección del tratamiento dependerá de la disponibilidad de las intervenciones no farmacológicas y de los tiempos de espera para recibirla. No obstante aquellas que requieran tratamiento psicológico deberían ser atendidas dentro de un mes después de la evaluación inicial, y no más de tres meses después; la demora para el acceso a las terapias psicológicas durante el embarazo y el período posparto debe ser menor debido al cambio en la relación del riesgo-beneficio de los antidepresivos en estas situaciones. La mujer debería tener conocimiento de las opciones disponibles y lo que implica, para que pueda tomar una decisión informada. (National Collaborating Centre for Mental Health, 2007)

A la hora de tomar decisiones sobre las opciones de tratamiento el médico de familia tendrá que considerar:

- La gravedad y los síntomas de la depresión.
- El impacto de los síntomas de la mujer en su capacidad para funcionar.
- La historia anterior de la mujer.
- La demora para el acceso a las terapias psicológicas.
- La situación actual de la mujer

Los siguientes tratamientos psicológicos y psicosociales son recomendados por la Guía NICE (2007 a) para el tratamiento de la depresión en los períodos prenatal y posparto (National Collaborating Centre for Mental Health, 2007)

#### 33.13.1.-El apoyo social

**El apoyo social** - puede ser definido en términos de fuentes de apoyo (por ejemplo, cónyuge, amigos y familiares, grupos de apoyo), o en términos del tipo de apoyo recibido (por ejemplo, información de apoyo, ayuda práctica, apoyo emocional). Las redes sociales parecen ser un factor influyente de protección contra la depresión posparto (Surkan et al., 2006) y también hay indicios de que el apoyo entre iguales (peer support) es eficaz en la reducción de los síntomas depresivos en las madres primerizas (Dennis & Hodnett, et al., 2007).

Se puede animar a las mujeres para que hagan uso de los sistemas de apoyo naturales disponibles como familiares de confianza y amigos y / o considerar unirse a un grupo de apoyo de la comunidad, tales como grupos de nuevas madres. El GDT de la NZGG (2008) señala que deberían ser alentados la creación de grupos voluntarios de apoyo entre iguales y grupos de apoyo para las nuevas madres. Hay alguna evidencia de la efectividad de la actividad en grupo (por ejemplo, "paseando con el cochecito del niño") para las mujeres con depresión en el período posparto (Arms-trong & Edward, 2004).

### **33.13.2.-El counselling**

**El counselling (asesoramiento, consejo asistido, relación de ayuda) no directivo** – un enfoque empático y no crítico- , escuchando en lugar de dirigir, ayudando a la persona en la toma de decisiones. Este enfoque está realizado por lo general por un personal entrenado de manera breve (por ejemplo, matronas o enfermeras de Atención Primaria) en lugar de profesionales sanitarios mental y con frecuencia se lleva a cabo en la casa de la mujer.

### **33.13.3.-Apoyo y educación**

El apoyo y la educación comprende una gama de tratamientos que ofrecen una mezcla de apoyo emocional y práctico a menudo centradas en cuestiones útiles en relación directa o indirecta con el cuidado del recién nacido. El tratamiento no se basa en un modelo psicológico robusto y se requiere generalmente una formación limitada. Algunos de estos tratamientos pueden ser descritos como "multi-modal" y pueden ser proporcionados por diversos profesionales sanitarios.

### **33.13.4.-La psicoeducación**

La psicoeducación es un tratamiento estructurado de educación (a menudo se ofrece en grupos), que puede centrarse en la preparación para el parto (prenatal) o en los aspectos prácticos del cuidado de los hijos (después del parto). Los programas pueden tener únicamente un componente específico de salud mental, aunque más a menudo ofrecen un enfoque integrado sobre el embarazo, el parto , salud física y mental y el bienestar de la mujer y el niño. Una parte del programa se centra en la adaptación personal y social del padre y su rol después del nacimiento del hijo. (Gagnon, 2000).

### **33.13.5.- Estrategias de autoayuda:**

- **Guía de autoayuda**

- **Terapia cognitivo-conductual por ordenador (TCCO)**
- **Actividad física.**

### **33.13.6.- Tratamiento psicológico breve**

La terapia cognitivo-conductual o la psicoterapia interpersonal de 4-6 sesiones.

### **33.13.7.- Tratamiento psicológico estructurado:**

- **La terapia cognitivo-conductual (TCC)**
- **Terapia interpersonal (TIP)**

### **33.13.8.- Revisión de los tratamientos destinados a prevenir el desarrollo de los trastornos mentales en los periodos prenatal y posparto en mujeres con y sin factores de riesgo.**

#### **Resumen clínico para la prevención de la depresión en grupos con riesgos identificados en el periodo posparto**

Proporcionar tratamiento para las mujeres con factores de riesgo para el desarrollo de la depresión puede tener algún beneficio, particularmente para aquellas con depresión menor, en el período post-natal. El beneficio es más evidente en mujeres que presentan ya síntomas de depresión; el apoyo social y tratamientos psicológicos estructurados breves como el TPI son opciones apropiadas de tratamiento.

#### **Resumen clínico de los tratamientos para la prevención de la depresión en el periodo posparto para las mujeres sin factores de riesgo identificados**

Los tratamientos destinados a prevenir la depresión en el período posparto que no son dirigidos a poblaciones de alto riesgo no tienen ningún efecto sobre la futura depresión. En subanálisis por tratamiento, no hubo diferencia entre el tratamiento y el control, excepto para la psicoeducación y el apoyo social, que mostró un beneficio (no estadísticamente significativo) favoreciendo el tratamiento de control.

### 33.14.- Recomendaciones

**33.7.** La evidencia actual no apoya recomendar intervenciones para las mujeres con factores de riesgo psicosociales específicos dado que los datos disponibles, tanto los de eficacia como los derivados del modelo de economía de la salud, son limitados. Sin embargo, en aquellas mujeres con síntomas de depresión mayor puede merecer la pena intervenir en estos casos ya que hay un efecto importante del tratamiento sobre ellas. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.8.** Para las mujeres embarazadas que tienen síntomas de depresión y / o ansiedad que no cumplen los criterios diagnósticos, pero interfieren significativamente en su funcionamiento personal y social, los profesionales sanitarios tendrían que tener en cuenta:

- Para las mujeres que han tenido un episodio previo de depresión o ansiedad, ofrecer un tratamiento psicológico breve individual (de cuatro a seis sesiones), como la TIP o la TCC
- Para las mujeres que no han tenido un episodio previo de depresión o ansiedad, ofrecer apoyo social durante el embarazo y el puerperio, tal apoyo puede consistir en sesiones individuales informales y periódicas o apoyo basado en grupo. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.9.** A las mujeres que han sufrido un parto traumático, los profesionales sanitarios tendrían que apoyar a aquellas que deseen hablar de su experiencia, animarles a que hagan uso de sistemas de apoyo natural disponible (de la familia y amigos) y tener en cuenta el efecto del nacimiento en su pareja. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.10.** Las Intervenciones psicosociales (por ejemplo, el grupo de psicoeducación) diseñadas específicamente para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno de salud mental durante el embarazo o el puerperio no tendrían que incluirse en la atención prenatal y posparto de rutina. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.11.** Las mujeres que requieren tratamiento psicológico tendrían que ser vistas normalmente en un plazo de un mes tras la evaluación inicial, y no más de tres meses después. Esto es debido a que hay una preferencia por la derivación a terapias psicológicas durante el embarazo y el período posparto derivada del cambio en la relación entre riesgos y beneficios de los psicofármacos en esta situación. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

## 33.15.- El tratamiento farmacológico de la depresión durante el embarazo y la lactancia

### 33.15.1.- Introducción

Aunque existe una cantidad relativamente grande de literatura sobre el tratamiento farmacológico de la depresión en adultos de la población general, el número de estudios sobre mujeres embarazadas o durante el período posparto es muy pequeño, en gran parte debido a aspectos éticos de estas poblaciones. Sin embargo, hay pocas razones para creer que los datos de eficacia no se puedan generalizar a partir de los ensayos más amplios en adultos, a pesar de tener cierta precaución en hacerlo.

### 33.15.2.-Antidepresivos

#### Riesgo de malformación

No hay ninguna indicación para los antidepresivos como grupo general de un aumento de malformaciones mayores pero hay algunos indicios de bajo peso (Oberlander et al., 2006), y distress respiratorio al nacer (Oberlander et al., 2006) en particular con la fluoxetina (Hendrick et al., 2003). También se ha sugerido un aumento en la tasa de aborto espontáneo, con tasas similares entre las diferentes clases, aunque las tasas para la trazodona/nefazodona y la venlafaxina eran superiores a los ISRS y los ADT (Hemels et al., 2005). Esta revisión de estudios controlados (9 estudios, 2.699 mujeres) también encontró alguna evidencia de un aumento del riesgo de malformaciones mayores en aquellas que se expusieron a los ISRS en comparación con los no expuestas, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos (RR1.36 [IC 95%: 0,9 a 2,04]; diferencia de riesgo de 0.01 [IC 95%: 0,0 a 0,03]). Lamentablemente, los datos disponibles son insuficientes para permitir un sub-análisis por cada uno de los antidepresivos.

#### Nuevos antidepresivos

Algunos antidepresivos tales como la mirtazapina, duloxetina, moclobemida, reboxetina, al ser relativamente nuevos no se han recogido datos suficientes para permitir evaluar los riesgos, por lo que, si es posible, deberían ser evitados hasta que exista más información (NTIS, 2005).

## **ADT**

Por esta razón, los ADT, debido a que se han utilizado durante un período de tiempo relativamente largo, se considera que tienen el menor riesgo conocido en el embarazo y la lactancia. Sin embargo, los ADT individuales pueden producir algún riesgo, incluyendo la imipramina (Food and Drug Administration [FDA] categoría D [evidencia positiva de riesgo fetal humano]). Recientemente ha habido una comunicación sobre el aumento de riesgo de defectos cardiovasculares después de usar clomipramina en el embarazo (OR: 1,87; IC 95% 1,6 a 2,99). No obstante se necesitan más estudios para confirmar o refutar esto (Schaefer et al., 2007). Salvo la lofepramina, los ADT son más peligrosos en sobredosis que la mayoría de los otros antidepresivos (Buckley & McManus, 2002). La amitriptilina, imipramina y nortriptilina son los que tienen menos riesgos conocidos durante el embarazo (Nacional Collaborating Centre for Mental Health, 2007).

## **ISRS**

Para los ISRS como clase, no se había informado de un aumento en el riesgo frente a otras clases de antidepresivos, aunque en septiembre de 2005 la FDA en EE.UU. y la compañía farmacéutica GlaxoSmithKline emitieron una advertencia sobre el uso de la paroxetina durante el embarazo basado en datos no controlados retrospectivos (NTIS, 2005). En particular, advirtieron que la exposición a la paroxetina en el primer trimestre del embarazo puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas, especialmente malformaciones cardíacas, tales como defectos en el tabique auricular y ventricular. Los datos sugieren que el riesgo de tener un bebé con un defecto cardiovascular después de la exposición materna a la paroxetina es inferior a 2 en 100. No obstante son necesarios más datos adicionales para verificar esto (ABPI Medicines Compendium, 2009).

Además se sugería que no había datos para elegir a un ISRS frente a otro ISRS en el embarazo, ya que por ejemplo, un estudio realizado por Ericson et al., 1999, basado en el Registro Médico de Nacimientos Sueco, no encontraron incremento de malformaciones por encima de la tasa general para cualquier ISRS. La fluoxetina estaba generalmente considerada como el ISRS más seguro en el embarazo ya que los riesgos conocidos son inferiores a otros fármacos de esta clase. Sin embargo en Marzo de este año la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) informa que la evidencia reciente también sugiere que puede haber un pequeño aumento del riesgo de malformaciones cardiovasculares con fluoxetina (con rango de severidad que va desde los defectos del tabique ventricular reversibles a la transposición de los grandes vasos). Un meta-análisis de los datos de siete estudios de cohortes proporcionan una estimación riesgo de 1.08 (0.84 - 1.39) para todas las malformaciones congénitas con el uso de fluoxetina. Cinco de los siete estudios (Diav-Citrin et al., 2008), (Chambers et al., 1996; Kallen & Otterblad Olausson, 2007),

(Oberlander TF, 2008; Pastuszak A, et al 1993) mostraron una estimación del riesgo de 1.43 (0.83 -2 · 47) para defectos cardíacos congénitos (los datos son odds ratio e intervalos de confianza del 95 %) Los resultados sugieren que la fluoxetina no está asociada con riesgos de defectos no cardíacos, y que cualquier aumento del riesgo de malformaciones parece estar relacionado con un posible incremento de riesgo cardíaco. Los resultados del meta análisis de la fluoxetina son consistentes con un aumento absoluto del riesgo de menos de 2 / 100 embarazos. La evidencia actual indica que el riesgo de defectos cardíacos congénitos de la fluoxetina es similar al de la paroxetina. El mecanismo es desconocido y es posible que los efectos puedan estar relacionados con la clase, sin embargo los datos son insuficientes en la actualidad para emitir dictámenes sobre el riesgo con otros ISRS. En consecuencia con lo anterior la agencia MHRA da los siguientes consejos para los profesionales sanitarios:

- Cuando se prescribe fluoxetina para tratar la depresión durante el embarazo, los médicos deberían ser conscientes de que puede haber un pequeño aumento del riesgo de defectos cardíacos congénitos en los bebés expuestos al comienzo del embarazo, de forma similar al observado con paroxetina
- No hay datos suficientes para sacar conclusiones sobre el riesgo de anomalía congénita con otros ISRS, pero la posibilidad de un efecto de clase no puede ser excluido
- El posible aumento de riesgo debe considerarse en el contexto de los beneficios de tratar la depresión en el embarazo

En lo que se refiere al citalopram o la sertralina, los datos disponibles no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones, pero debido a que hay menos datos de estos antidepresivos que de la paroxetina o la fluoxetina como se ha señalado anteriormente, la posibilidad de un efecto de clase no se puede excluir (MHRA, 2010).

Para los IMAO, hay pocos indicios de un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Para los nuevos antidepresivos, no hay evidencia de mayor riesgo, aunque se recomienda precaución en el uso de la venlafaxina ya que el fabricante no advierte nada sobre su uso durante el embarazo o la lactancia.

### Complicaciones Neonatales

Existe también la preocupación acerca de las complicaciones neonatales con algunos antidepresivos. Un Estudio de Chambers et al. (2006), sugiere que el uso de antidepresivos en el embarazo puede estar asociado con el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. La mayoría de las mujeres del estudio cuyos bebés desarrollaron hipertensión pulmonar persistente habían tomado ISRS (sertralina, paroxetina y fluoxetina), aunque algunos habían

tomado antidepresivos tricíclicos, así que los problemas con todos estos fármacos no pueden ser descartados. Con los antidepresivos, especialmente los ISRS, se ha informado una serie de síntomas, incluyendo temblores, convulsiones, llanto, hipertensión y mala alimentación (Laine et al., 2003). No está claro si estos síntomas son debidos a la toxicidad por la serotonina, un efecto de la retirada o una combinación de ambos (Haddad y col, 2005). Otros problemas incluyen el parto prematuro (Kallen, 2004). Así, un estudio observacional reportó una tasa de nacimientos prematuros de 14% entre 49 mujeres con depresión que tomaban antidepresivos (ISRS en la mayoría de los casos), mientras que entre las mujeres con depresión que no tomaban antidepresivos ( $N = 22$ ) no hubo partos prematuros ( $P = 0,004$ ) ( Suri et al., 2007). Una relación dosis-respuesta se observó también en este estudio entre la dosis del antidepresivo y la edad gestacional al nacer (Suri et al., 2007).

Los ADT y los ISRS son las clases de antidepresivos de los que se tiene más información sobre su seguridad de utilización en el embarazo (Ferreira, 2007 ; Mian, 2005; Sivojelezova et al, 2005) aunque con respecto a los ISRS está sufriendo modificaciones como hemos señalado.

### Lactancia Materna

Con respecto a la lactancia materna, los estudios de casos han mostrado niveles de citalopram y fluoxetina en la leche materna más altos que con otros ISRS (Altshuler et al., 1995; Burch & Wells, 1992; Isenberg, 1990 ; Lester et al., 1993; Spigset et al., 1996; Spigset et al., 1997; Taddio et al., 1996; Wright et al., 1991). Una revisión de los antidepresivos durante la lactancia también detectó efectos adversos en los bebés de mujeres que estaban amamantando mientras tomaban fluoxetina, pero se encontraron estudios que mostraron que los niveles de sertralina y algunos ADT (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina y dosulepina) fueron bajos o no cuantificables (Wisner et al., 1996). Una revisión posterior concluyó que la nortriptilina, sertralina y paroxetina dieron lugar a los niveles más bajos (no detectables) en la leche materna en comparación con otros antidepresivos para los que se disponen de datos (Weissman et al., 2004). Cabe señalar que los resultados de estos estudios dependerán de la sensibilidad de la prueba para detectar la presencia de los antidepresivos en la leche materna, pudiendo variar de test a test. Los síntomas (irritabilidad, llanto constante, escalofríos, temblores, inquietud, aumento del tono, dificultades para dormir y en la alimentación y, raramente, convulsiones) han sido informados en niños nacidos de madres que tomaron ISRS durante el parto. Muchos de estos síntomas son leves y autolimitados. En muchos casos aparecen casualmente relacionados con la exposición al antidepresivo, aunque existe un debate sobre en qué medida representan la toxicidad serotoninérgica o una reacción de abstinencia. Los neonatos de madres que toman psicofármacos durante el embarazo deberían ser controlados cuidadosamente.

### **33.15.3.-Los ansiolíticos e hipnóticos**

#### **Las benzodiacepinas y los tranquilizantes relacionados**

No está del todo claro si las benzodiacepinas están asociadas en el primer trimestre con un mayor riesgo de malformaciones, por ejemplo, hendidura del paladar (Eros et al., 2002; Dolovich et al., 1998; McElhatton, 1994). Cuando el embarazo está más avanzado pueen estar asociadas con el síndrome del bebé hipotónico, la posibilidad de síntomas de abstinencia e inquietud en los recién nacidos (Briggs et al., 2002). El uso de benzodiacepinas durante el embarazo debería por lo tanto limitarse al tratamiento de los síntomas agudos y graves durante un período máximo de 4 semanas. Para aquellas mujeres que toman de forma crónica benzodiacepinas, el embarazo y / o el período posparto puede representar una oportunidad para apoyarlas a través de un programa de reducción. Hay evidencia de que algunas benzodiacepinas se excretan en la leche materna, pero que los niveles son bajos y por lo tanto la concentración que pasa al niño es probable que sea escasa (McElhatton, 1994). Una serie de casos sobre la base de 35 niños de madres derivadas a un servicio de psiquiatría perinatal no encontró concentraciones séricas detectables de benzodiacepinas en el hijo de una madre que tomaba esta clase de fármacos (clonazepam) durante la lactancia (Birnbaum et al., 1999).

#### **'Hipnóticos Z' (zopiclona, zolpidem y zaleplon)**

Los datos son escasos para el uso de los fármacos Z en el embarazo. No se han comunicado efectos adversos de la zopiclona en embarazos de animales (MHRA, 2005). Un estudio en humanos ha informado de que el uso de zopiclona durante el embarazo no se asocia con efectos teratogénicos, con una tasa comparable de malformaciones mayores entre recién nacidos expuestos a la zopiclona- y control de niños no expuestos (0% y el 2,7% [27 por 1000], respectivamente) (Diav-Citrin et al ,1999). Sin embargo, se ha informado de que el niño puede experimentar hipotermia y depresión respiratoria si la zopiclona es tomada por la madre en el tercer trimestre (MHRA, 2005). Hay una grave escasez de pruebas respecto a la teratogenicidad de la zopiclona, zolpidem y zaleplon (Bazire, 2005) y el BNF recomienda que que deben evitarse durante el embarazo. También hay muy pocos datos disponibles sobre los efectos de los fármacos Z en el bebé durante la lactancia. Un estudio en humanos sugiere que el zaleplon se transfiere a la leche materna, pero las cantidades es probable que sean pequeñas y es poco probable que sea clínicamente relevantes (Darwish et al., 1999).

### 33.16.- Recomendaciones

**33.12.** Si una mujer que toma paroxetina está planificando un embarazo o tiene un embarazo no planificado, el médico tendría que advertirle que deje de tomar el medicamento. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**33.13.** Al escoger un antidepresivo para las mujeres embarazadas o lactantes, los médicos tendrían que (si bien teniendo en cuenta que la seguridad de estos fármacos, no es bien conocida) tener en cuenta que:

- Los antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina, imipramina y nortriptilina, tienen menores riesgos conocidos durante el embarazo que otros antidepresivos
- La mayoría de los antidepresivos tricíclicos tienen un índice más alto de toxicidad fatal que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
- Fluoxetina es el ISRS con menor riesgo conocido durante el embarazo
- Imipramina, nortriptilina y sertralina están presentes en la leche materna en niveles relativamente bajos
- Citalopram y fluoxetina están presentes en la leche materna en niveles relativamente altos
- Los ISRS tomados después de la 20<sup>a</sup> semana de gestación pueden estar asociados con un mayor riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido
- La paroxetina tomada en el primer trimestre puede estar asociada con defectos cardíacos en el feto
- Venlafaxina puede estar asociada con un mayor riesgo de hipertensión arterial en dosis altas, es de mayor toxicidad en sobredosis que los ISRS y que algunos antidepresivos tricíclicos y a un aumento de la dificultad en la retirada
- Todos los antidepresivos tienen el riesgo de retirada o de toxicidad en los recién nacidos; en la mayoría de los casos los efectos son leves y autolimitados. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**33.14.** Las benzodiazepinas no tendrían que ser prescritas rutinariamente para las mujeres embarazadas, excepto para el tratamiento a corto plazo de la ansiedad y la agitación extrema. Esto es debido a los riesgos para el feto (por ejemplo, hendidura del paladar) y el recién nacido (por ejemplo, el síndrome del bebé hipotónico). considere la posibilidad de retirar las benzodiazepinas gradualmente en las mujeres que están embarazadas.

**(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**33.15.** A las mujeres embarazadas con un trastorno mental que tienen problemas de sueño se les tendrían que inicialmente dar consejos generales sobre la higiene del sueño (incluyendo rutinas de la hora de acostarse, evitar la cafeína y la reducción de la actividad antes de dormir). Para mujeres con problemas graves y crónicos pueden considerarse dosis bajas de clorpromazina o de amitriptilina. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

### **33.15.4.- La prescripción de fármacos psicotrópicos a la mujer en edad fértil**

Algunos medicamentos tienen un riesgo teratogénico importante durante el primer trimestre del embarazo. Teniendo en cuenta que en muchos casos el embarazo no se puede confirmar hasta que se encuentra bastante avanzado, es importante que a las mujeres en edad fértil se les de información sobre los riesgos de la medicación psicotrópica en cualquier futuro embarazo y de los riesgos de la enfermedad no tratada, junto con la información adecuada acerca de la anticoncepción. Las mujeres deben ser alentadas a tratar los planes de embarazo con su médico. Esto significa que el tratamiento alternativo apropiado puede ser discutido por adelantado.

A pesar de tales precauciones, muchas mujeres tienen embarazos no deseados. En estos casos, es importante establecer el riesgo de daño al feto de cualquier medicación que la madre esté tomando, junto con los posibles riesgos del embarazo para la madre.

### **33.15.5.- Principios básicos para la utilización de la medicación psicotrópica durante el embarazo y la lactancia**

Una serie de principios deberían guiar la práctica de los médicos al tratar a las mujeres con medicamentos psicotrópicos que están considerando el embarazo, están embarazadas o en el período posparto:

- a) Los puntos de vista de cada mujer, sus deseos, temores y prioridades son factores clave en las decisiones sobre el tratamiento

- b) La historia de la respuesta al tratamiento anterior, debería ayudar a guiar a futuras decisiones de tratamiento
- c) Debería utilizarse la dosis efectiva más baja y un tiempo adecuado para permitir la respuesta antes de aumentar la dosis. Esto es particularmente importante cuando los riesgos identificados están potencialmente relacionados con la dosis
- d) Debería utilizarse con preferencia la monoterapia sobre el tratamiento combinado
- e) Deberían tenerse en cuenta las interacciones con fármacos no psicotrópicos utilizados en ese momento
- f) El balance de riesgos y beneficios del tratamiento farmacológico durante el embarazo (sobre todo en el primer trimestre) puede favorecer la rápida prestación en su lugar de un tratamiento psicológico
- g) Se pueden considerar cambios en la medicación para reducir el riesgo de daño, pero éstos deberían sopesarse frente a las desventajas del cambio
- h) Se deberían considerar en primer lugar los fármacos con la mayor evidencia de seguridad para la madre y el feto / bebé
- i) Siempre que sea posible, las opciones de tratamiento deberían ser adecuadas a las mujeres que desean amamantar en lugar de recomendar la evitación de la lactancia materna
- j) Debería ser adoptado el medio más eficaz de tratar los riesgos y beneficios con las pacientes, parejas y las familias, junto con la negociación de planes de cuidados especializados

### 33.17.- Recomendaciones

**33.16.** Al valorar las opciones de tratamiento con una mujer con una depresión que está planeando un embarazo, está embarazada o durante la lactancia se tendría que abordar :

- El riesgo de recaída o empeoramiento de los síntomas y la capacidad de la mujer para hacer frente a los síntomas sin tratar o subumbrales
- Gravedad de los episodios anteriores, la respuesta al tratamiento y preferencia de la mujer
- La posibilidad de que la supresión de un fármaco con riesgo teratogénico conocido después de confirmarse el embarazo puede que no elimine el riesgo de malformaciones

- Los riesgos derivados de la suspensión del medicamento bruscamente
- La necesidad de tratamiento inmediato debido al impacto potencial del trastorno mental sin tratar en el feto o bebé
- El aumento del riesgo de los daños asociados con los tratamientos con fármacos durante el embarazo y el período posparto, incluyendo el riesgo de sobredosis
- Opciones de tratamiento que permitan a la mujer amamantar si ella lo desea, en lugar de recomendar que no lo haga. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.17.** Cuando se prescriba un fármaco para una mujer con un trastorno mental que está planificando un embarazo, está embarazada o durante la lactancia, los médicos tendrían que:

- Elegir fármacos con los perfiles de riesgo más bajo para la madre y el feto o bebé
- Comenzar con la menor dosis eficaz, y aumentarla lentamente, lo cual es particularmente importante en aquellos en el que el riesgo puede estar relacionado con la dosis
- El uso de monoterapia con preferencia a la combinación de tratamiento
- considerar precauciones adicionales para los lactantes de bajo peso al nacer, prematuros, o enfermos. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.18.** Cuando se interrumpe un medicamento en una mujer con una depresión que está planificando un embarazo, está embarazada o amamantando, tenga en cuenta:

- Las recomendaciones en estos casos para los adultos (ver área 31)
- Los riesgos para el feto o el bebé durante el tiempo de la retirada
- Los riesgos de no tratar la depresión. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.19.** Los profesionales sanitarios tendrían que hablar de la anticoncepción y los riesgos del embarazo (incluyendo la recaída, el riesgo para el feto y los riesgos asociados con la suspensión o cambio de medicación) con todas las mujeres en edad fértil que tienen un trastorno depresivo y / o que estén tomando medicación psicotrópica. Estas mujeres tendrían que ser alentadas a tratar los planes de embarazo con su médico. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

### 33.18. Recomendaciones para situaciones específicas

En este apartado se describen las adaptaciones de las recomendaciones para el tratamiento farmacológico durante el embarazo y el periodo posparto

*Mujeres en tratamiento farmacológico para la depresión y que están planeando un embarazo o tienen un embarazo no planificado*

**33.20.** Si una mujer que está en tratamiento por una depresión mayor leve, está tomando un antidepresivo, el medicamento tendría que retirarse gradualmente y considerar su control. Si fuera necesaria una intervención tendría que considerarse:

- Abordaje por autoayuda (autoayuda dirigida, Terapia cognitivo conductual por ordenador (TCCO), ejercicio físico o
- Tratamientos psicológicos breves (incluyendo el counselling, TCC o TIP). (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.21.** Si una mujer está tomando un antidepresivo y su último episodio depresivo fue moderado, tendrían que ser valoradas las siguientes opciones con la mujer, teniendo en cuenta la respuesta anterior al tratamiento, su preferencia, y el riesgo:

- El cambio a terapia psicológica ( TCC o TIP)
- Cambio a un antidepresivo con menor riesgo (salvo que ya esté tomando uno de bajo riesgo). (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.22.** Si una mujer está tomando un antidepresivo y su último episodio depresivo fue grave, tendrían que ser valoradas las siguientes opciones con la mujer, teniendo en cuenta la respuesta anterior al tratamiento, su preferencia, y el riesgo:

- La combinación de tratamiento farmacológico con el tratamiento psicológico, pero cambiando a un antidepresivo con menor riesgo
- El cambio a tratamiento psicológico (TCC o TIP). (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

*Mujeres embarazadas o lactantes que tienen un nuevo episodio de depresión*

**33.23.** Para una mujer que desarrolla una depresión mayor leve o moderada durante el embarazo o en el periodo posparto, tendría que considerarse lo siguiente:

- Estrategias de autoayuda (auto-ayuda dirigida, terapia cognitiva conductual por ordenador o ejercicio)
- Counselling no directivo en su hogar
- TCC breve o TIP (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.24.** Los fármacos antidepresivos tendrían que ser considerados para las mujeres **con depresión mayor leve** durante el embarazo o en el periodo posparto si tienen un **histórico de depresión mayor grave** y rehúsan o sus síntomas no responden a los tratamientos psicológicos. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**33.25.** Para una mujer con un episodio depresivo mayor moderado y una historia de depresión, o con un episodio depresivo mayor grave durante el embarazo o en el periodo posparto tendría que considerarse lo siguiente:

- Tratamiento psicológico estructurado específicamente para la depresión (TCC o TiP)
- Tratamiento con antidepresivos si la mujer ha expresado su preferencia por ellos
- Tratamiento combinado, si no hay respuesta o esta es limitada al tratamiento psicológico o de fármacos por sí solos, siempre que la mujer entienda los riesgos asociados a la medicación antidepresiva. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

Depresión	Planeando el embarazo	Durante el embarazo	Lactancia
Depresión mayor leve	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retire el antidepresivo y considerar el seguimiento activo.</li> <li>Si la intervención es necesaria tenga en cuenta: <ul style="list-style-type: none"> <li>enfoques de autoayuda (guía de auto-ayuda, terapia cognitivo conductual por ordenador, ejercicio)</li> <li>los tratamientos psicológicos breves (counselling, TCC y TIP).</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>El embarazo no planeado Consulte 'Planificación de un embarazo' (izquierda).</b></p> <p><b>Nuevo episodio de depresión mayor leve</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Considere:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Autoayuda (ver izquierda)</li> <li>Counselling no directivo en el hogar</li> <li>TCC breve / TIP.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nuevo episodio de depresión mayor leve, con una historia de depresión severa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considere la posibilidad de antidepresivos si los tratamientos psicológicos los rechaza o no responde.</li> <li>Si aún así no responde derive al especialista.</li> </ul>	Ver durante el embarazo.
Depresión mayor moderada a grave	<p><b>Última presentación fue depresión mayor moderada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considere lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambiar a la TCC / TIP si está tomando un antidepresivo</li> <li>Cambiar a un antidepresivo con un menor riesgo.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Última presentación fue una depresión mayor grave</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considere: <ul style="list-style-type: none"> <li>La combinación de TCC / TIP y antidepresivos (cambie a uno con menor riesgo)</li> <li>Cambiar a la TCC / TIP.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>El embarazo no planeado Consulte 'Planificación de un embarazo' (izquierda).</b></p> <p><b>Nuevo episodio de depresión mayor moderada</b></p> <p>Igual que depresión leve. Véase la depresión mayor leve, arriba.</p> <p><b>Episodio depresivo mayor moderado y una historia de depresión o un episodio depresivo mayor grave</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considere lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>TCC / TIP</li> <li>Antidepresivo si la mujer lo prefiere</li> <li>El tratamiento de combinación si no hay o es limitada la respuesta al tratamiento psicológico o tratamiento farmacológico solo.</li> </ul> </li> </ul>	Ver durante el embarazo.
Tratamiento de la depresión resistente.	Siga la Guía para la depresión.	Derive a Especialista S. Mental.	Ver durante el embarazo.

**Tabla 13 . Manejo de la depresión perinatal según gravedad**

## 34.- ¿PUEDEN LOS ANTIDEPRESIVOS AUMENTAR EL RIESGO DE SUICIDIO?

### 34.1.- Tendencias suicidas y los antidepresivos

Hay evidencia de un aumento pequeño pero significativo de la presencia de pensamientos suicidas en las primeras etapas del tratamiento antidepresivo (Jick et al., 2004). Sin embargo, los últimos datos demuestran que el riesgo de comportamiento suicida clínicamente significativo es más alto en el mes antes de comenzar el tratamiento y disminuye posteriormente (Simon et al., 2006). Las tasas más altas de comportamiento suicida se observaron en los pacientes tratados por psiquiatras, pero este mismo patrón también se ve con los que reciben tratamiento psicológico o en atención primaria (Simon & Savarino, 2007). No se ha encontrado ningún patrón temporal de suicidio consumado en los seis meses después de comenzar un antidepresivo (Simon et al., 2006). No se ha observado con los ISRS ningún aumento en el comportamiento suicida / pensamientos suicidas o intentos en comparación con otros antidepresivos (Jick et al., 2004; Simon et al., 2006). Todos los antidepresivos han sido implicados en el riesgo anterior. Al igual que otros fármacos con farmacología similar que se utilizan para una indicación que no sea la depresión (por ejemplo, la atomoxetina), el riesgo sigue siendo muy pequeño. En general, la forma más eficaz de prevenir los pensamientos y actos suicidas es tratar la depresión. (NICE, 2010).

Por lo tanto, no está claro a partir de estos datos de estudios naturalísticos en qué medida los pensamientos o comportamientos suicidas puedan ser atribuibles a un resultado directo de tomar un antidepresivo (el efecto fue visto con cualquier clase de antidepresivo), en contraposición a la fecha de cuando se solicitó la ayuda. Dos metaanálisis de ECAs (Gunnell et al., 2005, Fergusson et al., 2005) con 702 y 477 estudios, respectivamente, y una gran cantidad de casos-control anidados que comparan nuevas prescripciones de ISRS y ADTs (Martínez et al., 2005) no encontraron evidencias de un aumento de suicidios consumados con los ISRS, pero sí posibles evidencias de un mayor comportamiento suicida o un mayor riesgo de autolesiones con los ISRS en comparación con el placebo. No hubo diferencias totales entre los ISRS y ADTs (Fergusson et al., 2005; Martínez et al., 2005), pero Martínez et al. (2005), encontraron alguna evidencia de un mayor riesgo de una conducta autolesiva en los que toman ISRS en comparación con ADTs en los menores de 19 años. Una revisión hecha por Möller et al. (2008), llegó a la conclusión de que todos los antidepresivos llevan un pequeño riesgo de inducir pensamientos suicidas e intentos de suicidio, en los grupos de edad por debajo de 25 años. El riesgo se reduce aún más a la edad de 30-40 años. Puede haber un retraso en la mejoría, después de comenzar los antidepresivos, y, justo después de iniciar el tratamiento, el estado de ánimo sigue siendo bajo con sentimientos

prominentes de culpa y de desesperanza, pero la energía y la motivación pueden aumentar y puede estar relacionados con el aumento de pensamientos suicidas. Es por lo que se recomienda advertir a los pacientes de este probable efecto adverso durante las primeras semanas de tratamiento e informar de cómo buscar ayuda si fuera necesario. (NICE, 2010).

Una situación similar puede darse con los pacientes que desarrollan acatisia<sup>66</sup> o aumento de la ansiedad debido a un efecto directo de los ISRS y con fármacos relacionados ,ésto genera la hipótesis de que pueden aumentar la propensión a la ideación suicida y a al comportamiento suicida (Healey, 2003). Está indicado, por lo tanto, un seguimiento cuidadoso cuando se inicia tratamiento con un antidepresivo. Este seguimiento se debería realizar independientemente de la gravedad de la depresión. (NICE, 2010).

Un metaanálisis de estudios observacionales (Barbui et al., 2009) encontró que, en comparación con las personas deprimidas que no tomaban antidepresivos, los adolescentes que recibieron ISRS tenían un riesgo significativamente mayor de intentos de suicidio y suicidio consumado. En cambio los adultos, especialmente los adultos mayores, tenían un riesgo significativamente menor de intentos de suicidio y suicidio consumado. Existen estudios con limitaciones metodológicas (ecológicos) que no han podido encontrar ningún vínculo entre el uso de ISRS y mayores tasas de suicidio consumado (Gibbons et al., 2005; Hall & Lucke, 2006). De hecho, se ha sugerido que la reducción global de la tasa de suicidios puede ser debido en parte al tratamiento más eficaz de la depresión con los antidepresivos más nuevos. En particular, se ha sostenido que las importantes reducciones en las tasas de suicidio en Suecia, Hungría, EE.UU y Australia se han debido al tratamiento con estos fármacos (Isacsson et al., 1997; Hall et al., 2003). Sin embargo, una serie de otros factores que pueden explicar esta tendencia, incluyen el cambio de las circunstancias socioeconómicas. Demostrar una relación de causalidad entre el aumento de la prescripción de antidepresivos y la caída de las tasas de suicidio no es sencilla y no se ha probado de manera concluyente (Gunnell & Ashby, 2004).

Además, el uso de antidepresivos en el tratamiento de la depresión tiene riesgos por su toxicidad en caso de sobredosis. Los antidepresivos están involucrados en el 18% de muertes por intoxicación de fármacos entre 1993 y 2002 (Morgan et al., 2004), con los ADT, que son cardiotóxicos en sobredosis, que representan el 89% de éstos. Esto es equivalente a 30,1 muertes por millón de prescripciones. La dosuleptina/dotieptina sola representó el 48,5 muertes por millón de prescripciones (Morgan et al., 2004). Por el contrario, a lo largo del mismo período, los ISRS representaron alrededor del 6% de las muertes por suicidio, y otros antidepresivos, incluyendo la

<sup>66</sup> La **acatisia** es la incapacidad para mantenerse quieto que se acompaña de una sensación de inquietud a nivel corporal, sin llegar a la angustia. La necesidad imperiosa de moverse lleva al paciente a cambiar de lugar y de postura, a levantarse y sentarse en forma reiterada, a cruzar y extender las piernas, etc.

venlafaxina, en torno al 3%. Esto es equivalente a 1 y 5,2 muertes por millón de prescripciones, respectivamente (Morgan et al., 2004). La Venlafaxina por sí sola representaba el 8,5 muertes por millón de prescripciones. Morgan et al. (2004), mostraron una reducción general en las tasas de mortalidad durante el periodo de tiempo estudiado, con una caída en las tasas relacionadas con los ADT, poco cambio para los ISRS, pero sí un aumento de otros antidepresivos debido en gran parte a la venlafaxina. Estos datos se basan en los registros médicos forenses de Inglaterra y Gales y en los datos de prescripción de medicamentos dispensados en Inglaterra (independientemente de la prescripción del país de origen). Estos datos pueden estar sujetos a sesgo, porque la indicación no se registra en las recetas. Algunos antidepresivos tienen indicación para condiciones tales como trastorno obsesivo compulsivo y trastorno por estrés postraumático, además de para la depresión. Por otra parte, los forenses registran la información del antidepresivo voluntariamente y sólo si estiman que el antidepresivo ha contribuido a la causa de la muerte (Morgan et al., 2004). La interpretación de estos datos es complicada por la posibilidad de la prescripción diferencial, es decir, pacientes con alto riesgo de suicidio a los que pueden haberle recetado medicamentos diferentes de los de bajo riesgo. La MHRA (2006) llegó a la conclusión de que el aumento de la tasa observada con la venlafaxina era parcialmente atribuible a las características de los pacientes.

### 34.2.- De las evidencias a las recomendaciones

Hay un pequeño riesgo de inducir ideación suicida en los jóvenes al principio del tratamiento con antidepresivos. Aunque los datos más recientes sugieren que el punto de corte está alrededor de los 25 años de edad, la MHRA sugiere que debe situarse alrededor de los 30 años. Los médicos deberían buscar estrategias para reducir el riesgo, en la medida de lo posible, para las personas que tienen un mayor riesgo de suicidio, incluyendo la prescripción de medicamentos con toxicidad relativamente baja y de pequeñas cantidades de fármacos. Asimismo deberían remitir a las personas en situación de alto riesgo a servicios especializados de salud mental. Las recomendaciones en esta sección no han cambiado desde la guía NICE (2004).

### 34.3.- Recomendaciones

**34.1.** Una persona con depresión que comienza el tratamiento con antidepresivos que se considera que presenta un mayor riesgo de suicidio o es menor de 30 años (debido a la prevalencia potencialmente mayor de pensamientos suicidas en las primeras etapas del tratamiento con antidepresivos para este grupo) normalmente tendría que ser vista a la semana y con frecuencia posteriormente según proceda hasta que el riesgo ya no se considere clínicamente significativo. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**34.2.** Si una persona con depresión se evalúa que tiene riesgo de suicidio:

- Tenga en cuenta la toxicidad en caso de sobredosis si se le prescribe un antidepresivo o si la persona está tomando otra medicación; en caso necesario, limite la cantidad de fármaco (s) disponible(s)
- Considere aumentar el nivel de apoyo con contactos más frecuentes personales o telefónicos
- Considere la derivación a un especialista de salud mental. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**34.3.** Advierta a la persona con depresión sobre la posibilidad de un aumento de la inquietud, ansiedad y de la ideación suicida en las etapas iniciales del tratamiento; buscando activamente estos síntomas, y:

- Garantice que la persona sabe cómo buscar ayuda rápidamente
- Revise el tratamiento si desarrollara inquietud marcada y/o prolongada. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**34.4.** Desde el punto de vista de la toxicidad en caso de sobredosis, tenga en cuenta que:

- En comparación con otros antidepresivos igual de eficaces recomendados habitualmente en la atención primaria, la venlafaxina está asociada con un mayor riesgo de muerte por sobredosis,
- Los antidepresivos tricíclicos (ADT), a excepción de Lofepramina, están asociados con mayor riesgo en caso de sobredosis. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

## **35.- ¿CÓMO TRATAR LA DEPRESIÓN EN LOS PERSONAS DE EDAD AVANZADA?**

### **35.1.- Introducción**

La depresión es el problema de salud mental más frecuente en los últimos años de la vida. Afecta a aproximadamente el 15% de las personas de edad avanzada (Beekman et al., 1999). No tratada, acorta la vida y aumenta los costes sanitarios, asimismo se añade a la discapacidad de las enfermedades físicas, y es la principal causa de suicidio entre las personas de edad avanzada (Lebowitz et al., 1997). La mayoría de las depresiones en los adultos mayores se tratan en atención primaria (Plummer et al., 1997) pero hay evidencias de una escasa detección en este ámbito (Plummer et al., 1997) y de un tratamiento sub-óptimo (Iliffe et al., 1991).

### **35.2.- Epidemiología**

Djernes et al. (2006), realizó una revisión de 122 estudios publicados a partir de 1993 para ofrecer una actualización sobre la prevalencia y los predictores de la depresión en la vejez en poblaciones de raza blanca de edad avanzada.

Halló una prevalencia de la depresión mayor que oscilaba entre 0,9% a 9,4% en los ancianos que vivían en hogares particulares, del 14% al 42% en los que vivían en instituciones, y del 1% al 16% entre los ancianos que viven en hogares particulares o en las instituciones, y los "casos" con síntomas depresivos clínicamente relevantes en ámbitos similares variaban entre 7,2% y un 49%. Como se puede observar, la prevalencia de los trastornos depresivos y los casos de sintomatología depresiva de esta revisión, varían ampliamente y era muy alta en algunas poblaciones mayores: así la prevalencia de la depresión mayor oscilaba entre el 0,86% en una comunidad de Canadá (Newman et al.) en un extremo al 42% entre los residentes de un hogar de ancianos en EE.UU. en el otro extremo (Evers et al., 2002), y en los casos de sintomatología depresiva clínicamente relevante oscilaba entre el 7,2% (EE.UU.) (West et al., 1998) al 48% (Italia) (Rozzini et al., 1996) en los entornos correspondientes. Dos estudios se centraron en ancianos frágiles que viven en la comunidad; encontraron casos CES-D en el 36% (Barusch et al., 1999) y trastornos depresivos CIE-10 en el 18% (Djernes et al., 2006).

En España Lobo et al, (1995) en el Estudio Zaragoza, realizado para determinar la prevalencia de la Demencia y de la Depresión en población comunitaria mayor de 65 años (n= 1080) hallaron,

utilizando criterios diagnósticos DSMIII-R, una prevalencia para la Depresión Mayor del 1%, para la Distimia del 1.3% y para el Trastorno de Adaptación con estado de ánimo deprimido del 2.5 % lo que representa un total de un 4,8% para todos los tipos de depresión y Zunzunegui M.V. et al. (1998) en un estudio en población anciana también comunitaria (n= 1116), con el objetivo de describir las diferencias de género de la sintomatología depresiva en esta población así como si las mujeres tienen mayor riesgo que los hombres de padecer depresión, encontraron que la prevalencia de la sintomatología depresiva medida por la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES -D) era de 19,6% para los hombres y 46% para las mujeres(OR=3.4;IC 95% CI: 2.6 a 4.5)

Además halló que los principales predictores de los trastornos depresivos y de los casos con síntomas depresivos, eran: el sexo femenino, las enfermedades somáticas, el deterioro cognitivo, el deterioro funcional, la falta o la pérdida de los contactos sociales cercanos, y una historia de depresión.

La tasa de recurrencia puede ser tan alta como de un 40 por ciento y las tasas de suicidio son casi dos veces mayor en los pacientes deprimidos que en la población general. (Alexopoulos et al., 2001) En EE.UU el sesenta y tres por ciento de las personas mayores que se suicidan son blancos, hombres de edad avanzada, y el 85 por ciento de ellos tienen una enfermedad psiquiátrica o física asociada.(Suicide among older persons—United States, 1980-1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:3-6). Aproximadamente el 75 por ciento de las personas de edad avanzada que se suicidan habían visitado a un médico de atención primaria en el mes anterior, (Suicide among older persons—United States, 1980-1992; MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; Bruce & Leaf et al., 1989; Ganzini et al., 1997). La depresión es el diagnóstico más frecuente en las personas de edad avanzada que se suicidan, sin embargo en las personas más jóvenes que cometen suicidio, los diagnósticos más comunes son el abuso de sustancias y psicosis, solos o en combinación con un trastorno del estado de ánimo. (Alexopoulos, 2001).

A diferencia de las personas jóvenes con depresión, las personas de edad avanzada con depresión suelen tener una enfermedad física comórbida.(Ganzini et al., 1997; Callahan et al., 1996). La depresión mayor es más común en pacientes mayores de 70 años con enfermedades físicas que están hospitalizados o institucionalizados. (Boswell & Stoudemire, 1996) Asimismo presentan tasas más altas de depresión los adultos mayores con enfermedades crónicas o graves, como accidente cerebrovascular (30 a 60 por ciento) , cardiopatía coronaria (8 a 44 por ciento), cáncer (1 a 40 por ciento), enfermedad de Parkinson (40 por ciento), enfermedad de Alzheimer (20 a 40 por ciento), y demencia (17 a 31 por ciento) (Boswell & Stoudemire, 1996; Birrer & Vemuri, 2004).

### 35.3.- Detección y Diagnóstico

Generalmente, las personas de edad avanzada con depresión no se quejan de estado de ánimo deprimido, sino que se presentan con síntomas menos específicos, tales como insomnio, anorexia, fatiga y síntomas físicos (Serby & Yu, 2003). También a veces restan importancia a la depresión menor ya que la sienten como una respuesta aceptable al estrés de la vida diaria o como una parte normal del envejecimiento. El médico a su vez puede atribuir los síntomas depresivos como "normales" para la edad o asociados a una enfermedad física. (Birrer & Vemuri , 2004).

Algunas características pueden sugerir la presencia de una depresión: frecuentes visitas a su médico de familia o el uso de los servicios médicos, quejas persistentes de dolor, fatiga, insomnio, cefaleas, cambios en el sueño o apetito, síntomas gastrointestinales inexplicables, síntomas de aislamiento social y una mayor dependencia. También pueden ser signos de depresión la recuperación lenta de una enfermedad física o intervención quirúrgica, el rechazo del tratamiento y la resistencia a ser dado de alta del hospital.

La depresión en pacientes de edad avanzada puede compartir algunas de las características de la demencia lo que se debería tener en cuenta al realizar el diagnóstico (tabla 15). (Birrer & Vemuri, 2004).

### 35.4.-Diferencia entre demencia y depresión

	Demencia	Depresión
<b>Comienzo</b>	Insidioso, indeterminado	Relativamente rápido, asociado con cambios de humor
<b>Duración de los síntomas</b>	Generalmente largo	Generalmente corto
<b>Orientación, ánimo, comportamiento, afectividad</b>	Deteriorada, inconsistente, fluctuante	Intacta, variación diurna de la depresión / ansiedad, peor comportamiento en los test
<b>Deterioro cognitivo</b>	Consistente, estable o empeorando	Inconsistente, fluctuante
<b>Defectos neurológicos</b>	Presentes a menudo (ej. Agnosia, disfasia, apraxia)	Ausentes
<b>Discapacidad</b>	Ocultada por el paciente	Magnificada por el paciente
<b>Síntomas depresivos</b>	Presentes	Presentes
<b>Deterioro de la memoria</b>	Pérdida de memoria de eventos recientes, a menudo no son conscientes de ello. El inicio de la pérdida de memoria se produce antes que los cambios de humor.	Disminución en la concentración, el paciente se queja de pérdida de memoria de eventos recientes y remotos, seguidos de estado de ánimo depresivo.
<b>Historia psiquiátrica</b>	Ninguna	A menudo historia de depresión
<b>Respuestas a las preguntas</b>	Ninguna respuesta	Respuestas “no sé”
<b>Rendimiento</b>	Se esfuerza mucho, pero no se preocupa por los olvidos	No se esfuerza, pero está muy angustiado por los olvidos
<b>Asociaciones</b>	Falta de sociabilidad y de cooperación, hostilidad, inestabilidad emocional, disminución de la alerta, confusión, desorientación	Apetito y sueño alterados, pensamientos suicidas

Tabla 14. Birrer et al, (2004).

### **35.5.- Escalas de cribado para la depresión en personas de edad avanzada**

Ha habido evidencias de que la The Geriatric Depression Scale (GDS) es válida para detectar la depresión en personas de edad avanzada. Una versión breve del instrumento (GDS-15) parece ser comparable a la versión de 30 ítems (Blank et al., 2004; Arthur et al., 1999; Van Marwijk et al., 1995). El cuestionario de salud del paciente para la depresión (PHQ-9) es también usado ampliamente como herramienta de detección de casos para la depresión en las personas de edad avanzada. Se ha validado en una población adulta en general para la detección de casos y en una población de adultos mayores, para la medición de la respuesta al tratamiento para la depresión y la distimia. (Sher, 2006).

### **35.6.- Intervenciones psicológicas**

Es importante educar al paciente y a los cuidadores acerca de la depresión y la participación de éstos en las decisiones de tratamiento: la escucha activa y un seguimiento regular son particularmente importantes en las ancianos con depresión, ya que son más vulnerables al aislamiento social y a la discapacidad física (Canadian Coalition for Seniors' Mental Health, 2004).

Es aconsejable estimular medidas conductuales simples tales como aumentar la actividad social, física e intelectual (Lampinen et al., 2006) así como el realizar alguna actividad física doméstica o actividades de ocio con las que ellos disfruten (ej. tareas del hogar, andar rápido, bailar y jardinería) (Ministry of Health Physical activity ,1998). Igualmente se pueden estimular actividades sociales e intelectuales (ej. lectura, escuchar música, ir a la playa o ver amigos (Beyondblue, 2008) También se debe considerar la derivación a servicios de apoyo psicosocial ( Ward et al., 2000).

Las personas de edad avanzada responden de manera favorable igual que los más jóvenes a las intervenciones psicológicas, por lo que todas deberían estar disponibles para ellas. La evidencia disponible apoya ofrecerles la misma gama de terapias psicológicas que a las personas más jóvenes (NICE, 2004a; NZGG, 2008).

Algunos tipos de intervenciones breves psicosociales tienen el potencial también de prevenir la depresión en los sujetos de más edad. (Cole, 2008).

## 35.7.- Intervenciones farmacológicas

La eficacia de los antidepresivos en los adultos mayores ha sido resumida en una revisión sistemática de la Cochrane (Wilson et al., 2001). Hay alguna evidencia de que las personas de edad avanzada tardan más en recuperarse que los adultos jóvenes y que los eventos adversos deben ser controlados cuidadosamente, ya que pueden afectar de manera importante al funcionamiento en una persona vulnerable.

En las personas de edad avanzada hay una variedad de posibles diferencias en lo que se refiere a la absorción y al metabolismo de los fármacos y un mayor potencial para la interacción con otros medicamentos. La máxima es, por lo tanto, empezar con poca dosis y aumentarla lentamente, pero es evidente que se necesita más investigación en este y en otros puntos en los pacientes mayores.

El GDG de la NICE (2010) revisó las siguientes estrategias farmacológicas para el tratamiento de la depresión en adultos mayores:

- Uso de antidepresivos individuales: amitriptilina, antidepresivos tricíclicos (ADT) como grupo, los ISRS, fenelzina, mirtazapina, venlafaxina y Hierba de San Juan (también dispusieron de estudios para la reboxetina pero ya que este medicamento no está autorizado para el tratamiento de la depresión en adultos mayores, este fármaco no lo revisaron).
- Potenciación de un antidepresivo con litio
- Estrategias para la prevención de recaídas.

### 35.7.1.- El uso de antidepresivos individuales en el tratamiento de la depresión en adultos en mayores

#### Estudios considerados para esta revisión

La revisión recoge los estudios de otras revisiones realizadas para la guía NICE (2010) donde más del 80% de los participantes del estudio tenía 65 años o más. No llevaron a cabo una búsqueda sistemática por separado de la literatura y, por lo tanto no incluyeron los estudios realizados con poblaciones de edad avanzada que utilizaron fármacos no revisados por la guía.

En total, incluyeron 15 estudios de otras revisiones individuales de los antidepresivos con participantes que tenían al menos 60 años de edad. Diez estudios se obtienen de la revisión de los

ISRS, dos de venlafaxina y uno de mirtazapina, fenelzina y la hierba de San Juan. Incluyeron los estudios siempre que la dosis promedio alcanzada fuera al menos la mitad de la dosis «estándar» para un adulto. Dispusieron de datos de eficacia de hasta 1.083 pacientes, y de datos de tolerabilidad de hasta 1.620 pacientes.

Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1985 y 2002. Dos de ellos fueron clasificados como de pacientes hospitalizados, ocho como ambulatorios y uno como de atención primaria. En cuatro, los participantes eran de origen mixto o no era posible determinar la fuente. La duración de los estudios varió de cinco a ocho semanas.(NICE , 2010)

### **Conclusiones de la evidencia.**

#### ***Efecto del tratamiento sobre la eficacia en los adultos mayores***

No hay ninguna diferencia en la reducción de los síntomas de la depresión:

- Entre la amitriptilina y la paroxetina
- Entre los ISRS y los antidepresivos alternativos
- Entre la venlafaxina y los ADT
- Entre los antidepresivos alternativos y los antidepresivos tricíclicos
- Entre la hierba de san juan y fluoxetina
- Entre mirtazapina y paroxetina

No hay evidencia suficiente para determinar si en los adultos mayores, hay una mayor probabilidad de lograr una reducción del 50% de los síntomas depresivos que dé lugar a una diferencia clínicamente importante entre:

- Amitriptilina y paroxetina
- Venlafaxina y ADT
- Antidepresivos alternativos y ADT
- La hierba de San Juan y fluoxetina
- Mirtazapina y paroxetina.

La evidencia sugiere que no hay diferencias de una mayor probabilidad de lograr la remisión entre:

mirtazapina y paroxetina

antidepresivos alternativos y los ADTs.

Aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento en los adultos mayores

Hay menos probabilidad de abandono del tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios con mirtazapina que con paroxetina.

No hay ninguna diferencia en este grupo de pacientes entre los antidepresivos tricíclicos y los antidepresivos alternativos de una menor probabilidad de que refieran efectos adversos.

No hay diferencia en la disminución de la probabilidad de abandonar el tratamiento antes de tiempo entre:

- Amitriptilina y los ISRS
- ISRS y antidepresivos alternativos
- Los antidepresivos alternativos y los ADT.

No hay diferencias clínicamente importantes entre los ISRS y los antidepresivos alternativos en una menor probabilidad de abandonar el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios.

No hay diferencia en la reducción de la probabilidad de comunicar eventos adversos entre:

los ISRS y los antidepresivos alternativos

fenzelzina y nortriptilina

mirtazapina y paroxetina

#### *Efecto del entorno en la eficacia del tratamiento y la tolerabilidad de los adultos mayores*

Hay alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia a favor de la paroxetina sobre la amitriptilina en la disminución de la probabilidad (en atención primaria), en este grupo de pacientes de comunicar efectos adversos.

No hay evidencia suficiente para señalar alguna diferencia en las medidas de tolerancia para cualquier otro escenario del paciente.

### **35.7.2.- Prevención de recaídas en las personas de edad avanzada**

**Estudios considerados para esta revisión** (para más detalles consultar apéndices 17c y 18 de la guía NICE (2010) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

Cinco estudios se centraron en la prevención de recaídas en los adultos mayores (todos por lo menos de 65 años de edad o con una edad media de 65 años) (NICE, 2010)

#### **Conclusiones de la evidencia.**

El análisis de todos los datos disponibles que comparan el tratamiento de mantenimiento con un antidepresivo frente a placebo, muestra una fuerte evidencia a favor de la continuación del tratamiento con antidepresivos frente a la interrupción de antidepresivos, para evitar el riesgo de recaída en pacientes ancianos.

Cuando había suficiente evidencia, hubo poca diferencia en los resultados de los análisis de subgrupos en función de las características de los muestras.

### **35.7.3.- Resumen clínico**

No hay ninguna diferencia en la eficacia de los diferentes antidepresivos para los que se han realizado estudios en los adultos mayores. Tampoco hay evidencia de diferencias en la aceptabilidad. No hay evidencia de que haya una diferencia en cuanto al ámbito, aparte de en atención primaria, en donde pacientes que tomaban paroxetina comunicaron menos acontecimientos adversos en comparación con aquellos que tomaban amitriptilina.

Parece ser que merece la pena continuar el tratamiento farmacológico en pacientes de edad avanzada con episodios depresivos múltiples con el fin de evitar las recaídas.

Estos resultados son similares a los encontrados en las revisiones de estudios para todos los pacientes adultos en otra parte de esta guía.\*

### **35.7.4.- De la evidencia a la recomendación**

La revisión de los tratamientos farmacológicos para los adultos mayores no se ha actualizado ya que hay pocos datos nuevos, y las conclusiones generales de la guía anterior a la NICE (2010) fueron que el manejo de los adultos mayores debería seguir los principios generales. Estos, se basaron en el hecho de que las personas de edad avanzada tienden a metabolizar los medicamentos más lentamente y tienen más probabilidades de estar tomando medicación concomitante y ser más deficitarios en salud física que los jóvenes.

### **35.8.- Evaluación de la persona de edad avanzada con deterioro cognitivo**

El paciente o un familiar/ cuidador pueden informar sobre síntomas cognitivos, como la falta de concentración, confusión o quejas de memoria. Estas pueden ser las características de la presentación de una depresión, pero el médico también debe estar atento a la posibilidad de una demencia precoz. La relación entre la demencia y la depresión es compleja: son a menudo concomitantes y la depresión de inicio tardío es un factor de riesgo para la demencia. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006).

En un estudio realizado en un entorno de atención residencial se encontró que el GDS es válido para la identificación de la depresión en los residentes con una puntuación MMSE de 15 o más,(McGivney et al., 1994), pero no es factible si existe un deterioro cognitivo marcado (Wancata et al., 2006).

Un adulto de edad avanzada que presenta un posible deterioro cognitivo debería ser evaluado tanto para la demencia como la depresión utilizando instrumentos para evaluar la función cognitiva, (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006) como el MMSE y/ o el test del dibujo de un reloj, así como herramientas para la depresión, como el GDS o PHQ-9.(Holsinger et al., 2007).

El GDD de la guía NZGG (2008) considera también -por ser una buena práctica- llevar a cabo un examen físico pertinente, considerar los efectos adversos de fármacos y hacer una bioquímica completa y pruebas de función tiroidea, en los adultos mayores que presentan síntomas depresivos. Considere también el control de la creatinina , niveles de vitamina B12 y de ácido fólico.

Debería excluirse el delirio (síndrome confusional agudo) por medio del examen clínico cuando existe un cambio brusco en el estado cognitivo de una persona de edad avanzada. (Canadian Coalition for Seniors Mental Health, 2006) Esto es particularmente importante en la atención residencial donde es relativamente frecuente. (Moraga et al., 2007). El delirio se caracteriza por una alteración de la conciencia, generalmente fluctuante, y un cambio en el desarrollo de la cognición en un corto período de tiempo. (American Psychiatric Association, 2000c).

Cuando el médico sospecha depresión, pero subsiste una duda, en opinión de la GDT de la NZGG (2008), es razonable iniciar el tratamiento antidepresivo y supervisar la respuesta de la persona mediante la evaluación clínica y la posibilidad de utilizar un instrumento como el PHQ-9. (Kroenke et al., 2001). Sin embargo, los medicamentos antidepresivos no deberían mantenerse en una

persona mayor con un deterioro cognitivo importante a menos que haya una clara evidencia clínica de su beneficio.

## 35.9.- Depresión y demencia.

### 35.9.1.- Introducción.

La demencia es una enfermedad crónica progresiva que afecta el intelecto y al comportamiento hasta el punto de que están comprometidas las actividades habituales de la vida diaria. (Mesulam et al., 2003).

La depresión y ansiedad normalmente están asociados con demencia (Ballard et al., 1996a, b) pero puede ser difícil de diagnosticar y puede presentarse como un cambio más en el comportamiento.

La depresión a veces puede precipitarse o puede exacerbarse por medicaciones prescritas para otras enfermedades (incluyendo beta-bloqueantes, algunos tratamientos de las migrañas y algunos fármacos antivirales): se debería considerar esto ante cualquier valoración de un cambio en el estado de ánimo.

El estado de ánimo está afectado por supuesto también por acontecimientos vitales, tales como el duelo, el cambio de residencia y otros factores como la calidad de los cuidados, que pueden ser particularmente importante para las personas con demencia. La valoración y el manejo inicial de la depresión y la ansiedad en la demencia debería ir dirigido en primer lugar a considerar los factores precipitantes como los acontecimientos vitales o la medicación concomitante y también la calidad de vida tanto física como socialmente.

### 35.9.2.- Intervenciones.

La intervención psicosocial y / o enfoque farmacológico pueden ser útiles en esta población, aunque la evidencia es escasa en general. El tratamiento farmacológico para ancianos con demencia debería ser manejado de la misma manera que para los otros ancianos. (NZG, 2008).

#### 35.9.2.1.- Intervenciones no farmacológicas.

En los casos donde haya deterioro cognoscitivo significativo, las intervenciones no-farmacológicas para los trastornos del ánimo, involucrarán necesariamente tanto a los cuidadores como a las personas con demencia, y ha de tenerse en cuenta el ambiente en el que la persona vive y que sus

necesidades de atención son tenidas en cuenta. Tales acercamientos pueden tener por consiguiente también resultados para los cuidadores tanto profesionales como los no profesionales, así como para la persona con demencia.

Aunque 'los tratamientos a través de la palabra' que se basan en el lenguaje verbal y habilidades pueden estar disponibles, el deterioro de la habilidad verbal de la demencia aumenta la posibilidad de utilizar también enfoques no verbales como la música o el arte, y la terapia asistida con animales.

Las intervenciones no farmacológicas que pueden ser utilizadas para ayudar a las personas con demencia y trastornos emocionales comórbidos son la terapia cognitivo-conductual (TCC), estimulación multisensorial , la relajación y terapias asistidas con animales. Otros enfoques, tales como el teatro y las terapias creativas fueron también considerados por la NICE (2007a).

Buettner and Fitzsimmons (2002), realizaron un proyecto que experimentaba una intervención innovadora en un ensayo clínico controlado de un tratamiento no farmacológico de la depresión en residentes con demencia que necesitan cuidados a largo plazo. Este tratamiento utilizó una silla de ruedas en un protocolo de terapia recreativa, que combinó la terapia por actividad de grupos pequeños y paseos de uno en uno en silla de ruedas con un miembro del personal. Los niveles de depresión se redujeron significativamente a las dos semanas del estudio, manteniéndose los niveles en el período de mantenimiento de 10 semanas. También se encontraron mejoras en el sueño y en los niveles de implicación en las actividades

En otro estudio de Teri et al. (1997), a los cuidadores de adultos mayores con demencia y depresión en la comunidad se les enseñó estrategias de comportamiento tales como la distracción, la comunicación y el aumento de actividades placenteras. En este ensayo clínico, las puntuaciones de la depresión disminuyeron significativamente en la intervención grupal comparada con el control, con evidencia de continuar los beneficios a los 6 meses de seguimiento. (NZG, 2008).

La **terapia cognitivo-conductual** es un tratamiento reconocido para la depresión y la ansiedad, y los profesionales sanitarios mental de varias disciplinas pueden ser entrenados en su uso. En las primeras etapas de la demencia, la TCC puede ser utilizada en pacientes ambulatorios o de otro tipo en el ámbito de la comunidad y puede ser proporcionada por personal de enfermería debidamente capacitado u otros profesionales sanitarios mental, individualmente o en grupos (Scholey & Woods, 2003; Kipling et al., 1999). En etapas posteriores es menos probable que estén disponibles en entornos como la residencias de ancianos, aunque se han informado de protocolos para la participación de los cuidadores en programas de TCC específicamente adaptados para las personas con demencia (Teri, 1994; Teri et al., 1997).

La **Estimulación sensorial múltiple** (también conocida como terapia snoezelen), consiste en la estimulación activa de los sentidos en una sala especial con la debida iluminación, sonido y equipo. Tiene un amplio uso en residencias y en otros centros de cuidados y se utiliza a menudo con personas de edad avanzada y más concretamente en los que tienen demencia, aunque su principal uso ha sido con otros grupos, como las personas con discapacidades de aprendizaje.

Las **terapias de relajación** pueden ser llevadas a cabo por terapeutas ocupacionales, enfermeras u otro personal capacitado. Se puede entrenar a las personas con demencia, especialmente en las primeras etapas, para que sean capaces de realizar esto por sí mismas. También pueden ser transferibles estas habilidades a los cuidadores no profesionales.

. La **terapia asistida por animales** (terapia asistida por animales de compañía) implica el uso de animales como compañía para mejorar el estado de ánimo y el bienestar y a la vez proporciona una vía adicional para la integración e interacción social. Su uso actual es variable, aunque bastante extendida en el ámbito de la atención a la salud y social. (NICE, 2007a).

### **Base de la evidencia / limitaciones**

Aunque hay una amplia base de evidencias para el uso de la TCC en la población general sin demencia, ha habido muy pocos trabajos centrados específicamente en su uso en trastornos emocionales asociados con la demencia. La mayoría de las investigaciones hasta la fecha han requerido la participación activa de los cuidadores en cualquier programa de tratamiento y, a menudo, se tienen en cuenta los resultados sobre el estado de ánimo del cuidador, así como la persona con demencia. Cuando se describen solo los abordajes conductuales, los resultados no suelen ser descritos en relación a la gravedad de la demencia. En los estudios en los que se informa sobre la severidad de la demencia se tiende a incluir otras variables como el tratamiento de la medicación psicotrópica. Es por lo tanto, difícil de evaluar la eficacia de la TCC y los enfoques en diferentes etapas de la demencia. La evaluación de todos los demás métodos de tratamiento considerados en esta sección se ve obstaculizada por una falta general de estudios aleatorios controlados, a pesar de su uso generalizado en algunos casos. (NICE, 2007a).

### **Evidencias en aspectos económicos**

La búsqueda sistemática de la literatura no identificó ninguna evidencia sobre la relación costo-eficacia de las intervenciones psicológicas para trastornos emocionales comórbidos a la demencia. (NICE ,2007a).

## **Revisiones cualitativas**

Se recogieron por el GDG de la Guía NICE (2007a) cuatro fuentes de evidencia cualitativa sobre las experiencias de las personas con demencia y sus cuidadores de las intervenciones psicológicas para los trastornos emocionales comórbidos: una pieza fundamental de la investigación , implicaba a 20 personas con demencia que vivían en la comunidad y se centró en cómo le hacían frente (Gillies & Johnston, 2004), un relato descriptivo de las experiencias de un grupo de personas con inicio temprano de la demencia y sus opiniones acerca de los servicios (PROP El Grupo, 2005), investigación primaria con evidencia obtenidas de las personas con demencia y sus cuidadores (Spector et al., 1999), y un estudio de caso con la evidencia desde los profesionales y una persona con demencia (Sutton, 1994).

## **Conclusiones principales**

La evidencia obtenida de 20 personas con demencia presentado por Gillies and Johnston (2004), indica que las consecuencias emocionales al recibir un diagnóstico de demencia pueden ser graves: muchas personas experimentan sentimientos de fracaso y humillación, aunque los resultados también sugieren que el trabajo de grupo puede ayudar a reducirlos. Esta evidencia tiene implicaciones tanto para la política como para los servicios asistenciales para las personas con demencia, apuntando la necesidad de más apoyo psicosocial y además se indica que es importante que los servicios minimicen las interrupciones, busquen continuidad y tengan conciencia de la intensa humillación que las personas con demencia pueden llegar a experimentar. Según otra fuente (PROP El Grupo, 2005), las personas con demencia de inicio temprano refieren experiencias de sentirse abandonados, pero valoran reunirse en grupos y aprecian las actividades y el apoyo grupal. Se identificaron necesidades de recursos para actividades sociales y grupales.

Los resultados cualitativos que se obtuvieron tras la evaluación de un programa terapéutico en los que participaron 12 personas con demencia (seis que recibieron la atención estándar y seis recibieron una intervención) indican que el tratamiento dio lugar a un efecto positivo sobre la amistad (Spector et al., 1999). Spector et al. (1999), también señalan que los participantes disfrutaron de las sesiones y que deseaban que éstas continuaran. Los resultados cuantitativos indican que la terapia redujo los síntomas de depresión y la ansiedad en las personas con demencia y también dio lugar a mejoras en la percepción de los cuidadores de su salud.

Por último, los efectos potencialmente beneficiosos de la psicoterapia para las personas con demencia vienen reflejados en un estudio caso donde la psicoterapia parece disminuir la angustia de una persona con demencia (Sutton, 1994). Basándose en este informe, las intervenciones psicosociales pueden ser valiosas para las personas con demencia: por tanto éstas

se deberían considerar. También se identificó que existe una necesidad de prestar apoyo a largo plazo.( NICE, 2007a).

### **Resumen de la evidencia**

Existe evidencia limitada de un ensayo clínico aleatorio, aunque con un número relativamente pequeño, que expone que un enfoque basado en la TCC puede ser útil en el tratamiento de los síntomas depresivos en personas con demencia, y de esto también pueden beneficiarse los cuidadores que participan activamente en el tratamiento. Nueve sesiones una vez a la semana de una hora de duración dieron lugar a mejoría, que se mantiene después de 6 meses. Hay sin embargo una falta de información acerca de la idoneidad de este enfoque en las diferentes etapas de la demencia.

Los datos cualitativos sobre las experiencias de las personas con demencia valoran los encuentros en grupos así como las actividades sociales para ayudar a reducir el impacto emocional del diagnóstico.(NICE, 2007a).

### **35.9.2.2.- Intervenciones farmacológicas**

El tratamiento farmacológico para ancianos con demencia debería manejarse de la misma manera que para las que no presentan demencia. (NZG, 2008). Se deberían seguir las recomendaciones que vienen en la guía para el tratamiento farmacológico de la depresión después de valorar riesgo-beneficio.(NICE, 2007a).

No obstante hay que señalar que existe poca evidencia en el uso de los antidepresivos para la depresión en los ancianos con demencia. Un ECA pequeño de una revisión sistemática de la Cochrane con una búsqueda hasta el año 2005 (Bains et al., 2002) encontró efectivos a los ISRS. Otro ensayo clínico de esta revisión (Steinberg et al., 2004) informó que la respuesta a los antidepresivos no estaba asociada de manera estadísticamente significativa con ninguna línea basal demográfica, del estado de ánimo, neuropsiquiátrica, neuropsicológica o variable del cuidador. Otros estudios de la revisión de la Cochrane fueron pequeños, inconclusos y generalmente pobemente mal diseñados. (Bains et al., 2002) Un siguiente ECA pequeño de la venlafaxina frente al placebo también fue inconcluyente.(De Vasconcelos et al, 2007).

La revisión de la Cochrane también resaltó que la probabilidad de que existan efectos secundarios está significativamente aumentada en los antidepresivos en comparación con placebo en personas con depresión y demencia. (Bains et al., 2002).

La guía Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006) de la demencia destaca que la evidencia que apoya el uso de antidepresivos para tratar la depresión en este grupo de pacientes es débil pero sugiere que pueden ser utilizados si

existe un seguimiento cuidadoso del paciente. (NZG, 2008). Teniendo esto en cuenta el GDG decidió no incluir la recomendación 8.6.4.5 de la guía NICE Guideline 42. Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care. 2006.

### 35.10.- Recomendaciones

**35.1.** Al prescribir antidepresivos para las personas mayores:

- Prescriba una dosis adecuada para la edad, teniendo en cuenta la salud física general y el efecto de la medicación concomitante sobre la farmacocinética y la farmacodinamia
- Vigile cuidadosamente los efectos secundarios. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**35.2.** Al inicio del diagnóstico de demencia y posteriormente a intervalos regulares, tendría que tenerse en cuenta otras comorbilidades médicas y psiquiátricas como depresión y psicosis, para asegurar un adecuado manejo de las patologías coexistentes. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**35.3.** En el seguimiento de un paciente con demencia se tendría que incluir el control de la depresión y/o ansiedad. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**35.4.** Para las personas con demencia que tienen depresión y/o ansiedad, la terapia cognitivo conductual, que requiere la participación activa de sus cuidadores, puede ser considerada como parte del tratamiento. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**35.5.** Una gama de intervenciones, como la terapia de reminiscencia, estimulación multisensorial, la terapia asistida por animales y el ejercicio, tendrían que estar disponibles para las personas con demencia que tienen depresión y / o ansiedad. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

## 36.- ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DE LOS ANTIDEPRESIVOS?

### 36.1.- Introducción

La mayoría de los efectos secundarios de los antidepresivos están relacionados con la dosis (Bollini et al., 1999; Furukawa et al., 2002) estos pueden ser leves o graves, y transitorios o persistentes (Anderson et al., 2008). Algunos efectos secundarios frecuentes de los antidepresivos, tales como náuseas tienden a resolverse en la primera semana de tratamiento, mientras que otros, como los efectos anticolinérgicos y, en algunos pacientes la disfunción sexual, tienden a persistir. (NICE, 2010).

La hiponatremia puede ocurrir con todos los antidepresivos y puede ser debida a una secreción inapropiada de la hormona antidiurética. Esta reacción se ha comunicado más frecuentemente en personas de edad avanzada (edad media 73 años) y debería tenerse en cuenta si la persona está tomando antidepresivos y desarrolla mareos, somnolencia, confusión, náuseas, calambres musculares, o convulsiones. Suspriendo el fármaco generalmente la reacción es reversible (MHRA, 1994).

Hay un pequeño riesgo de inducir ideación suicida en los jóvenes al principio del tratamiento con antidepresivos. Aunque los datos más recientes sugieren que el punto de corte está alrededor de los 25 años de edad, la MHRA sugiere que debe situarse alrededor de 30 años. Para obtener más información, consulte el área 34: *¿pueden los antidepresivos aumentar el riesgo de suicidio?*

Todos los antidepresivos pueden causar disfunción sexual aunque en diversos grados, siendo más frecuente con los inhibidores de la recaptación de serotonina. *Ver más adelante.*

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos (ADT) y los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), y también se toleran mejor que la venlafaxina y duloxetina (Taylor et al, 2009)

La guía ACP (2008) analiza los efectos adversos a partir de datos obtenidos de 80 estudios de eficacia frente a frente y 42 estudios adicionales tanto experimentales como observacionales. Los métodos para evaluar la eficacia de los estudios difieren mucho. Determinar si hubo un sesgo en los métodos de evaluación o si fueron adecuados resulta a menudo difícil.

Los estudios informaron frecuentemente y de manera consistente de estreñimiento, diarrea, mareos, cefalea, insomnio, náuseas, efectos sexuales adversos y somnolencia.

Así en 15 estudios de gran calidad se observó que existe una evidencia moderada de que la sertralina tiene una mayor incidencia de diarrea que el bupropion, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina o venlafaxina (11% frente a 8%).

Siete estudios de gran calidad indicaron con una evidencia moderada, que la mirtazapina provocaba mayor aumento de peso que el citalopram, fluoxetina, paroxetina o sertralina (0,8 Kg a 3 Kg después de 6-8 semanas).

Seis estudios de gran calidad dieron lugar a una evidencia moderada de que la trazodona tenía tasas más altas de somnolencia que el bupropion, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina y venlafaxina (42% frente a 25%).

Las náuseas y los vómitos fueron la causa más frecuente de abandono en los estudios de eficacia (ACP, 2008). Analizando un metanálisis de 15 estudios de gran calidad se llegó a una evidencia alta de que venlafaxina tiene tasas mayores de náuseas y vómitos que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como clase (33% frente a 22%). Un metaanálisis de estudios de eficacia indicó que en general los índices de abandono son similares entre los antidepresivos de segunda generación (23%). La venlafaxina tiene un mayor índice de abandonos por efectos adversos e índices más bajos de abandono por falta de eficacia en comparación con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como clase.

En general, los antidepresivos de segunda generación tienen similares efectos adversos. Sin embargo, si comparamos fármacos, observamos que existen diferencias específicas entre ellos. Ver tabla 16 y 17.

**Tabla 15. Resumen de los Efectos adversos: Comparativo.**

Resultados de interés y trastorno	Evidencia fuerte	Hallazgos
Tolerabilidad general	*	
Efectos adversos	*	Los efectos adversos son similares entre los antidepresivos de segunda generación. Las tasas de incidencia de efectos adversos específicos difieren.
Naúseas y vómitos	*	En un metaanálisis de 15 estudios de gran calidad indicaron que la venlafaxina tiene tasas mayores de náuseas y vómitos que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como clase (33% frente a 22%).
Diarrea		La evidencia de 15 estudios de gran calidad indicó que la sertralina tiene una mayor incidencia de diarrea que el bupropion, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, paroxetina o venlafaxina (11% frente a 8%).
Cambio de peso		Siete estudios de gran calidad indicaron que la mirtazapina provocaba mayor aumento de peso que el citalopram, fluoxetina, paroxetina o sertralina (0,8 Kg a 3 Kg después de 6-8 semanas).
Somnolencia		Seis estudios de gran calidad daban lugar a una evidencia de que la trazodona tenía tasas más altas de somnolencia que el bupropion, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina y venlafaxina (42% frente a 25%).
Síndrome de Discontinuación		Una revisión sistemática de buena calidad proporcionó la evidencia de que la paroxetina y la venlafaxina tienen las tasas más altas de síndrome de discontinuación; la fluoxetina tiene la menor (datos no comunicados). Un metaanálisis de estudios de eficacia indicó que en general los índices medios de abandono son similares (23%). La venlafaxina tiene un mayor índice de abandonos por efectos adversos e índices más bajos de suspensión por falta de eficacia en comparación con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como clase.
Índice de abandono	*	
Efectos adversos graves		
Disfunción sexual		La evidencia sobre 5 estudios de gran calidad dice que el bupropion causa de manera significativa menos disfunción sexual que la fluoxetina, paroxetina o sertralina. Aunque de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la paroxetina tiene la tasa más alta de disfunción sexual. En general más del 50% informan de disfunción sexual.
Suicidio		La evidencia de estudios es insuficiente para extraer conclusiones sobre el riesgo de suicidio.
Convulsiones		La evidencia de estudios es insuficiente para extraer conclusiones sobre el riesgo de provocar convulsiones. Existe una débil evidencia que indica que el bupropion puede incrementar el riesgo de convulsiones.

Efectos cardiovasculares	La evidencia de estudios existentes es insuficiente para extraer conclusiones sobre el riesgo de efectos cardiovasculares adversos. Existe una débil evidencia que indica que la venlafaxina puede aumentar el riesgo de efectos adversos cardiovasculares.
Hiponatremia	La evidencia es insuficiente para sacar conclusiones sobre el riesgo comparativo de hiponatremia.
Hepatotoxicidad	La evidencia de estudios es insuficiente para sacar conclusiones sobre la comparación de riesgo de hepatotoxicidad. Una evidencia débil indica que la nefazodona podría aumentar el riesgo de hepatotoxicidad.
Síndrome serotoninérgico	La evidencia de estudios existentes es insuficiente para sacar conclusiones sobre la comparación del riesgo de síndrome serotoninérgico. Estudios observacionales indican que no hay diferencias en riesgo entre los antidepresivos de segunda generación.

**Tabla 16. Diferencias principales en efectos adversos específicos**

Fármaco	Comparación	Diferencias en efectos adversos
Mirtazapina	Fluoxetina, paroxetina, trazodona, venlafaxina	Mayor ganancia de peso que los fármacos comparados (0.8–3.0 kg después de 6–8 semanas)
Paroxetina	Fluoxetina, sertralina	Mayor ganancia de peso ( datos no comunicados) que los fármacos comparados
Paroxetina	Fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, sertralina	Mayor incidencia de disfunción sexual que los fármacos comparados (21% [95% IC, 18%–25%] vs. 5% [IC, 0%–10%])
Sertralina	Bupropion, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, venlafaxina	Mayor incidencia de diarrea que los fármacos comparados (11% [IC, 8%–15%] vs. 8% [IC, 4%–13%])
Trazodona	Bupropion, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina	Mayor incidencia de somnolencia que los fármacos comparados (42% [IC, 19%–64%] vs. 25% [IC, 3%–46%])
Venlafaxina	ISRS como clase	Mayor incidencia de náuseas y vómitos que los ISRS como clase (33% [IC, 25%–43%] vs. 22% [IC, 16%–24%])

ISRS. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

## 36.2.- ¿Qué efectos adversos están asociados con los ISRS?

### 36.2.1.- Introducción

Existe una marcada diferencia en la tolerabilidad de los diferentes antidepresivos de una persona a otra, sin embargo los inhibidores selectivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) son mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos (ADT) y que la venlafaxina y duloxetina (Taylor et al., 2009). Los ISRS son menos sedantes y tienen menos efectos adversos antimuscarínicos que los antidepresivos tricíclicos, por lo que tienen menos probabilidades de causar hipotensión postural o sedación. El ajuste de dosis no es necesario hacerlo de manera rutinaria y de este modo es menos probable que se prescriban dosis subterapéuticas en estos fármacos. También son menos cardiotóxicos y mucho más seguros en sobredosis que los ADT o IMAO. Estas ventajas hecho que se utilicen como antidepresivos de primera elección. (NICE, 2010).

Los efectos adversos más frecuentes asociados con los ISRS son: de naturaleza gastrointestinales y relacionados con la dosis (**náuseas**, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento y **diarrea**); sistema nervioso central (**cefaleas**, mareo, agitación, ansiedad, insomnio y temblores); y la disfunción sexual (BNF 58, 2009; Taylor et al, 2009). También son más propensos a causar hiponatremia (NICE, 2010).

Los ISRS también se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, especialmente en las personas de edad avanzada o en personas que toman otros fármacos que tienen el potencial de dañar la mucosa gastrointestinal o interferir con la coagulación. (NICE, 2009 b).

- Lo ideal sería que los ISRS se evitaran en personas que toman fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), aspirina o warfarina. Para las alternativas propuestas a los ISRS, ver área 37: *¿Qué interacciones existen entre los antidepresivos y la medicación para tratar enfermedades físicas crónicas?* Cuando en estos casos no hay alternativas adecuadas a un ISRS, los ISRS se deberían prescribir con gastroprotección. CKS (2010):

Todos los antidepresivos están asociados con síntomas de discontinuación. La paroxetina se asocia con una mayor incidencia de éstos que otros ISRS (NICE, 2009b).

Los síntomas extrapiramidales son relativamente poco frecuentes y parecen ser más frecuentes con paroxetina CSM (2000b).

Los ISRS tienen un bajo efecto pro-convulsivante: el riesgo de convulsiones está relacionado con la dosis, y son una buena elección como antidepresivos para las personas con epilepsia (Taylor et

al., 2003) La fluvoxamina, fluoxetina y paroxetina son potentes inhibidores de varias enzimas citocrómicas metabólicas hepáticas (Mitchell, 1997) precipitando muchas interacciones farmacológicas. La sertralina es la menos problemática aunque es una enzima inhibidora relacionada con la dosis mientras que tanto el citalopram como el escitalopram son relativamente seguros en este aspecto. (NICE, 2010).

La fluoxetina y la paroxetina (y en menor medida la sertralina) pueden aumentar los niveles séricos de carbamazepina y fenitoína a través de la inhibición de las enzimas hepáticas. Los niveles séricos de fenitoína deben controlarse y ajustar la dosis cuando se inicia, se retira, o se cambia la dosis de estos ISRS. El Citalopram es un débil inhibidor de la enzima y tiene un bajo potencial para interacciones clínicamente significativas (Taylor et al., 2003). Existe una débil evidencia que indica que el bupropión puede estar asociado con un aumento del riesgo de convulsiones (ACP, 2008).

La co-administración de ISRS con otros fármacos serotoninérgicos (ej. Tramadol, triptófano) o fármacos dopaminérgicos (ej. selegilina) pueden aumentar el riesgo de un síndrome serotoninérgico y se aconseja una estrecha vigilancia (Stockley, 2002).

### 36.2.2.- Efectos adversos específicos

Hay otras diferencias importantes entre los ISRS (Anderson & Edwards, 2001) que se describen a continuación.

#### Citalopram

Hasta la introducción del escitalopram, el citalopram era el más selectivo de la recaptación de serotonina de los ISRS. En animales, uno de sus metabolitos menores es cardiotóxico (Van der Burght, 1994) y es pro-convulsivante en dosis altas (Boeck et al., 1982). Está disponible como preparación genérica.

La U.S. Food and Drug Administration (FDA) emitió una alerta de farmacovigilancia el 29/08/2011 que posteriormente publicó la AEMPS (HYPERLINK "<http://www.aemps.gob.es>" ) el 27 de Octubre de 2011: "El citalopram y la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma", que informa de lo siguiente:

*Citalopram puede provocar prolongación del intervalo QT, siendo el riesgo mayor conforme aumenta la dosis administrada. Debido a ello, la dosis máxima recomendada de citalopram se reduce a 40mg al día. En pacientes mayores de 65 años o con disfunción hepática, la dosis máxima no deberá superar los 20mg diarios.*

## **Escitalopram**

Escitalopram es una mezcla racémica de s-citalopram y r-citalopram. Con respecto a la potencia de ISRS, el escitalopram (s-citalopram) es 100 veces más potente que r-citalopram. Así la observación de que 10 mg de escitalopram 10 mg son tan eficaces como 20 mg de citalopram confirma que escitalopram es el responsable de la mayor o quizás toda la eficacia antidepresiva del citalopram (Waugh & Goa, 2003). Se ha sugerido que r-citalopram contribuye sólo a los efectos secundarios, con lo cual si se utiliza solamente el isómero activo, la eficacia se mantendrá y se reducirán los efectos secundarios. Otros mecanismos se han atribuido a r-citalopram lo que puede explicar algunas de las diferencias en la eficacia observada entre escitalopram y citalopram (Mork et al., 2003), aunque éstos no están firmemente establecidos.

## **Fluoxetina**

Se asocia con una menor incidencia de náuseas que la fluvoxamina, pero una mayor incidencia de erupciones. Tiene una vida media larga, con lo que puede causar algunos problemas con los períodos de lavado cuando se cambia a otro antidepresivo, pero tiene la ventaja de causar menos síntomas de discontinuación.

## **Fluvoxamina**

Fluvoxamina fue el primero de los ISRS disponible para ser comercializado en el Reino Unido. Está asociado con una mayor incidencia de náuseas que los otros ISRS y es por lo que se prescribe menos.

## **Paroxetina.**

Paroxetina se asocia con una mayor incidencia de la sudoración, sedación y disfunción sexual que otros ISRS y más problemas al retirarla (Anderson & Edwards, 2001); véase el área 31: *¿cómo interrumpir el tratamiento con un antidepresivo?*.

## **Sertralina**

Sertralina es un ISRS bastante bien tolerado. Hay más probabilidad que su efectividad mejore con el aumento de la dosis lo que ocurre con menos frecuencia con los otros ISRS. (Gregor et al., 1994). La frecuencia de ajustes en la dosificación puede ser de 2 o 3 veces lo necesario para la Fluoxetina (Gregor et al., 1994). En este estudio naturalístico, se evaluaron los cambios de dosificación de Sertralina en 57 pacientes con depresión mayor. La dosis media inicial pasó de 57 +/- 25

mg. en promedio a 110 +/- 65 mg. luego de nueve visitas al prescriptor ; un incremento 2.6 veces mayor al que requirieron los pacientes tratados con Fluoxetina. El incremento promedio se debió a que un 14.7% de los pacientes requirieron dosis mayores. Este estudio permite observar que aunque las dosis iniciales propuestas de 50 mg./día son eficaces para la gran mayoría de pacientes, la titulación de las dosis es requerida en casi un 15% de los mismos (Gregor et al., 1994).

### **36.2.3.- Cardiotoxicidad de los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**

Se ha demostrado que la depresión en la población no tratada aumenta la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los ISRS parecen reducir este riesgo, ya que dos estudios informaron de que no existen diferencias en el riesgo cardiovascular entre los pacientes tratados con ISRS deprimidos y los controles no deprimidos no tratados, (Cohen et al., 2000; Meier et al., 2001). Sauer et al. (2001), compararon la tasa de infarto de miocardio en pacientes tratados con un ISRS con los que no tomaban antidepresivo. Los pacientes tratados con ISRS tenían una tasa significativamente menor de infarto de miocardio que los pacientes no tratados con ISRS. Múltiples estudios (Roose, 2001) muestran que no hay clínicamente efectos significativos de los ISRS sobre la frecuencia cardiaca, la conducción cardíaca o tensión arterial (ver detalles más abajo). Estudios de pacientes deprimidos con y sin cardiopatía isquémica han documentado un aumento de la activación plaquetaria y aumento de la agregación, que potencialmente contribuye a la formación de trombos (Musselman et al., 1998). El tratamiento con ISRS normaliza los índices elevados de la activación y la agregación plaquetaria que se observan en pacientes con depresión no tratados y que padecen cardiopatía isquémica. Hay evidencia de que este efecto se produce a dosis relativamente bajas y antes que el efecto antidepresivo (Pollock et al., 2000). Sin embargo, los efectos sobre la serotonina plaquetaria no siempre es beneficioso: los ISRS aumentan la probabilidad de tener un sangrado gastrointestinal grave, en particular en los pacientes muy ancianos (Walraven et al., 2001).

#### **36.2.3.1.- Cardiotoxicidad en fármacos individuales**

##### **Citalopram**

La seguridad cardíaca del citalopram se ha estudiado en estudios prospectivos en voluntarios y pacientes, y en las evaluaciones retrospectivas de todos los datos de ECG de 40 ensayos clínicos (1789 pacientes tratados con citalopram) (Rasmussen et al., 1999). El único efecto de citalopram fue la reducción de la frecuencia cardíaca (de ocho latidos por minuto) pero no había otros cambios en el ECG. Ha habido informes de casos de bradicardia con citalopram (Isbister et al., 2001) y de

una baja frecuencia de hipotensión y arritmias así como de bloqueo de rama izquierda (Mucci, 1997).

La U.S. Food and Drug Administration (FDA) emitió una alerta de farmacovigilancia el 29/08/2011 que posteriormente publicó la AEMPS (HYPERLINK "<http://www.aemps.gob.es>" ) el 27 de Octubre de 2011: "El citalopram y la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma", que informa de lo siguiente:

*Citalopram puede provocar prolongación del intervalo QT, siendo el riesgo mayor conforme aumenta la dosis administrada. Debido a ello, la dosis máxima recomendada de citalopram se reduce a 40mg al día. En pacientes mayores de 65 años o con disfunción hepática, la dosis máxima no deberá superar los 20mg diarios.*

### **Fluoxetina**

En un ensayo abierto de 7 semanas con ancianos con enfermedades cardíacas, Roose et al. (1998b) demostraron que la fluoxetina no produjo cambios cardiovasculares importantes. Strik et al. (2000), demostraron que la fluoxetina era segura en 27 pacientes con infarto de miocardio reciente (no más de tres meses desde que se produjo el infarto de miocardio) y no hubo ningún cambio en los índices cardiovasculares en estos pacientes en comparación con placebo. Sin embargo, la fluoxetina no ha demostrado eficacia clínica en este grupo en comparación con placebo ( $n = 54$ ; DMP = -2,50, IC del 95%, -5,64 a 0,64). Es de destacar que la fluoxetina tiene un importante potencial para interactuar con los medicamentos de uso común en el manejo de las enfermedades del corazón (Mitchell, 1997).

### **Fluvoxamina**

No se ha encontrado que la Fluvoxamina esté asociada con cambios cardiovasculares o cambios en el ECG (Hewer et al., 1995). La Fluvoxamina parece ser segura en caso de sobredosis (Garnier et al., 1993). La Cardiotoxicidad no era un problema grave, en algunos casos se observó bradicardia sinusal que no requiere tratamiento.

### **Paroxetina**

De 20 mg a 30 mg diarios de paroxetina fueron comparados con nortriptilina (dosis ajustada para dar las concentraciones plasmáticas de 80 a 120 mg / ml) en un estudio doble ciego de 41 pacientes con trastorno depresivo mayor y cardiopatía isquémica (Roose et al., 1998a). La Paroxetina no se asoció con cambios clínicamente importantes prolongados en la frecuencia

cardiaca, tensión arterial o los intervalos de la conducción mientras que la nortriptilina causó cambios "clínicamente importantes" en estas medidas y 'eventos cardíacos más graves ».

## Sertralina

Trescientos sesenta y nueve pacientes con angina inestable (26%) o IM reciente (dentro de 30 días) (74%) fueron aleatorizados para recibir placebo o sertralina (dosis flexible, 50 mg a 200 mg al día en un ensayo aleatorizado doble ciego) (Glassman et al., 2002). La sertralina no tuvo efectos significativos sobre la función ventricular izquierda en comparación con placebo o en una serie de investigaciones clínicas o de laboratorio. El numero de incidencias de eventos cardiovasculares graves fue del 14,5% con sertralina, menos que el placebo (22,4%) pero no de manera significativa. No hubo ninguna diferencia general entre la sertralina y el placebo en términos de la respuesta antidepresiva en todos los pacientes estudiados. Sin embargo, en los pacientes más gravemente deprimidos ( $HRSD > 18$  y al menos dos episodios depresivos previos), había alguna evidencia de una mayor disminución en los síntomas de la depresión en los que recibieron ISRS en comparación con aquellos tratados con placebo. Sin embargo, este estudio y otros de campo no están adecuadamente documentados, o no son de una longitud suficiente para determinar la morbilidad o mortalidad cardiovascular a largo plazo. (NICE, 2010).

### 36.3.- ¿Qué efectos adversos están asociados con los ADT?

#### 36.3.1.- Introducción

Los efectos adversos comunes de los antidepresivos tricíclicos (ADT) incluyen sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, sedación e hipotensión postural. Algunos parecen desarrollar tolerancia a estos efectos adversos (BNF 58, 2009). Por estos efectos secundarios es necesario comenzar con una dosis baja e ir aumentando lentamente. En muchos pacientes la «dosis terapéutica» no se alcanza nunca, ya sea porque el paciente no la puede tolerar o porque el médico no aumenta la dosis progresivamente (NICE, 2010).

- Lofepramina tiene menos efectos antimuscarínicos y es mucho menos sedante ( No disponible en España)
- Los efectos antimuscarínicos pueden ser exacerbados por otros fármacos antimuscarínicos (por ejemplo antihistamínicos). CKS (2010):

- Los ADT no los deben tomar personas con epilepsia ya que disminuyen el umbral convulsivo. (Taylor et al., 2003 )
- Los ADT también están asociados con efectos cardiovasculares tales como cambios en el electrocardiograma, hipotensión postural, arritmias, bloqueo cardíaco, taquicardia y síncope. Las arritmias e hipotensión graves tienden a ocurrir con dosis altas o sobredosis (ABPI Medicines Compendium, 2008b).

### **36.3.2.- Cardiotoxicidad de los ADT**

La taquicardia sinusal, hipotensión postural y la hipertensión episódica son los efectos secundarios observados con frecuencia. Los cambios en el ECG son frecuentes, como el alargamiento de los intervalos QT, PR y los intervalos QRS relacionados con las alteraciones en la conducción auriculoventricular y la repolarización (Roose & Glassman, 1989). Estos efectos se deben a la amplia gama de acciones farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos, que no se correlacionan con los mecanismos reconocidos de la acción antidepresiva. En los pacientes sanos tales cambios pueden ser asintomáticos o clínicamente insignificantes, pero en aquellos con enfermedad del corazón pueden ocasionar una morbilidad y mortalidad significativas (Glassman et al., 1993). Por ejemplo, el aumento del ritmo cardíaco prolongado (media de 11%, Roose & Glassman, 1989) podría tener un impacto importante en términos de trabajo cardíaco (Roose, 2003).

En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda que toman ADT, la hipotensión ortostática es de tres a siete veces más frecuente y potencialmente perjudicial clínicamente (Glassman et al., 1993). El ADT induce la prolongación de la conducción que puede ser clínicamente poco importante en los pacientes sanos, pero puede conducir a complicaciones en las personas con trastornos de la conducción, en particular el bloqueo de rama, y éstos pueden ser graves en el 20% de los sujetos (Roose et al., 1987). Los ADT pueden ser considerados como fármacos antiarrítmicos de Clase I. La evidencia sugiere que esta clase de fármacos está asociada con un aumento de la mortalidad en pacientes post-infarto y en pacientes con una gama más amplia de la enfermedad isquémica, probablemente debido a que resultan ser arritmogénicos cuando el tejido cardíaco está anóxico. Los niveles plasmáticos elevados como resultado de una sobredosis de antidepresivos tricíclicos o por interacciones con otros fármacos, presencia de enfermedad hepática y la edad están asociados con hipotensión grave y arritmias auriculares y ventriculares que pueden dar lugar incluso a un bloqueo completo AV completo, que en algunos casos puede ser fatal. (muertes por ADT representan el 20% de las muertes por sobredosis; Shah et al., 2001).

### **36.3.2.1.- Cardiotoxicidad de antidepresivos tricíclicos individuales**

Los antidepresivos tricíclicos con aminas terciarias (amitriptilina, imipramina y clomipramina) tienen más efectos cardiovasculares que los antidepresivos tricíclicos con aminas secundarias (por ejemplo, nortriptilina). Este último fármaco ha demostrado tener menos hipotensión postural y, por tanto, puede ser tenido en cuenta en aquellas personas con enfermedades cardiovasculares y en los ancianos en los que la hipotensión postural puede ser muy peligrosa. Hay evidencia (aunque no de un ECA) que la Lofepramina es más segura en caso de sobredosis que otros tricíclicos (Lancaster & González, 1989). Se cree que la lofepramina bloquea los efectos cardiotóxicos del metabolito principal de la desipramina. La Dotiepina / Dosulepina tienen una marcada toxicidad en caso de sobredosis en estudios no controlados (Henry & Antao, 1992; Buckley et al., 1994).

## **36.4.- ¿Qué efectos adversos están asociados con mirtazapina?**

### **36.4.1.- Introducción**

La mirtazapina es un antidepresivo específico de la serotonina y noradrenalina (NaSSA) que bloquea los receptores alfa 2 presinápticos NA y 5HT en las neuronas y también bloquea los receptores postsinápticos 5HT2 (menos disfunción sexual, pero posible empeoramiento de los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo) y los receptores 5HT3 (menos náuseas). (NICE, 2010).

Los efectos adversos comunes de la mirtazapina incluyen aumento del apetito, aumento de peso, edema, y sedación (BNF 58, 2009).

- La Somnolencia a menudo se produce durante las primeras semanas de tratamiento. Este efecto no es dosis-dependiente y no debe conducir a una reducción de la dosis (ya que esto dará lugar a una menor eficacia). En la mayoría de las personas esta somnolencia es transitoria, pero se les debería aconsejar no conducir o manejar maquinaria si lo experimentan (Organon Laboratorios Ltd., 2004)
- Aumento del apetito y aumento de peso ocurren comúnmente en personas que toman mirtazapina (ABPI Medicines Compendium, 2009d). Esto debería tenerse en cuenta antes de prescribir mirtazapina para las personas que tienen sobrepeso o son obesos, o que tienen un trastorno de la conducta alimentaria. CKS (2010):

- Las discrasias sanguíneas reversibles, incluyendo agranulocitosis, se han comunicado con poca frecuencia en personas que toman mirtazapina. Esto ocurre generalmente después de 4-6 semanas de tratamiento y es reversible después de interrumpir el tratamiento (ABPI Medicines Compendium, 2009d)
- Advertir a las personas que presentan síntomas tales como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección
- Si se sospecha de discrasia sanguínea, interrumpir el tratamiento y verificar el recuento sanguíneo completo. CKS (2010):
- Se debería utilizar con prudencia en personas con epilepsia y no utilizar en personas con epilepsia mal controlada, ya que hay pocos datos de los efectos proconvulsivantes de la mirtazapina (Taylor et al., 2003)

#### **36.4.2.- Cardiotoxicidad de la mirtazapina**

No se han observado efectos cardiovasculares importantes con la mirtazapina (Nutt, 2002).

### **36.5.- ¿Qué efectos adversos están asociados con reboxetina?**

#### **36.5.1.- Introducción**

Los efectos adversos comunes son el insomnio, sudoración, mareo, boca seca, estreñimiento, náuseas, taquicardia, dificultad para orinar, y cefaleas (ABPI Medicines Compendium, 2009f); Taylor et al., 2009]. (Holm & Spencer, 1999). Puede también disminuir los niveles séricos de potasio (ABPI, 2003). En el Reino Unido no está autorizada para su uso en ancianos. (NICE, 2010).

#### **36.5.2.- Cardiotoxicidad de reboxetina**

No se han observado alteraciones específicas del ECG o clínicas con reboxetina (Fleishaker et al., 2001) (NICE, 2010).

## 33.6.- ¿Qué efectos adversos están asociados con moclobemida?

### 36.6.1.- Introducción

Los efectos adversos comunes incluyen, alteraciones del sueño, náuseas, agitación y confusión [Taylor et al., 2009].

- La agitación y estados de confusión se han observado en personas que toman moclobemida. Debería evitarse en personas que experimentan excitación o agitación como una característica predominante de su depresión (o se le debe dar con un sedante, como las benzodiacepinas durante 2-3 semanas) (ABPI Medicines Compendium, 2009c; BNF 58, 2009).

### 36.6.2.- Cardiotoxicidad de la moclobemida:

La moclobemida no está asociada con ningún efecto cardiovascular significativo. (Fulton & Benfield, 1996).

## 36.7.- ¿Qué efectos adversos están asociados con venlafaxina?

### 36.7.1.- Introducción

En general, la venlafaxina es mejor tolerada que los ADT, pero no tan bien tolerada como los ISRS. (NICE, 2010).

La venlafaxina tiene una amplia gama de efectos secundarios similares a los de los ADT y los ISRS. Los efectos adversos más comunes son náuseas, insomnio, sequedad de boca, somnolencia, mareos, estreñimiento, sudoración, nerviosismo, y astenia. Se piensa que son dosis-dependiente y transitorios. (ABPI Medicines Compendium, 2006).

Se asocia con una alta incidencia de síntomas de discontinuación (ver área 31.- *¿cómo interrumpir el tratamiento con un antidepresivo?*

Aumento del riesgo de sangrado - venlafaxina está asociado con un mayor riesgo de sangrado, especialmente en las personas de edad avanzada o en personas que toman otros fármacos que tienen el potencial de dañar la mucosa gastrointestinal o interferir con la coagulación Nacional (Collaborating Centre for Mental Health, 2009b; ABPI Medicines Compendium, 2010).

- De manera idónea, la venlafaxina debería evitarse en personas que toman medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE), aspirina o warfarina. Para las alternativas propuestas a los ISRS, ver área 37.- *¿Qué interacciones existen entre los antidepresivos y la medicación para tratar enfermedades físicas crónicas?*

Si no hay alternativas adecuadas a la venlafaxina, la venlafaxina debería ser prescrita con gastroprotección.

### 36.7.2.- Cardotoxicidad de la venlafaxina

No se han encontrado ningún cambio evidente clínico cardíaco o en el laboratorio con la venlafaxina en su utilización en la práctica diaria (Feighner, 1995).

Los efectos cardíacos adversos incluyen hipertensión, palpitaciones y vasodilatación. Con menos frecuencia, la venlafaxina puede provocar hipotensión / hipotensión postural, síncope, arritmias (incluyendo taquicardia), Torsade de Pointes, prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. (CKS, 2010).

- La hipertensión puede ocurrir en personas que toman venlafaxina, especialmente aquellas que toman dosis altas (más altas de 200 mg) (NICE, 2010). La hipertensión se produce en una minoría pequeña pero significativa (NICE, 2010). Las personas que toman venlafaxina (incluidas las personas con hipertensión preexistente) deberían controlarse los signos y síntomas de disfunción cardiaca y un aumento de la tensión arterial, sobre todo cuando toman dosis de 200 mg o superiores (por ejemplo, Feighner, 1995). especialmente durante el aumento de la dosis.

La MHRA también mostró preocupación por el aumento de la incidencia de eventos adversos cardiovasculares y la utilización de venlafaxina en pacientes con enfermedades cardiovasculares pre-existentes (MHRA, 2004).

## 36.8.- ¿Qué efectos adversos están asociados con duloxetina

### 36.8.1.- Introducción

Los principales efectos adversos de la duloxetina incluyen náuseas, insomnio, mareos, sequedad de boca, somnolencia, estreñimiento y anorexia (Taylor et al., 2009).

Aumento del riesgo de sangrado: duloxetina puede estar asociada con un mayor riesgo de hemorragia, especialmente en las personas de edad avanzada o en personas que toman otros fármacos que tienen el potencial de dañar la mucosa gastrointestinal o interferir con la coagulación (ABPI Medicines Compendium, 2009e; Collaborating Centre for Mental Health, 2009b).

- De manera idónea, la duloxetina debería evitarse en personas que toman medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE), aspirina o warfarina. Para las alternativas propuestas a los ISRS, ver área 37.- ¿Qué interacciones existen entre los antidepresivos y la medicación para tratar enfermedades físicas crónicas?
- Si no hay alternativas adecuadas a la duloxetina debería prescribirse con gastroprotección.

El tratamiento con duloxetina se ha asociado con un aumento de la glucemia en ayunas.

- La importancia clínica de esto no está clara, pero se debería ser prudente para controlar la glucosa en sangre en personas que están tomando duloxetina.  
(ABPI Medicines Compendium, 2009e)

### 36.8.2.- Cardotoxicidad de la duloxetina

La duloxetina se ha asociado con leves aumentos en la tensión arterial.

- Controlar la tensión arterial en personas con hipertensión o enfermedad cardíaca y otros en las que sus enfermedades físicas podrían verse afectadas por un aumento de la tensión arterial..
- Considere reducir la dosis o la interrupción gradual en las personas que experimentan un aumento sostenido de la tensión arterial mientras están tomando duloxetina. CKS (2010).

## **36.9.- ¿Qué efectos adversos están asociados con trazodona?**

### **36.9.1.- Introducción**

La trazodona tiene un efecto más bajo proconvulsivante y puede utilizarse en personas cuya epilepsia está bien controlada (Taylor D et al, 2003). Sin embargo, la trazodona puede aumentar las concentraciones séricas de fenitoína. Deberían controlarse los niveles séricos de fenitoína y ajustar la dosis cuando se inicia, se suspende, o se cambia la dosis de trazodona. No tiene ningún efecto antimuscarínico pero es muy sedante (Micromedex, 2005).

### **36.9.2.- Cardiotoxicidad de la trazodona**

Se cree generalmente que tiene una cardiotoxicidad baja, aunque ha habido algunos informes de hipotensión postural y, raramente, de arritmias (Janowsky et al., 1983).

## **36.10.- ¿Qué efectos adversos están asociados con agomelatina?**

Este fármaco no tiene licencia en el Reino Unido por lo que la guía NICE no lo recoge en su revisión. Toda la información añadida aquí ha sido extraída del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME EASP).

En los ensayos clínicos los efectos adversos observados con AG han sido en su mayoría de carácter leve o moderado, siendo su incidencia global similar al placebo (Agomelatine, 2009a). La aparición de náuseas y vómitos, fueron las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia (Comité de Medicamentos de Uso Humano, 2009). No se han observado efectos relevantes asociados al tratamiento con AG sobre el peso corporal, función sexual, frecuencia cardíaca o la tensión arterial de los pacientes (Ficha técnica de Agomelatina, 2010; Agomelatine, 2009<sup>a</sup>, Agomelatine, 2009b). El tratamiento con AG –sobre todo con dosis de 50 mg– se ha asociado con aumentos en los niveles de transaminasas, de hasta el triple con respecto a los valores normales; asimismo, se han descrito complicaciones hepáticas graves, incluyendo hepatitis (Ficha técnica de Agomelatina, 2010; Agomelatine, 2009b; Agomelatine, 2009c; Comité de Medicamentos de Uso Humano 2009). Se recomienda vigilar la función hepática durante el tratamiento con AG (Agomelatine 2009b; Comité de Medicamentos de Uso Humano 2009, Valdoxan -EMEA/H/C/000915 -II/0004, 2010).

### **36.11.- ¿Qué efectos adversos están asociados con bupropion?**

Este fármaco no tiene licencia en el Reino Unido por lo que la guía NICE no lo recoge en su revisión. Toda la información añadida aquí ha sido extraída del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME EASP).

Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia al tratamiento con BU han sido: cefaleas, sequedad de boca, náuseas, insomnio, agitación, diarrea y somnolencia. Su incidencia parece similar a la observada con los ISRS; si bien, la sequedad de boca fue mayor con BU que con ISRS (21% vs 16%); mientras que la diarrea (8% vs 18%) y la somnolencia (3% vs 12%) fueron más frecuentes con los ISRS (Thase, 2006).

En la mayoría de los ensayos clínicos comparativos, el tratamiento con BU se ha asociado a una menor incidencia de disfunción sexual que otros antidepresivos como escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, o venlafaxina; siendo dicha incidencia en muchos estudios similar al placebo (Coleman, 2001; Kavoussi, 1997; Coleman, 1999; Thase, 2005; Clayton, 2006; Gartlehner, 2008). Se dispone de evidencias que señalan un mayor riesgo de convulsiones, dependiente de la dosis, en pacientes tratados con BU (Qaasem, 2008; Gartlehner, 2007; Gartlehner, 2008).

En el mes de julio de 2009, la FDA de los EE. UU. ha alertado a los profesionales sanitarios sobre un aumento del riesgo de ideación y conductas suicidas en los pacientes tratados con BU (Drug Safety Information for Healthcare Professionals, 2009; U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2009).).

### **36.12.- ¿Qué efectos adversos sexuales se asocian con los antidepresivos y cómo controlarlos?**

La disfunción sexual es un síntoma común de la depresión. Sin embargo, además de esto, todos los antidepresivos pueden causar disfunción sexual en diversos grados (los inhibidores de la recaptación de serotonina más frecuentemente).

Paroxetina presenta la mayor incidencia de disfunción sexual. Tiene tasas más altas de la disfunción sexual que la fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona o sertralina. (Hong et al., 2003; Fava et al., 2002; Fava et al, 1998; Kiev & Feiger, 1997). El bupropión presenta una menor tasa significativa de efectos adversos a nivel sexual en comparación con la sertralina y

fluoxetina.(Coleman et al., 1999; Coleman et al., 2001; Croft et al., 1999; Feighner et al., 1991; Segraves et al., 2000). Ver Tabla 19 para más información.

Fármaco	Prevalencia	Tipo de problema experimentado
Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)	60–70%	Todas las fases de la respuesta sexual. La paroxetina está asociada con mayor disfunción eréctil y sequedad vaginal que otros ISRS.
Antidepresivos tricíclicos (ADT)	30%	Disminución de la libido, disfunción eréctil, retraso orgásmico y alteraciones en la eyaculación.
Venlafaxina	70%	Disminución de la libido, disfunción eréctil y retraso orgásmico.
Mirtazapina	25%	Disminución de la libido, disfunción eréctil y retraso orgásmico, ausencia de orgasmo.
Reboxetina	5–10%	Anormalidades orgásmicas.
Duloxetina	46%	Todas las fases de la respuesta sexual.
Inhibidores irreversibles de la monoamino oxidasa (IMAO)	40%	Disminución de la libido, disfunción eréctil, retraso orgásmico y alteraciones en la eyaculación. La moclobemida causa menor disfunción sexual comparado con otros IMAO más antiguos (4% versus 40%).
Data from: [Taylor et al., 2009; Kennedy y Rizvi, 2009].		

Tabla 17.- Efectos adversos sexuales de los AD

Si una persona experimenta disfunción sexual causada por un antidepresivo, las opciones de tratamiento incluiría:

- Un período de observación (la remisión espontánea ocurre en el 10% de las personas)
- La reducción de la dosis del antidepresivo (el impacto de los antidepresivos sobre la función sexual se piensa que es dependiente de la dosis)
- Cambio a un antidepresivo que sea menos probable que cause el problema específico
- Tratamiento coadyuvante con un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil) para la disfunción eréctil. (Taylor et al., 2005b; The McArthur Initiative on Depression and Primary Care, 2007 )

### 36.13.- Principales estrategias para contrarrestar los efectos secundarios

Los efectos adversos que son leves y transitorios (por ejemplo, las náuseas inducidas por los ISRS) pueden ser controlados por medio de la explicación, la confianza y, en su caso, la reducción de la dosis y la reiniciación progresiva. CKS (2010).

Los efectos adversos que son persistentes, graves, o preocupantes, pueden ser controlados por:

- Reducción de la dosis y re-iniciación progresiva (si es posible).
- El cambio a un antidepresivo con menos probabilidades de causar ese efecto adverso.
- Control no farmacológico (por ejemplo de la dieta y el ejercicio para aumentar de peso).
- Tratamiento farmacológico coadyuvante (por ejemplo, benzodiacepinas para la agitación, ansiedad o insomnio al comienzo del tratamiento, revisándolo a las 2 semanas para evitar su uso a largo plazo (BPA, 2008; Furukawa et al., 2001), el sildenafil para la disfunción eréctil en los hombres). CKS (2010).

Un paciente puede desarrollar **acatisia o inquietud** en un grado importante y de manera prolongada tomando un antidepresivo, esto puede ser muy molesto y puede aumentar el riesgo de suicidio (en particular en las etapas iniciales del tratamiento). Por tanto debería revisarse el uso de ese fármaco y se debería informar de la posibilidad de cambiar a otro antidepresivo. (NZGG, 2008) (The McArthur Initiative on Depression and Primary Care, 2007) La combinación de benzodiacepinas con antidepresivos puede ser útil para el manejo de la agitación/ ansiedad e insomnio al inicio de tratamiento lo que reduce el abandono del fármaco, pero debería revisarse a las dos semanas y evitar su uso a largo plazo. (BAP, 2008; Furukawa et al., 2001).

Para las molestias gastrointestinales, puede ayudar, tomar la medicación con alimentos o con antiácidos (NZGG, 2008).

Para las cefaleas, puede ser útil una reducción temporal de la dosis y/ o paracetamol. (NZGG, 2008 ).

### 36.14.- La toxicidad de los antidepresivos en sobredosis.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tienen un perfil de seguridad mejor que los antidepresivos tricíclicos (ADT) y la venlafaxina en sobredosis.

Los ADT (excepto la lofepramina) tienen efectos cardiovasculares potencialmente mortales (arritmias, prolongación del complejo QRS, y del intervalo QT) cuando se toman en sobredosis. La sobredosis puede causar sedación, coma, hipotensión y convulsiones.

Los ISRS tienen una baja toxicidad cuando se toman en sobredosis (Barbey & Roose, 1998; Goeringer et al., 2000). La sobredosis comúnmente causa vómitos, temblores, somnolencia y taquicardia. También pueden causar depresión del ST, convulsiones, y la prolongación del intervalo QT. (CKS, 2010). Las muertes han ocurrido cuando el citalopram se ha ingerido en dosis muy altas (Ostrom et al., 1996). Sin embargo, otros estudios, mientras que informan de la presentación de complicaciones con sobredosis de citalopram a alta dosis, no han informado de muertes (Personne et al., 1997b; Grundemar et al., 1997). Los mecanismos de los fallecimientos informados por Ostrom et al. (1996) no son claros. Hay algunas evidencias de que sobredosis de dosis altas de citalopram se han asociado con alteraciones del ECG (Personne et al., 1997a) y la prolongación del intervalo QTc (Catalano et al., 2001). Sin embargo, Boeck et al. (1982) no informaron de cardiotoxicidad con el citalopram en dosis altas en el perro, y en las muertes informadas por Ostrom et al. (1996) los niveles del metabolito potencialmente cardiotóxico eran bajos. Otro mecanismo potencial de toxicidad es que el citalopram a dosis altas induce convulsiones y esto ha sido demostrado en animales (Boeck et al., 1982) y en hombres (Grundemar et al., 1997; Personne et al., 1997a). Glassman (1997) sugirió que todas las sobredosis de dosis altas de ISRS eran un motivo de preocupación y aconsejó prudencia en relación con la prescripción de grandes cantidades de fármacos. (NICE, 2010).

La **mirtazapina** parece tener un perfil de seguridad benigno en caso de sobredosis (Velázquez et al., 2001).

La **reboxetina** tiene una seguridad relativa en caso de sobredosis.

No se ha informado ningún caso de muerte por sobredosis con **moclobemida** como agente único. (NICE, 2010).

La **venlafaxina** La venlafaxina comúnmente causa vómitos, sedación, taquicardia y convulsiones cuando se toma en sobredosis. En raras ocasiones, la sobredosis puede causar prolongación del intervalo QT y arritmias. (CKS, 2010). Hay evidencia de que en caso de sobredosis (de más de 900

mg), la venlafaxina es pro-convulsiva en comparación con los ADTs y los ISRS (Whyte et al., 2003) y tiene un mayor índice de toxicidad fatal por sobredosis que los ISRS (Buckley & McManus, 2002).

La **duloxetina** - hay poca información disponible sobre la sobredosis de este fármaco. Los fallecimientos ocurrieron, principalmente en las sobredosis mixtas, pero también cuando la duloxetina se tomaba sola. Vómitos, taquicardia, somnolencia, coma, convulsiones y síndrome serotoninergico han sido comunicados después de la sobredosis. La prolongación del QT y la duración del QRS y arritmias ventriculares también pueden ocurrir.(CKS, 2010).

### Las muertes asociadas con los antidepresivos

Un estudio que examinó los datos nacionales de Inglaterra y Gales desde 1993 hasta 2002 encontró que los ISRS y los ADT estaban asociados con envenenamiento mortal, pero que los ISRS se asociaron con menos frecuencia que los ADT (Morgan et al., 2004).

Los ADT se asociaron con 43 muertes por cada 1 millones de recetas emitidas.

La venlafaxina se asoció con 17 muertes por cada 1 millones de recetas emitidas.

Los ISRS se asociaron con cuatro defunciones por cada 1 millones de recetas emitidas.

Estas cifras deben interpretarse con cautela, ya que se pueden usar medicamentos de manera selectiva en las personas con diferente gravedad de la depresión y otros factores de confusión es probable que estén presentes. (CKS, 2010).

### 36.15.-Recomendaciones:

**36.1.** Si una persona con depresión desarrolla efectos adversos al comienzo del tratamiento antidepresivo, proporcione información adecuada y considere una de las siguientes estrategias:

- Realice un seguimiento estrecho de los síntomas si los efectos secundarios son leves y aceptables para la persona o
- Suspenda el antidepresivo o cambie a un antidepresivo diferente si la persona lo prefiere o
- Valore conjuntamente un tratamiento a corto plazo concomitante con una benzodiacepina si la ansiedad, la inquietud grave y / o el insomnio son problemáticos (excepto en personas con síntomas crónicos de la ansiedad), en estos ca-

sos no debería habitualmente prolongarse su uso durante más de 2 semanas a fin de evitar el desarrollo de la dependencia. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**36.2.** Cuando se prescriba otros fármacos distintos a los ISRS, tenga en cuenta lo siguiente:

- El aumento de la probabilidad de que la persona interrumpa el tratamiento debido a los efectos secundarios con la venlafaxina, la duloxetina y los ADT. (y la necesidad de aumentar la dosis gradualmente)
- Las precauciones específicas, las contraindicaciones y la necesidad de seguimiento de algunos fármacos. Por ejemplo:
  - La posibilidad de que dosis altas de venlafaxina exacerben las arritmias cardíacas y la necesidad de vigilar la tensión arterial de la persona
  - La posible exacerbación de la hipertensión con la venlafaxina y duloxetina
  - La posibilidad de hipotensión postural y arritmias con ADT
  - La necesidad de una supervisión hematológica en ancianos con mianserina (1)
- Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) no reversibles, tales como fenelzina, por regla general sólo tendrían que ser prescritos por el especialista
- No es aconsejable prescribir la Dosulepina. (Advertencia. La utilización de este fármaco es mínima en el ámbito de la Atención Primaria en nuestro país.) (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

(1) Según la ficha técnica no sólo en los ancianos: "En casos raros, Mianserina puede producir una disminución de los glóbulos blancos de la sangre, con disminución de la resistencia del organismo a las infecciones. Si tiene fiebre, dolor de garganta, llagas en la boca u otros signos de infección mientras está tomando Mianserina, debe contactar inmediatamente con su médico y hacerse un análisis de sangre. Estos síntomas aparecen en su mayor parte a las 4-6 semanas de tratamiento y en general son reversibles al finalizar el tratamiento con Mianserina. Consulte la ficha técnica para más detalle ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)).

-

**TABLA 18.- EFECTOS SECUNDARIOS Y LETALIDAD EN SOBREDOSIS DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS MÁS COMUNES (BAP ,2008).**

<b>Antidepresivos tricíclicos</b>	<b>Acción</b>	<b>Anticolinérgico(a)</b>	<b>Sedación</b>	<b>Insomnio/agitación</b>	<b>Hipotensión postural</b>	<b>Naúseas / gastrointestinales</b>	<b>Disfunción sexual</b>	<b>Aumento de peso</b>	<b>Efectos adversos específicos</b>	<b>Inhibición de enzimas hepáticas</b>	<b>Letalidad en sobredosis</b>
Clomipramina	IRS+IRNA	++	++	+	++	+	++	+	-	-	Moderada
Amitriptilina, dosulepina	IRNA >IRS	++	++	-	++	-	+	++	-	-	Alta
Imipramina	IRNA >IRS	++	+	+	++	-	+	+	-	-	Alta
Desipramina, nortriptilina	IRNA	+	+	+	+	-	+	-	-	-	Alta
Lofepramina	IRNA	+	-	+	+	-	?	-	Sudoración	-	Baja
<b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</b>											
Citalopram, sertralina	IRS	-	-	+	-	++	++	-	-	-	Baja
Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina	IRS	-	-	+	-	++	++	-	-	++	Baja
<b>Otros inhibidores de la recaptación</b>											
Maprotilina	IRNA	++	++	-	-	-	+	++	Aumento del umbral convulsivo	?	Alta
Reboxetina	IRNA	+	-	+	-	-	+	-	-	-	Baja
Venlafaxina	IRS > IRNA	-	-	+	-	-	++	++	Hipertensión, sudoración	+	Moderada
Duloxetina	IRS+IRNA	-	-	+	-	++	++	-	-	-	?
Bupropion	IRDA?+IRNA	-	-	+	-	-	-	-	Aumento del umbral convulsivo	-	?
<b>Antagonistas de los receptores</b>											
Trazodona	5HT2 +	++	++	-	++	-	-	+	Priapismo	?	Baja
Nefazodona	α1 > IRS	+	+	-	+	+	-	++	-	++	Baja
Mianserina	5 HT2+ α1+α2	-	++	-	-	-	-	-	Discrasia sanguínea	?	Baja
Mirtazapina	5HT2 +5HT3+α2	-	++	-	-	-	-	++	-	-	Baja

Otros								
Agomelatina (b)	M+5HT2C	-	-	-	-	-	-	?

**Siglas:** IRDA, inhibidor de la recaptación de la dopamina, M, agonista de la melatonina, IRNA, inhibidor de la recaptación de noradrenalina; IRS, Inhibidor de la recaptación de serotonina; 5-HT2, antagonista 5-HT2; 5-HT3: antagonista 5-HT3; α1/α2-α1 antagonista/α2 antagonista; + +, es relativamente común o fuerte; +, se puede producir o moderadamente fuerte, -, ausentes o poco frecuentes / débil; ?,desconocido / falta de información

**a** Estos se refieren a los síntomas comúnmente causados por el bloqueo de los receptores muscarínicos como sequedad de boca, sudoración, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria, sin embargo la aparición de uno o más

de estos síntomas pueden ser causados por otros mecanismos y no implica necesariamente que el fármaco se una a los receptores muscarínicos.

**b** No tienen licencia en el Reino Unido, pero sí en el resto del mundo. Una licencia para la agomelatina se está aplicando en Europa.

Estos perfiles de efectos secundarios no son integrales, se han recopilado de diversas fuentes y son para la comparación aproximada. Detalles de los fármacos utilizados y posibles precauciones e interacciones deben buscarse en un libro de referencia como el British National Formulary (BMJ y RPS, 2007).

## **37.- ¿QUÉ INTERACCIONES EXISTEN ENTRE LOS ANTIDEPRESIVOS Y LA MEDICACIÓN PARA TRATAR ENFERMEDADES FÍSICAS CRÓNICAS?**

### **37.1.- Introducción**

Las interacciones farmacológicas son clasificadas como farmacocinéticas o farmacodinámicas. En las interacciones farmacocinéticas, un fármaco afecta a la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de otros fármacos coadministrados. En las interacciones farmacodinámicas, un fármaco se opone o aumenta la acción farmacológica de otro a través de, por ejemplo, la competencia por los receptores o por afectar el mismo proceso fisiológico de diferentes maneras. Los fármacos antidepresivos están asociados tanto con las interacciones farmacocinéticas como farmacodinámicas. Las primeras son más clínicamente relevantes en los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y el litio, y las segundas con los antidepresivos tricíclicos (ADT). Antes de añadir nuevos fármacos se deberían comprobar estas fuentes, sobre todo si: (1) alguno de los fármacos prescritos tienen un índice terapéutico estrecho, es decir, no son eficaces en dosis bajas y los niveles plasmáticos son potencialmente tóxicos en dosis más altas, o, (2) se sabe que afectan a la función cardíaca o renal.

La descripción que se resume a continuación es un ejemplo solamente, no es una relación completa de todas las interacciones de fármacos con antidepresivos. Para más detalles véase el anexo 4.

### **37.2.- Las interacciones farmacocinéticas**

Las interacciones farmacocinéticas más importantes con antidepresivos están mediadas por la inhibición de enzimas metabólicas del citocromo P450 (CYP). Algunos ISRS son inhibidores potentes de la vía individual o múltiple del CYP. Cabe señalar que las consecuencias clínicas de las interacciones farmacocinéticas en el paciente, pueden ser difíciles de predecir; el grado de inhibición de la enzima, la relación entre el nivel plasmático y efecto farmacodinámico de cada medicamento afectado, y los factores específicos del paciente tales como la variabilidad en el papel de las vías metabólicas primarias y secundarias y la presencia de enfermedades físicas comórbidas, todo influye en el resultado. En general, la inhibición de una enzima específica CYP lleva a un aumento de los niveles plasmáticos y a un mayor efecto (toxicidad posiblemente franca) de otros fármacos co-administrados que son metabolizados por la misma enzima CYP.

Los inductores del CYP tienen el potencial de reducir los niveles plasmáticos de fármacos co-prescritos fracasando así el tratamiento. Algunos inductores conocidos son fumar cigarrillos (CYP1A2), carbamazepina (CYP1A2, 2D6 y 3A4) y rifampicina (CYP3A4). Un paciente, por ejemplo, al que se le haya administrado un ADT y que deja de fumar puede experimentar un aumento de los efectos secundarios, o incluso toxicidad de los ADT. Mientras que ninguno de los antidepresivos que tienen licencia son conocidos inductores del CYP, la preparación a base de hierbas de S. Juan puede desencadenar una serie de interacciones significativas de esta manera. (NICE,2010)

La mayoría de los ISRS son inhibidores de la CYP y la magnitud del efecto es dosis-dependiente. Ejemplos notables son: (1) **fluvoxamina** es un potente inhibidor de CYP1A2 que se traduce en un potencial de interacción significativa con una variedad de otros fármacos, como por ejemplo aumentar el riesgo de hemorragia con warfarina, y aumenta el riesgo de convulsiones con clozapina, (2) la **fluoxetina** y la **paroxetina** son potentes inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4 (3) citalopram, escitalopram, sertralina y duloxetina son inhibidores moderados del CYP2D6. Se cree que los **antidepresivos tricíclicos** tienen efectos mínimos sobre las enzimas del CYP, pero hay pocos estudios clínicos para apoyar esta hipótesis. El metabolismo de los ADT es inhibido (los niveles de ADT aumentan con las asociaciones, existiendo un mayor riesgo de efectos secundarios), con los fármacos que inhiben el CYP1A2, CYP2C9/19, CYP2D6 y CYP3A4. Por ejemplo, la adición de fluoxetina a la imipramina o nortriptilina puede dar lugar al incremento de hasta un máximo de cuatro veces los niveles séricos de los ADT. Otros fármacos prescritos con frecuencia que pueden elevar los niveles de los ADT son ciprofloxacino, eritromicina y cimetidina.

La **hierba de S. Juan** es un preparado a base de hierbas que se pueden comprar sin receta médica. Es un potente inductor conocido de varias enzimas del CYP; el efecto que puede provocar es producir un aumento del metabolismo de fármacos coadministrados y por tanto, el fracaso del tratamiento consecuente. Las Interacciones clínicamente significativas con la hierba de S. Juan incluyen los fármacos anticonvulsivantes, digoxina, inhibidores de la proteasa, teofilina, ciclosporina, anticonceptivos orales y warfarina (Committee on Safety of Medicines, 2000). Además, al ser un fármaco serotoninérgico, la hierba de S. Juan puede desencadenar un síndrome serotoninérgico cuando se utiliza en combinación con los ISRS y otros fármacos serotoninérgicos. (NICE, 2010)

### 37.2.1.- Interacciones farmacocinéticas participación de litio

A diferencia de los antidepresivos, el litio no es metabolizado por el hígado. Se excreta principalmente inalterado en la orina. Para el riñón, el litio es indistinguible del sodio. El litio tiene un rango terapéutico estrecho, las diferencias entre un nivel plasmático sub-terapéutico, terapéuticos y tóxicos son pequeños. De ello se deduce que otros fármacos que alteran la forma en que el riñón

absorbe sodio, o que reducen la tasa de filtración glomerular, pueden desencadenar interacciones clínicamente significativas con litio. Además, el litio es frecuentemente prescrito para las personas de edad avanzada, muchos de los cuales también requieren tratamiento con fármacos que tienen el potencial de disminuir la eliminación renal de litio (Juurlink et al., 2004). Estos fármacos incluyen los inhibidores de la ECA y los diuréticos (utilizados para tratar las enfermedades cardiovasculares), y los AINE (utilizados para tratar el dolor y la inflamación). Estos fármacos pueden ser co-prescritos de forma segura con litio si las interacciones se controlan y se controlan regularmente los niveles de litio (y modificar la dosis según sea necesario) después de comenzar con la interacción farmacológica o con el cambio de la dosis.

Los **Inhibidores de la ECA**, pueden aumentar los niveles séricos de litio. La magnitud de este efecto es imprevisible y varía de ningún aumento a cuatro veces. El efecto completo puede tardar varias semanas en desarrollarse. Los inhibidores de la ECA también pueden precipitar la insuficiencia renal. Se necesita atención adicional y vigilancia estrecha de los niveles de creatinina sérica y el litio si estos fármacos son prescritos juntos. Se requiere también precaución con los antagonistas de la angiotensina 2.

Los **diuréticos** pueden aumentar los niveles séricos de litio; por lo general es un efecto aparente a los 10 días tras la prescripción de un diurético tipo tiazida; de nuevo, la magnitud de la subida es impredecible y puede variar del 25% al 400%. Los diuréticos de asa son algo más seguros. A los pacientes que toman diuréticos se les puede haber aconsejado restringir su ingesta de sal y esto puede contribuir al riesgo de toxicidad por litio en estos individuos. La adición del tratamiento con diuréticos para el tratamiento con litio en curso puede causar toxicidad por litio grave. Los **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** pueden aumentar los niveles séricos de litio. Tanto el inicio (desde unos pocos días a varios meses) como la magnitud del aumento (10% a más del 400%) son impredecibles para cualquier paciente. El ibuprofeno puede obtenerse sin receta médica y los pacientes deberían ser conscientes de la interacción potencial. La Toxicidad por litio también se ha descrito con los inhibidores de la COX 2. (NICE, 2010)

### 37.3.- Interacciones farmacodinámicas

Los antidepresivos tricíclicos están involucrados en una serie de interacciones farmacodinámicas (Watsky & Salzman, 1991). Son antagonistas de los receptores de histamina, H1, y muestran efectos acumulativos con otros sedantes y alcohol. Los Tricíclicos también poseen propiedades anticolinérgicas que exacerbaban la sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y problemas con la cognición asociados con otros fármacos anticolinérgicos. Causan hipotensión postural por bloquear receptores alfa-1 adrenérgicos, y pueden mostrar efectos aditivos con otros bloqueadores

alfa y con los fármacos hipotensores en general, lo que puede, por ejemplo, aumentar el riesgo de caídas. Todos los ADT son antagonistas de los canales de sodio cardíacos y se asocian con actividad arritmogénica y la prolongación del QRS. Su uso debería evitarse en pacientes que toman fármacos que afectan a la conducción cardíaca (por ejemplo, antiarrítmicos, moxifloxacino) y se requiere precaución con los fármacos que pueden dar lugar a alteraciones de electrolitos (diuréticos, por ejemplo). Los Tricíclicos también disminuyen el umbral convulsivo; se debería tener precaución cuando se prescriban otros fármacos proconvulsivantes y en la epilepsia. Algunos antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina) son serotoninérgicos y pueden tener efectos acumulativos (riesgo de síndrome serotoninérgico) con otros fármacos serotoninérgicos (p.ej. ISRS, selegilina, tramadol, triptanos, hierba de San Juan).

Los ISRS (Mitchell, 1997; Edwards & Anderson, 1999) aumentan la transmisión serotoninérgica y muestran efectos aditivos con otros fármacos serotoninérgicos (p.ej., tramadol, selegilina, triptanes, hierba de S. Juan), aumentando el riesgo de síndrome serotoninérgico. Los ISRS también inhiben la agregación plaquetaria y se asocian con un mayor riesgo de hemorragia. La hemorragia gastrointestinal alta es una preocupación particular en pacientes de edad avanzada que reciben ISRS en combinación con aspirina o antiinflamatorios no esteroideos (Loke et al., 2008). Los ISRS también pueden reducir el umbral convulsivo con lo que puede complicar el tratamiento de la epilepsia y pueden causar osteopenia (que afecta el tratamiento de la osteoporosis). Ellos parecen ser más propensos que otros antidepresivos a causar hiponatremia, especialmente en las personas de edad avanzada: el riesgo puede estar aumentado por otros fármacos que aumentan la pérdida de sodio, como los diuréticos. La duloxetina y venlafaxina tienen un perfil similar. Los Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO, Livingston & Livingston, 1996) están implicados en las interacciones farmacodinámicas potencialmente graves con fármacos simpaticomiméticos, vasotensores, fármacos noradrenérgicos y serotoninérgicos. Pueden aparecer Crisis hipertensivas y el síndrome de la serotonina. La Mirtazapina causa somnolencia y deterioro cognitivo adicional cuando se administra con otros sedantes. No debería utilizarse al mismo tiempo con los IMAO y utilizarse con precaución con otros fármacos serotoninérgicos o noradrenérgicos.

La Reboxetina no se debería administrar al mismo tiempo con los IMAO o los derivados del cornezuelo de centeno. (NICE, 2010)

### 37.4.- Resumen farmacoeconómico

Las evidencias fármaco-económicas identificadas se limitaron a un estudio. La evidencia está en los pacientes con síndrome coronario agudo y no puede ser verdaderamente representativo de todos los pacientes con depresión y problemas crónicos de salud física. Esto limita el uso de los

datos económicos en la toma de conclusiones sólidas acerca de una intervención farmacológica en esta población. Al tomar decisiones de tratamiento con respecto al uso de un antidepresivo muchos factores deberían tenerse en cuenta en la elección; es decir, la historia clínica, medicación actual, perfiles de efectos secundarios y el coste del fármaco. En esta población se hace especial hincapié en el perfil de efectos secundarios e interacciones potenciales del fármaco, ya que muchos usuarios pueden tener ya otros tratamientos para su enfermedad física y esto aumenta las posibilidades de que ocurran tales acontecimientos. Las personas con co-morbilidad tienden a ser usuarios frecuentes de los servicios sanitarios e incurrir en muchos costos en el curso de su tratamiento. Por lo tanto, al elegir un antidepresivo se debería explorar el potencial de producir cualquier evento adverso, ya que esto puede reducir los costes y el que no se produzcan más. (NICE, 2010).

**37.5.- Interacciones farmacológicas (para mayor información ver tabla de interacciones en el anexo 4 y consultar tabla 20)**

**37.5.1.- ¿Qué interacciones claves farmacológicas debería tener en cuenta con los ISRS?**

- La fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y se asocian con una mayor propensión a las interacciones medicamentosas que otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (NICE, 2010).
- **La aspirina y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE)** - Los ISRS inhiben la agregación plaquetaria y aumentan el riesgo de sangrado, especialmente en las personas de edad avanzada o en personas que toman aspirina o un AINE (NICE ,2010).
  - Considerar prescribir un medicamento gastroprotector en las personas de edad avanzada que toman AINE o aspirina.
  - Para obtener más información sobre qué tratamiento gastroprotector prescribir, consulte los temas sobre los AINE (ver anexo nº 4)
- **Warfarina** - ISRS pueden potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina.
- **Los medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, tramadol, triptanos) o fármacos dopaminérgicos (como selegilina)** – en tratamiento concomitante pueden aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico y se aconseja un estrecho seguimiento (BNF 58, 2009).

- El síndrome serotoninérgico se caracteriza por la alteración del estado mental, hiperactividad neuromuscular y la inestabilidad autonómica (PNIS, 2009). La persona puede sufrir de agitación, confusión, delirio y alucinaciones.
- Las alteraciones neuromusculares se producen en alrededor del 50% de las personas e incluyen temblores profundos, temblores, bruxismo, mioclonías e hiperreflexia.
- La inestabilidad autonómica se presenta en alrededor del 50% de las personas. Las características son la taquicardia, fiebre, hipertensión o hipotensión, enrojecimiento. También son frecuentes diarreas y vómitos.
- En los casos graves se pueden desarrollar somnolencia, coma, convulsiones, hipertermia, rabdomiolisis, insuficiencia renal, coagulopatías.

■ **La hierba de San Juan** - la co-administración con un ISRS provoca un mayor riesgo de efectos serotoninérgicos y una mayor incidencia de efectos adversos (CSM, 2000 a). Se debería asesorar a la persona que no debe tomar la hierba de San Juan mientras está tomando un ISRS (BNF 58, 2009).

■ **Antiepilepticos** - Los ISRS antagonizan el efecto anticonvulsivante de los antiepilepticos, pero se cree que tienen un efecto proconvulsivante bajo, el riesgo de provocar una crisis puede estar relacionada con la dosis, y son una buena opción de antidepressivo en personas con epilepsia (BNF 58, 2009; Taylor et al., 2009).

■ **Moclobemida** - No prescribir moclobemida con otros ISRS, y asegurarse de que existe un periodo de lavado adecuado cuando se cambia de otro antidepressivo a moclobemida (o viceversa) (Baxter, 2008). Hay informes de síndrome serotoninérgico.

### **37.5.2.- ¿Qué interacciones farmacológicas claves se deberían tener en cuenta con los ADT?**

■ **Los fármacos sedantes o alcohol** – Los antidepressivos tricíclicos (ADT) son sedantes y la co-administración con otros medicamentos sedantes o alcohol pueden tener un efecto sinérgico.

■ **Los antihistamínicos y antipsicóticos** - Los ADT tienen efectos antimuscarínicos (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento), que pueden ser exacerbados por otros medicamentos que causan efectos antimuscarínicos (como los antihistamínicos y antipsicóticos).

■ **Antiarrítmicos** - existe un mayor riesgo de arritmias ventriculares cuando los ADT se dan con antiarrítmicos.

- **Los medicamentos serotoninérgicos** (por ejemplo, tramadol, triptanos) o **fármacos dopaminérgicos** (como selegilina) – en tratamiento concomitante pueden aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico. Se aconseja un control estrecho.
- **Moclobemida** - No prescribir moclobemida con otros ADT, y asegurarse de que existe un periodo de lavado adecuado cuando se cambia de otro antidepresivo a moclobemida (o viceversa) (Baxter, 2008). Hay informes de síndrome serotoninérgico.
- **Warfarina** - las personas que toman warfarina deberían tener un cuidadoso control de la coagulación cuando se inicia el tratamiento con un ADT o se suspende, los ADT pueden aumentar o reducir el efecto anticoagulante de la warfarina. (BNF 58, 2009; Taylor et al., 2009).

### 37.5.3.- ¿Qué interacciones farmacológicas claves se debería tener en cuenta con la mirtazapina?

- **El alcohol** - mirtazapina tiene un efecto sedante y la co-administración con otros medicamentos sedantes o alcohol puede tener un efecto sinérgico.
- **Moclobemida** No prescribir moclobemida con mirtazapina, y asegurarse de que existe un período de lavado adecuados cuando se cambia de la mirtazapina a moclobemida (o viceversa) (Baxter, 2008). Hay informes de síndrome serotoninérgico.
- **Warfarina** - hay pruebas limitadas de que la mirtazapina puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina (Baxter, 2008; BNF 58, 2009).

### 37.5.4.- ¿Qué interacciones medicamentosas claves con reboxetina debería tener en cuenta?

- **Los antibióticos macrólidos** (por ejemplo, eritromicina o claritromicina), **antifúngicos imidazólicos** (ketoconazol por ejemplo, fluconazol) y **fluvoxamina** - pueden reducir el metabolismo de la reboxetina, aumentando el riesgo de efectos adversos (ABPI Medicines Compendium, 2009f).
- **Moclobemida** - No prescribir moclobemida con reboxetina, y asegurarse de que existe un período de lavado adecuados cuando se cambia de reboxetina a moclobemida (o viceversa)(Baxter, 2008). Hay informes de síndrome serotoninérgico.

### **37.5.5.- ¿Qué interacciones medicamentosas claves con moclobemida debería tener en cuenta?**

- **Alimentos** – Los laboratorios farmaceúticos que fabrican la moclobemida asesoran a las personas que eviten tomar grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (como queso curado, extractos de levadura y los productos fermentados de soja). La tiramina (150 mg) aumenta la tensión arterial sistólica en 30 mmHg cuando se administra con moclobemida. Esta cantidad de tiramina se encuentra en 200 g de queso stilton y 300 g de queso gorgonzola. Se trata de cantidades excesivas de queso para comer en pocos minutos y la mayoría de las personas no necesitan seguir las restricciones dietéticas especiales (Baxter, 2008). Moclobemida causa menos potenciación de la tiramina que la causada por los inhibidores irreversibles monoaminoxidasa (IMAO) como fenelzina (BNF 58, 2009).
- **Los medicamentos dopaminérgicos** (por ejemplo, levodopa o selegilina) - tienen un mayor riesgo de efectos adversos cuando se administran con moclobemida agentes dopaminérgicos (BNF 58, 2009).
- **Otros antidepresivos** - No prescribir moclobemida con otros antidepresivos, y asegurarse de que existe un periodo de lavado adecuado cuando se cambia de otro antidepresivo a moclobemida (o viceversa) (Baxter, 2008). Hay informes de síndrome serotoninérgico.
- Productos para la tos y los resfriados de venta libre; contienen dextrometorfano, efedrina y pseudoefedrina

#### **◦dextrometorfano**

- dextrometorfano combinado con moclobemida puede causar excitación o depresión en el sistema nervioso central (SNC) (*ABPI Medicines Compendium*, 2009c).
- **La efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina** y la combinación de efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina o con moclobemida puede causar tensión arterial elevada. El aumento de la tensión arterial no puede ser tan grande como los observados con IMAO irreversible.
- Se aconseja a los pacientes consultar con su farmacéutico antes de comprar productos de venta libre para la tos y los resfriados, ya que estos suelen contener dextrometorfano o simpaticomiméticos (como la efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina o).

### **37.5.6.- ¿Qué interacciones medicamentosas claves con venlafaxina debería tener en cuenta?**

■ **La aspirina y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE)** – Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) inhiben la agregación plaquetaria y aumentan el riesgo de sangrado, especialmente en personas de edad avanzada o aquellas que toman aspirina o un AINE (NICE, 2010). La venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de serotonina noradrenalina (IRSN) y se cree que tiene el mismo perfil que los ISRS.

- Considerar prescribir un medicamento gastroprotector en las personas de edad avanzada que toman AINE o aspirina.
- Para obtener más información sobre qué tratamiento gastroprotector prescribir, consultar el Anexo N°4 sobre interacciones farmacológicas

■ **Warfarina** - venlafaxina puede aumentar el efecto anticoagulante de la warfarina (*ABPI Medicines Compendium*, 2010).

■ **Moclobemida** - no dar moclobemida con venlafaxina, y asegurarse de que existe un período de lavado adecuado cuando se cambia de venlafaxina a moclobemida (o viceversa) (Baxter, 2008). Hay informes de síndrome serotoninérgico.

### **37.5.7.- ¿Qué interacciones medicamentosas claves con duloxetina debería tener en cuenta?**

■ **El tramadol u otros antidepresivos** (incluyendo la hierba de San Juan) - evitar el uso concomitante, ya que puede conducir a síndrome serotoninérgico. (Baxter, 2008).

■ **Ciprofluoxacino** - evitar el uso concomitante debido a que el metabolismo de la duloxetina es inhibido por el ciprofluoxacino.

■ **La aspirina y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE)** - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) inhiben la agregación plaquetaria y aumentan el riesgo de sangrado, especialmente en personas de edad avanzada o aquellas que toman aspirina o un AINE (NICE, 2010). La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y se cree que tienen el mismo perfil que los ISRS.

- Considerar prescribir un medicamento gastroprotector en las personas de edad avanzada que toman AINE o aspirina.

◦ Para obtener más información sobre qué tratamiento gastroprotector prescribir, consultar el Anexo Nº 4 sobre interacciones farmacológicas

■ **Warfarina** - duloxetina puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina (*ABPI Medicines Compendium*, 2009e).

## 37.6.- Recomendaciones

**37.1.** Cuando prescriba un antidepresivo, tenga en cuenta las interacciones medicamentosas y:

- Solicite el asesoramiento de especialistas si hay incertidumbre
- Si es necesario, derive al paciente a servicios especializados de salud mental para la continuación de la prescripción. (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**37.2. PRESCRIBA** un ISRS en forma genérica, salvo que existan interacciones con otros medicamentos, considere el uso de citalopram o sertralina, ya que tienen menos propensión a las interacciones. (**RECOMENDACIÓN FUERTE**)

**37.3.** Al prescribir antidepresivos, tenga en cuenta que:

- No se aconseja prescribir la dosulepina. (Advertencia. La utilización de este fármaco es mínima en el ámbito de la Atención Primaria en nuestro país.)
- Los inhibidores irreversibles de monoamino oxidasa (IMAO, por ejemplo, fenelzina), los antidepresivos combinados y la combinación de litio y antidepresivos normalmente sólo tendría que ser prescritos por el especialista en salud mental (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**37.4.** No ofrezca normalmente ISRS a los pacientes que tomaban antiinflamatorios no esteroideos (AINE), debido al riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal. Considere la posibilidad de ofrecer un antidepresivo con una menor propensión a ello y con diferentes interacciones, como mianserina, mirtazapina, moclobemida, reboxetina o trazodona.\* (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**37.5.** Si no hay una alternativa antidepresiva adecuada, los ISRS se pueden prescribir al mismo tiempo que los AINE, si también se ofrecen fármacos gastroprotectores (por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones) (**RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

**37.6.** No ofrezca ,habitualmente, los ISRS a pacientes que toman warfarina o heparina, debido a su efecto anti-plaquetario. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**37.7.** Utilice con precaución los ISRS en pacientes que toman aspirina. Cuando la aspirina se usa como agente único, considere alternativas que pueden ser más seguras, tales como la trazodona, mianserina o reboxetina.\* **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**37.8.** Si no hay una alternativa antidepresiva adecuada, los ISRS se pueden prescribir al mismo tiempo que la aspirina si se ofrece medicación gastroprotectora (por ej. inhibidores de la bomba de protones) **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**37.9.** Considere ofrecer mirtazapina a pacientes tratados con heparina, aspirina o warfarina (pero tenga en cuenta que cuando se toma con la warfarina, la relación normalizada internacional [INR] puede aumentar ligeramente).\* **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**37.10.** No ofrezca ISRS a los pacientes que recibieron fármacos “triptanos” para la migraña. Ofrezca una alternativa más segura como la mirtazapina, trazodona, mianserina o reboxetina.\* **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**37.11.** No ofrezca normalmente los ISRS, al mismo tiempo que la inhibidores de la mono-amino-oxidasa B (MAO-B), tales como la selegilina y la rasagilina. Ofrezca una alternativa más segura como la mirtazapina, trazodona, mianserina o reboxetina.\* **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**37.12.** No ofrezca normalmente fluvoxamina a los pacientes que tomaban teofilina, clozapina, metadona o tizamidine. Ofrezca una alternativa más segura como sertralina o citalopram.\* **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**37.13.** Ofrezca sertralina como antidepresivo de elección para los pacientes que toman flecainida o propafenona, aunque mirtazapina y moclobemida también pueden ser utilizados.\* **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**37.14.** No ofrezca fluoxetina o paroxetina a pacientes tratados con atomoxetina. Ofrezca un ISRS distinto. **(RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

\*Nota: el GDG considera una buena práctica valorar el riesgo-beneficio de complicaciones, toxicidad y efectos secundarios de las alternativas disponibles y de las características individuales del paciente que presente estos riesgos y adaptar la decisión final en función de esta valoración.

# **ANEXO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEGÚN EL DSM-IV-TR Y LA CIE-10.**

## **DSM-IV-TR**

### **Criterios Diagnósticos Episodio Depresivo Mayor según DSM-IV-TR**

- A. Presencia de cinco (o mas) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer :
- Nota:** No se incluyen los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o a las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.
- (1) estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día, según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto).
  - (2) disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
  - (3) pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o perdida o aumento del apetito casi cada día.
  - (4) insomnio o hipersomnia casi cada día.
  - (5) agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día. (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)
  - (6) fatiga o pérdida de energía casi cada día.
  - (7) sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
  - (8) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
- A. pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.
- B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto
- C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga ,un medicamento),o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).

- E. Los síntomas no se explican mejor por en presencia de un duelo, (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad , ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.
- 

## **Criterios para las especificaciones de gravedad/ psicosis/ remisión para el episodio depresivo mayor actual (o más reciente) del DSM-IV-TR**

Nota: Codificar el cuarto dígito. Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos y grave con síntomas psicóticos pueden aplicarse sólo si actualmente se cumplen los criterios de episodio depresivo mayor. En remisión parcial y en remisión total pueden ser aplicables al episodio depresivo mayor más reciente del trastorno depresivo mayor, y a un episodio depresivo mayor del trastorno bipolar I o II, sólo en el caso de que se trate del episodio afectivo más reciente.

**Leve:** Pocos o ningún síntoma además de los necesarios para realizar el diagnóstico y síntomas que provocan sólo una ligera incapacidad laboral o en las actividades sociales habituales o en las relaciones con los demás.

**Moderado:** Síntomas de incapacidad funcional entre "leves" y "graves".

**Grave sin síntomas psicóticos:** Varios síntomas además de los necesarios para realizar el diagnóstico y síntomas que interfieren notablemente las actividades laborales o sociales habituales, o las relaciones con los demás.

**Grave con síntomas psicóticos:** Ideas delirantes o alucinaciones. Si es posible, especificar si los síntomas psicóticos son congruentes o no congruentes con el estado de ánimo:

- **Síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo:** Ideas delirantes y alucinaciones cuyo contenido es enteramente consistente con los temas depresivos típicos de inutilidad, culpa, enfermedad, nihilismo, o de ser merecedor de un castigo.
- **Síntomas psicóticos no congruentes con el estado de ánimo:** Ideas delirantes y alucinaciones cuyo contenido no consiste en los temas depresivos típicos de inutilidad, culpa, enfermedad, nihilismo o de ser merecedor de castigo. Se incluyen síntomas como las ideas delirantes de persecución (sin relación directa con los temas depresivos), inserción del pensamiento, difusión del pensamiento e ideas delirantes de control.

**En remisión parcial:** Hay algunos síntomas de un episodio depresivo mayor, pero ya no se cumplen totalmente los criterios, o después del episodio depresivo mayor hay un período sin síntomas

significativos del episodio depresivo mayor con una duración menor de 2 meses. (Si el episodio depresivo mayor se ha superpuesto a un trastorno distímico, sólo se establece el diagnóstico de trastorno distímico una vez han dejado de cumplirse los criterios completos para el episodio depresivo mayor.)

**En remisión total:** Durante los últimos 2 meses no ha habido signos o síntomas significativos de la alteración.

**No especificado.**

---

## Criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor, episodio único, del DSM-IV-TR

- A. Presencia de un único episodio depresivo mayor.
- B. El episodio depresivo mayor no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo, y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante, o un trastorno psicótico no especificado.
- C. Nunca se ha producido un episodio maníaco, un episodio mixto, o un episodio hipomaníaco.

**Nota:** Esta exclusión no es aplicable si todos los episodios similares a la manía, a los episodios mixtos o la hipomanía son inducidos por sustancias o tratamientos, o si se deben a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.

Si se cumplen todos los criterios de un episodio depresivo mayor, *especificar* su estado clínico actual y/o sus síntomas:

- **Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos/grave con síntomas psicóticos**
- **Crónico**
- **Con síntomas catatónicos**
- **Con síntomas melancólicos**
- **Con síntomas atípicos**
- **De inicio en el periodo posparto**

Si no se cumplen todos los criterios de un episodio depresivo mayor, *especificar* el estado clínico actual del trastorno depresivo mayor o los síntomas del episodio más reciente:

- **En remisión parcial, en remisión total**
- **Crónico**
- **Con síntomas catatónicos**
- **Con síntomas melancólicos**
- **Con síntomas atípicos**
- **De inicio en el periodo posparto**

## Criterios Diagnósticos de trastorno depresivo mayor recidivante del DSM-IV-TR

- A. Presencia de dos o más episodios depresivos mayores.

**Nota:** Para ser considerados episodios separados, tiene que haber un intervalo de al menos 2 meses seguidos en los que no se cumplen los criterios trama un episodio depresivo mayor.

- B. Los episodios depresivos mayores no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo, y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante, o un trastorno psicótico no especificado.
- C. Nunca se ha producido un episodio maníaco, un episodio mixto, o un episodio hipomaníaco.

**Nota:** Esta exclusión no es aplicable si todos los episodios similares a la manía, a los episodios mixtos o la hipomanía son inducidos por sustancias o tratamientos, o si se deben a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.

Si se cumplen todos los criterios de un episodio depresivo mayor, *especificar* su estado clínico actual y/o sus síntomas:

- **Leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos/grave con síntomas psicóticos**
- **Crónico**
- **Con síntomas catatónicos**
- **Con síntomas melancólicos**
- **Con síntomas atípicos**
- **De inicio en el periodo posparto**

Si no se cumplen todos los criterios de un episodio depresivo mayor, *especificar* el estado clínico actual del trastorno depresivo mayor o los síntomas del episodio más reciente:

- **En remisión parcial, en remisión total**
- **Crónico**
- **Con síntomas catatónicos**
- **Con síntomas melancólicos**
- **Con síntomas atípicos**
- **De inicio en el periodo posparto**

*Especificación:*

- **Especificaciones de curso (con y sin recuperación interepisódica)**
- **Con patrón estacional**

## Criterios para el diagnóstico de F34.1 Trastorno distímico (300.4)

- A. Estado de ánimo crónicamente depresivo la mayor parte del día de la mayoría de los días, manifestado por el sujeto u observado por los demás, durante al menos 2 años. **Nota:** En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable y la duración debe ser de al menos 1 año.
- B. Presencia, mientras está deprimido, de dos (o más) de los siguientes síntomas:
  - (1) pérdida o aumento de apetito
  - (2) insomnio o hipersomnia
  - (3) falta de energía o fatiga
  - (4) baja autoestima
  - (5) dificultades para concentrarse o para tomar decisiones
  - (6) sentimientos de desesperanza
- C. Durante el período de 2 años (1 año en niños y adolescentes) de la alteración, el sujeto no ha estado sin síntomas de los Criterios A y B durante más de 2 meses seguidos.
- D. No ha habido ningún episodio depresivo mayor durante los primeros 2 años de la alteración (1 año para niños y adolescentes); por ejemplo, la alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno depresivo mayor crónico o un trastorno depresivo mayor, en remisión parcial.  
**Nota:** Antes de la aparición del episodio distímico pudo haber un episodio depresivo mayor previo que ha remitido totalmente (ningún signo o síntoma significativos durante 2 meses). Además, tras los primeros 2 años (1 año en niños y adolescentes) de trastorno distímico, puede haber episodios de trastorno depresivo mayor superpuestos, en cuyo caso cabe realizar ambos diagnósticos si se cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor.
- E. Nunca ha habido un episodio maníaco, un episodio mixto o un episodio hipomaníaco y nunca se han cumplido los criterios para el trastorno ciclotímico.
- F. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un trastorno psicótico crónico, como son la esquizofrenia o el trastorno delirante.
- G. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).
- H. Los síntomas causan un malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

*Especificar si:*

**Inicio temprano:** si el inicio es antes de los 21 años

**Inicio tardío:** si el inicio se produce a los 21 años o con posterioridad

*Especificar (para los últimos 2 años del trastorno distímico):*

**Con síntomas atípicos**

## Criterios de investigación para el trastorno depresivo menor

A Alteración del estado de ánimo, definida de la siguiente forma:

- (1) un mínimo de dos (y un máximo de cuatro) de los siguientes síntomas presentes durante un mismo período de 2 semanas y que han producido un cambio respecto al nivel previo de actividad. Al menos uno de los síntomas debe ser de (a) o (b):
- (a) estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi cada día, como lo describe el propio individuo (p. ej., se siente triste o vacío) o como lo describen los demás (p. ej., siempre parece estar llorando) **Nota:** En los niños o adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable
  - (b) acusada disminución del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día y casi todos los días (tal como lo indica el propio individuo o quienes le rodean)
  - (c) pérdida de peso significativa en ausencia de un régimen de adelgazamiento o ganancia de peso (p. ej., una variación en 1 mes de más del 5 % del peso corporal), o aumento o disminución del apetito casi cada día. **Nota:** En los niños hay que considerar la falta de ganancia de peso que se esperaba de acuerdo con su crecimiento
  - (d) insomnio o hipersomnia casi cada día
  - (e) agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (objetivables por otros y no una mera sensación subjetiva de intranquilidad o enlentecimiento por parte del individuo)
  - (f) fatiga o falta de energía casi cada día
  - (g) sentimientos excesivos o inapropiados de inutilidad o de culpa (que pueden revestir carácter delirante) casi cada día (no una mera sensación de autodesaprobación o de culpa por estar enfermo)
  - (h) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión casi cada día (tanto si la refiere el propio individuo como si la describen los demás)
  - (i) ideas recurrentes de muerte (no el simple miedo a morir), ideas recurrentes de suicidio sin un plan específico o bien intento de suicidio o plan específico para llevarlo a cabo
- (2) los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo
- (3) los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., droga, fármaco) o de una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo)
- (4) los síntomas no se explican mejor por la existencia de un sentimiento de duelo (p. ej., reacción normal ante la muerte de un ser querido)

- B Nunca ha habido un episodio depresivo mayor y no se cumplen los criterios diagnósticos para el trastorno distímico.
- C Nunca ha habido un episodio maníaco , un episodio mixto ,m o un episodio hipomaníaco y no se cumplen los criterios diagnósticos para el trastorno ciclotímico. **Nota:** No debe excluirse el diagnóstico de trastorno depresivo menor si todos los episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos están producidos por sustancias o tratamientos.
- D Las alteraciones del estado de ánimo no aparecen exclusivamente durante una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno esquizoafectivo, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Fuente: American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson 2003.

## CIE-10

### F 32 Episodio Depresivo

En los episodios depresivos típicos, ya sean leves, moderados o graves, el paciente sufre un estado de ánimo bajo, reducción de la energía y disminución de la actividad. La capacidad para disfrutar, interesarse y concentrarse está reducida,

y es frecuente un cansancio importante incluso tras un esfuerzo mínimo .El sueño suele estar alterado y el apetito disminuido. La autoestima y la confianza en uno mismo casi siempre están reducidas e incluso en las formas leves, a menudo están presente ideas de culpa o inutilidad. El estado de ánimo bajo varía poco de un día a otro, no responde a las circunstancia externas y puede acompañarse de los denominados síntomas "somáticos". como son: pérdida de interés y de la capacidad de disfrutar, despertar precoz varias horas antes de la hora habitual, empeoramiento matutino del humor depresivo, enlentecimiento psicomotor importante, agitación, pérdida de apetito, pérdida de peso y disminución de la libido. En función del número y severidad de los síntomas, un episodio depresivo puede especificarse como leve, moderado o grave.

*Incluye:* Episodios aislados de:

- Reacción depresiva .
- Depresión psicógena .
- Depresión reactiva.

*Excluye:* Trastorno de adaptación (F-43.2).

Trastorno depresivo recurrente ( F33.-) .

Cuando se asocia a trastorno de la conducta en F9I.- (F92.0).

G1. El episodio depresivo debe durar al menos *dos semanas*.

G2. Ausencia de síntomas hipomaníacos o maníacos suficientes como para haber satisfecho los criterios diagnósticos de episodio hipomaníaco o maníaco (F30) en cualquier momento de la vida del individuo.

G3. *Criterio de exclusión más frecuentemente usado:* El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas (F10-F19) o a ningún trastorno mental orgánico (en el sentido de F00-F09).

Algunos síntomas depresivos son ampliamente considerados por su especial significado clínico y que aquí se denominan «somáticos» (términos tales como biológicos, vitales, melancólicos o endogenomorfos son usados para este síndrome en otras clasificaciones).

Un quinto dígito (como se indica en F31.3; F32.0 y F32.1; F33.0 y F33.1) puede ser utilizado para especificar la presencia o no del síndrome somático. Para codificar el síndrome somático, deben estar presentes cuatro de los siguientes síntomas:

- 1) Marcada pérdida de interés o de la capacidad de disfrutar de las actividades que anteriormente eran placenteras.
- 2) Pérdida de reactividad emocional a acontecimientos y circunstancias ambientales que habitualmente producen respuesta emocional.
- 3) Despertarse por la mañana dos o más horas antes de lo habitual.
- 4) Empeoramiento matutino del humor depresivo.
- 5) Presencia objetiva de inhibición psicomotriz claras (observadas o referidas por terceras personas).
- 6) Pérdida marcada del apetito.
- 7) Pérdida de peso (del orden del 5 % o más del peso corporal en el último mes).
- 8) Pérdida marcada de la libido.

En las descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico de la clasificación CIE-10 de los trastornos mentales y del comportamiento, la presencia o ausencia de síndrome somático no se especifica para el episodio depresivo grave de tal modo que se supone en la mayoría de los casos. Sin embargo, con fines de investigación, es aconsejable la codificación de la presencia o ausencia del síntoma somático en el episodio depresivo grave.

---

### **F32.0 Episodio depresivo leve**

- A. Se satisfacen los criterios generales de F32, episodio depresivo.
- B. Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas:

- 1) 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.
  - 2) Marcada pérdida de los intereses o de la capacidad de disfrutar de actividades que anteriormente eran placenteras.
  - 3) Falta de vitalidad o aumento de la fatigabilidad.
- C. Por lo menos cuatro de los siguientes síntomas adicionales:
- 4) Pérdida de confianza y estimación de sí mismo y sentimientos de inferioridad.
  - 5) Reproches hacia sí mismo desproporcionados y sentimientos de culpa excesiva e inadecuada.
  - 6) Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio o cualquier conducta suicida.
  - 7) Quejas o disminución de la capacidad de concentrarse y de pensar, acompañadas de falta de decisión y vacilaciones.
  - 8) Cambios de actividad psicomotriz, con agitación o inhibición.
  - 9) Alteraciones del sueño de cualquier tipo.
  - 10) Cambios del apetito (disminución o aumento) con la correspondiente modificación del peso.

Debe usarse un quinto dígito para especificar la presencia de un «síndrome somático».

F32.00 sin síntomas somáticos

F32.01 con síntomas somáticos

---

#### **F32.1 Episodio depresivo moderado**

- A. Se satisfacen los criterios generales de F32, episodio depresivo.
  - B. Presencia de al menos dos de los tres síntomas del criterio B de F32.
  - C. Síntomas adicionales del criterio C de F32.0 hasta completar en total al menos seis.
- Debe usarse un quinto dígito para especificar la presencia de un «síndrome somático».

F32.10 sin síntomas somáticos

F32.11 con síntomas somáticos

---

## **F32.2 Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos**

*Nota:* Si están presentes síntomas importantes como la agitación o inhibición psicomotriz el enfermo puede estar poco dispuesto a ser incapaz de describir los síntomas con detalle. En estos casos está justificada una evaluación global de la gravedad del episodio.

- A. Se satisfacen los criterios generales de F32, episodio depresivo.
  - B. Presencia de los tres síntomas del criterio B de F32.0.
  - C. Síntomas adicionales del criterio C de F32.0 hasta completar en total al menos ocho.
  - D. Ausencia de alucinaciones, ideas delirantes o estupor depresivo.
- 

## **F32.3 Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos**

- A. Se satisfacen los criterios generales de F32, episodio depresivo.
- B. Se satisfacen todos los criterios diagnósticos del episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos (F32.2) con la excepción del criterio D.
- C. No se satisfacen los criterios de esquizofrenia (F20.0-F20.3) ni de trastorno esquizoaafectivo de tipo depresivo, grave o moderado (F25.10 y F25.11).
- D. Están presentes 1) ó 2) los siguientes:
  - 1) Alucinaciones o ideas delirante que no satisfacen los criterios de ninguno de los grupo de síntomas A1 b), c) o d) o A2 e) de F20, esquizofrenia.
  - 2) Estupor depresivo.

Se debe utilizar un quinto dígito para especificar si los síntomas psicóticos son congruentes o no congruentes con el estado de ánimo:

F32.30 .con síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo (por ejemplo, ideas delirantes de culpa, de nihilismo, hipocondríacas, de ruina o de catástrofe inminente; alucinaciones auditivas despectivas o condenatorias)

F32.31 con síntomas psicóticos no congruentes con el estado de ánimo (por ejemplo, ideas delirantes de persecución o de autoreferencia y alucinaciones sin contenido afectivo)

---

## **F32.8 Otros trastornos depresivos**

Se deben incluir aquí los episodios que no reúnan las características de los episodios depresivos señalados en F32.0-F32.3, pero que por la impresión diagnóstica de conjunto indican que son de naturaleza depresiva. Por ejemplo, mezcla fluctuantes de síntomas depresivos (especialmente de la variedad somática) con otros síntomas como tensión, preocupación, malestar, o mezclas de sín-

tomas depresivos somáticos con dolor persistente o cansancio no debido a causas orgánicas (como los que se observan en los servicios de interconsulta de los hospitales generales).

---

## **F33 Trastorno depresivo recurrente**

G1. Ha habido en el pasado al menos un episodio depresivo, ya sea leve (F32.0), moderado (F32.1) o grave (F32.2 y 3), con una duración mínima de dos semanas y separado de otros posibles episodios por un período de seis meses libres de alteraciones significativas del estado de ánimo.

G2. No ha habido en el pasado ningún episodio que satisficiera los criterios de episodio hipomaníaco o maníaco (F30.-).

G3. *Criterio de exclusión más frecuentemente usado:* el episodio no puede ser atribuido a abuso de sustancias psicoactivas (F1) o algún trastorno mental orgánico en el sentido de FO.

Se recomienda especificar el tipo predominante de los episodios previos (leve, moderado, grave, dudoso).

---

### **F33.0 Trastorno depresivo recurrente, episodio actual leve**

- A. Se satisfacen los criterios generales de trastorno depresivo recurrente (F33).
- B. El episodio actual satisface los criterios de episodio depresivo leve (F32.0).

Puede utilizarse un quinto dígito para especificar la presencia de síntomas somáticos en el episodio actual:

F33.00 sin síntomas somáticos

F33.01 con síntomas somáticos

---

### **F33.1 Trastorno depresivo recurrente, episodio actual moderado**

- A. Se satisfacen los criterios generales de trastorno depresivo recurrente (F33).
- B. El episodio actual satisface los criterios de episodio depresivo moderado (F32.1).

Puede utilizarse un quinto dígito para especificar la presencia de síntomas somáticos en el episodio actual:

F33.10 sin síntomas somáticos

F33.11 con síntomas somáticos

---

### **F33.2 Trastorno depresivo recurrente, episodio actual grave sin síntomas psicóticos**

- A. Se satisfacen los criterios generales de trastorno depresivo recurrente (F33).
  - B. El episodio actual satisface los criterios de episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos (F32.2).
- 

### **F33.3 Trastorno depresivo recurrente, episodio actual grave con síntomas psicóticos**

- A. Se satisfacen los criterios generales de trastorno depresivo recurrente (F33).
- B. El episodio actual satisface los criterios de episodio depresivo grave con síntomas psicóticos (F32.3).

Puede utilizarse un quinto dígito para especificar si los síntomas psicóticos son congruentes o no congruentes con el estado de ánimo:

F33.30 con síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo

F33.31 con síntomas psicóticos no congruentes con el estado de ánimo

---

### **F33.4 Trastorno depresivo recurrente actualmente en remisión**

- A. En el pasado se satisficieron los criterios generales para trastorno depresivo recurrente (F33).
- B. El estado actual no satisface los criterios para un episodio depresivo (F32-) de cualquier gravedad, o para cualquier otro trastorno de F30-F39.

Comentario:

La prescripción de un tratamiento para reducir el riesgo de recaídas no es óbice para este diagnóstico.

---

## **F34 Trastornos del humor (afectivos) persistentes**

### **F34.1 Distimia**

- A. Presencia de un período de *al menos dos años* de estado de ánimo deprimido de forma continua o constantemente recurrente. Los períodos intermedios de ánimo normal raramente duran más de unas pocas semanas y no existen episodios de hipomanía.
- B. Ninguno, -o casi ninguno-de los episodios de depresión durante este período de al menos dos años tiene la gravedad o duración suficientes como para satisfacer los criterios de trastorno depresivo recurrente leve (F33.0).

C. Por lo menos en algunos de los períodos de depresión deben hallarse presentes tres o más de los síntomas siguientes:

- 1) Una disminución de la vitalidad o de la actividad.
- 2) Insomnio.
- 3) Pérdida de confianza en sí mismo o sentimientos de inferioridad.
- 4) Dificultad para concentrarse.
- 5) Llanto fácil.
- 6) Pérdida de interés o satisfacción por actividades sexuales u otras placenteras.
- 7) Sentimientos de desesperanza o desesperación.
- 8) Sentimientos de incapacidad para enfrentarse con las responsabilidades habituales de la vida diaria.
- 9) Pesimismo sobre el futuro o cavilaciones sobre el pasado.
- 10) Aislamiento social.
- 11) Menor locuacidad de lo habitual en el sujeto.

*Nota:* Si es necesario, puede especificarse si el trastorno es de comienzo precoz (en la adolescencia tardía o en la segunda década) o tardío (generalmente en la tercera o quinta década tras un episodio de trastorno del humor) (afectivo).

Fuente: OMS. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios Diagnósticos de Investigación Madrid: Meditor 1994.

---

## Criterios diagnósticos DSM-IV y CIE-10 (extraída de Malhi, GS et al., 2009).

CRITERIOS DSM-IV			SÍNTOMAS	CRITERIOS CIE-10		
Leve	Moderado	Grave		Leve	Moderada	Grave
≥1	≥1	≥1	<p><b>Nucleares:</b></p> <p><u>Estado de ánimo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ánimo deprimido</li> <li>- Disminución del interés o placer</li> </ul> <p><u>Reducción de la Energía o fatiga intensa</u></p>	≥2	≥2	≥2
			<p><b>Adicionales: Comportamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sueño (insomnio o hiper-somnia)</li> <li>- Apetito/Peso (aumento o disminución)</li> <li>- Actividad psicomotriz (enlentecimiento o agitación)</li> </ul> <p><u>Cognición</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de la concentración/atención</li> <li>- Sentimiento de culpa o inutilidad</li> <li>- Ideas de muerte/autolesionarse/ suicidio</li> <li>- Reducción de la autoestima y autoconfianza<sup>1</sup></li> </ul>	2	3	≥ 4
≥5	≥5	≥5	<b>Total Síntomas</b>	4	5	≥6
Escasa reper-	Moderada re-	Severa interfe-	<b>D e t e r i o r o l'Intensidad de</b>	No intensos	Algunos de	Algunos de
cusión funcio-	percusión fun-	rencia funcional	<b>Funcional los síntomas</b>		moderada	intensidad grave
nal	cional					

## ANEXO 2.- Cuestionario PHQ-9

Breve Cuestionario Sobre La Salud Del Paciente  
(Spanish language version PHQ-9)

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo:  Mujer  Hombre Fecha De Hoy \_\_\_\_\_

1. Durante las últimas 2 semanas, ¿con qué frecuencia le han molestado los siguientes problemas?

	Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
a. Tener poco interés o placer en hacer las cosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Sentirse desanimado/a, deprimido/a, o sin esperanza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Con problemas en dormirse o en mantenerse dormido/a, o en dormir demasiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Sentirse cansado/a o tener poca energía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Tener poco apetito o comer en exceso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Sentir falta de amor propio—o que sea un fracaso o que decepcionara a sí mismo/a o a su familia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Tener dificultad para concentrarse en cosas tales como leer el periódico o mirar la televisión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Se mueve o habla tan lentamente que otra gente se podría dar cuenta—o de lo contrario, está tan agitado/a o inquieto/a que se mueve mucho más de lo acostumbrado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Se le han ocurrido pensamientos de que sería mejor estar muerto/a o de que se haría daño de alguna manera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fuente: (ISCI,2010).

• **Puntuación para determinar la gravedad** (diagnóstico provisional)

(The Mc Arthur initiative on Depression and Primary Care, 2008)

- 10-14 Depresión leve
- 15-19 Depresión moderada
- $\geq 20$  Depresión grave

• **Puntuación para determinar la respuesta al tratamiento.** (NZG, 2008)

- Respuesta parcial: una reducción en la gravedad de los síntomas de al menos del 25%.
- Respuesta de mejoría: una reducción clínicamente relevante en la gravedad de los síntomas de más del 50%.
- Remisión: un estado donde solo permanecen mínimos signos de enfermedad, o una puntuación del PHQ-9 de 4 o menos.

## **ANEXO 3. DEL ÁREA 21.**

### ***Revisión de los ISRS, aparte de escitalopram***

La revisión de Geddes y colaboradores (2002) incluyó 126 estudios de los cuales 72 no cumplían los criterios de inclusión establecidos por el GDG.

Desde la revisión original (NICE 2004) que comparaba solamente los ISRS con los antidepresivos tricíclicos, identificaron 59 estudios adicionales de otras evaluaciones realizadas, entre ellos dos identificados a partir de búsquedas manuales en listas de referencias. Treinta y tres de ellos fueron incluidos y excluyeron 26. Así, 107 ensayos fueron incluidos en esta revisión, proporcionando datos de hasta 11.442 participantes. Un total de 97 ensayos fueron excluidos.

Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1983 y 2003 y eran de entre cuatro y 24 semanas de duración (media = 6,5 semanas). Veinticuatro estudios eran de pacientes hospitalizados, 51 de pacientes ambulatorios y seis en atención primaria. En los 26 restantes, no estaba claro el origen de los participantes, o eran de origen mixto. En 11, más del 80% de los participantes del estudio eran mayores de 65 años y más (aunque sólo ocho de ellos informaron resultados de eficacia extraíbles). En dos estudios los participantes tenía depresión con características adicionales atípicas.

Además de los criterios estándar de diagnóstico, la mayoría de los estudios requerían una puntuación mínima en la línea de base con HRSD de entre 10 y 22 sobre la versión de 17 ítems (61 estudios) o entre 18 y 22 sobre la versión de 21 ítems (28 estudios). Los diez estudios que informaron resultados MADRS requerían las puntuaciones de referencia mínimas de entre 18 y 30.

Dispusieron de datos para comparar los ISRS (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina), con amineptino, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina/dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, maprotilina, mianserina, trazodona, fenelzina, moclobemida, mirtazapina, venlafaxina y reboxetina.

La revisión sistemática original en la que se baso esta revisión y los datos que fueron puestos a disposición del GDG incluyó sólo una medida de resultado, las puntuaciones medias de punto final, y no incluyeron datos de tolerabilidad. Los datos de tolerabilidad, pero no los resultados de eficacia adicional, fueron extraídos por el equipo de NCCMH (National Collaborating Centre for Mental Health). (NICE 2010).

### **La evidencia de los ISRS excepto escitalopram**

No hay diferencias clínicamente importantes entre los ISRS y otros antidepresivos, de manera conjunta como un grupo o separado por clase de fármacos:

Existe evidencia que sugiere que hay una diferencia estadísticamente significativa a favor de otros antidepresivos sobre los ISRS en la reducción de los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS, pero el tamaño de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica (N = 8255, n = 8.668; DME = 0,08; 95% CI, 0,03 a 0,12).

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante en la reducción de los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS entre:

- los ISRS y ADT (N = 49, n = 4.073; DME = 0,05, IC 95%, -0,01 a 0,12)
- los ISRS y los IMAO (N = 7, n = 469; DME = 0,03, IC 95%, -0,15 a 0,22).

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de los antidepresivos de tercera generación frente a los ISRS en la reducción de los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS, pero el tamaño de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica (N = 17, n = 3665; DME = 0,13; 95% CI, 0,06 a 0,19). (NICE 2010).

### ***Efectos del ámbito en la eficacia del tratamiento***

En pacientes ambulatorios no hay diferencia entre la eficacia de los ISRS y otros antidepresivos:

Hay evidencia que sugiere que hay una diferencia estadísticamente significativa a favor de otros antidepresivos sobre los ISRS en la reducción de los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS en pacientes ambulatorios, pero la magnitud de esta diferencia es probable que no sea de importancia clínica (N = 38, n = 4666; DME = 0,06, IC 95%, de 0 a 0,12).

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante en la reducción de los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS en los pacientes ambulatorios entre los ISRS y ADT (N = 24, n = 2304; DME = 0,02, IC 95%, -0,07 a 0,1).

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de "los antidepresivos de tercera generación " sobre los ISRS en la reducción de los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS en los pacientes ambulatorios, pero el tamaño de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica (N = 9, n = 2096; DME = 0,13, IC 95%, de 0,05 a 0,22).

No hay pruebas suficientes para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre los ISRS y los IMAO en la reducción de los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS en pacientes ambulatorios.

Hay un cuadro similar en la atención primaria:

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre los ISRS y otros antidepresivos en la reducción de los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS en atención primaria (N = 4, n = 922; DME = 0,08, IC 95%, -0,05 a 0,21). (NICE 2010).

### ***Aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento***

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de los ISRS sobre los antidepresivos alternativos en la reducción de la probabilidad de que los pacientes abandonen el tratamiento pronto por cualquier razón, pero la magnitud de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica (N = 97, n = 11442; RR = 0,91, IC 95%: 0,87 a 0,96).

Existe una fuerte evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante que favorece a los ISRS sobre los antidepresivos alternativos en la reducción de la probabilidad de que los

pacientes dejen el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios ( $N = 89$ ,  $n = 10898$ ; RR = 0,78, IC 95%: 0,71 a 0,85).

Hay una evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de los ISRS sobre los antidepresivos alternativos en la reducción de la probabilidad de comunicar efectos adversos por los pacientes, pero la magnitud de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica ( $N = 42$ ,  $n = 5.658$ ; RR = 0,94 , 95% CI, 0,91 a 0,97). (NICE 2010).

#### **Un sub-análisis con los ADT mostraron resultados similares:**

Hay evidencia que sugiere que hay una diferencia estadísticamente significativa a favor de los ISRS frente a los ADT en la reducción de la probabilidad de que los pacientes abandonen el tratamiento pronto por cualquier razón, pero la magnitud de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica ( $N = 62$ ,  $n = 6.446$ ; RR = 0,88, IC 95% 0,82 a 0,93).

Existe una fuerte evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante en favor de los ISRS frente a los ADT en la reducción de la probabilidad de que los pacientes abandonen el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios ( $N = 59$ ,  $n = 6.145$ ; RR = 0,69, IC 95%: 0,62 a 0,77).

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de los ISRS frente a los ADT en la probabilidad de que los pacientes informen sobre eventos adversos, pero la magnitud de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica ( $N = 17$ ,  $n = 1846$ ; RR = 0,86; 95 % CI, 0,81 a 0,9). (NICE 2010).

#### **Revisión del escitalopram**

El escitalopram se revisó en la guía NICE 2004, pero un número relativamente grande de estudios (en comparación con el número disponible anteriormente) se han publicado desde entonces, por lo que actualizaron la revisión. Para la presente revisión buscaron estudios controlados aleatorios doble-ciego tanto publicados como no publicados, que comparaban el escitalopram con placebo o con otro antidepresivo. Contactaron para los datos con el titular de la autorización de comercialización, Lundbeck La información sobre las bases de datos de los ensayos publicados y los criterios de inclusión / exclusión utilizados se presentan en la tabla 68. Los detalles de la búsqueda se encuentran en el Apéndice 8 de la guía NICE 2010 ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

En la revisión original (NICE 2004) habían incluido un total de 6 ensayos y estos fueron complementados por otros 18 estudios. Algunos de los estudios utilizados en la revisión original que no habían sido publicados se han publicado posteriormente con diferentes autores en primer lugar, cambiando así el identificador de estudio. Cinco estudios en la actual revisión son inéditos y suministrados por el fabricante del medicamento.

Dispusieron de datos para comparar escitalopram con placebo, y con una gama de otros antidepresivos. Llevaron a cabo subanálisis para evaluar el efecto de la gravedad de la depresión en el

momento basal y la dosis de escitalopram, y determinar la eficacia frente a fármacos individuales, en particular, contra el citalopram, otros ISRS y otros antidepresivos no ISRS. (NICE 2010).

El resumen de las características de los estudios incluidos está en la tabla 69 con todos los detalles en el apéndice 17c de la guía NICE 2010 que también incluye detalles de los estudios excluidos. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

### **Escitalopram versus placebo**

Encontraron once estudios que comparaban escitalopram con placebo. Aquellos que usaron una dosis fija de 10 mg o 20 mg fueron incluidos en el sub-análisis de dosis.

El resumen de la evidencia puede encontrarse en la tabla 70, con más detalles en los apéndices 16c y 19c de la guía NICE 2010. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

El Escitalopram fue eficaz en comparación con el placebo, aunque los tamaños del efecto global eran pequeños y la calidad de la evidencia fue clasificada como moderada, en gran parte debido a la heterogeneidad. Los Sub-análisis por dosis indicaron que las dosis de 10 y 20 mg eran eficaces, aunque la magnitud del efecto fue mayor y clasificada como moderada con la dosis mayor. Sin embargo, más personas dejaron el tratamiento de forma precoz, tanto por cualquier razón como debido a efectos secundarios, y más personas comunicaron efectos secundarios, entre los que recibieron 20 mg en comparación con aquellos que tomaban 10 mg. (NICE 2010).

### **Escitalopram versus todos los otros antidepresivos,**

Encontraron 21 estudios que comparaban el escitalopram con otros antidepresivos. En los siguientes análisis se comparó el escitalopram con todos los otros antidepresivos juntos, y luego a continuación se presenta un análisis separado para el escitalopram en comparación con los ISRS, el citalopram y otros antidepresivos. Para más detalles ver Apéndice 16c y el apéndice 19c, respectivamente. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

En comparación con todos los antidepresivos para los que existen datos, el escitalopram fue más eficaz, aunque la magnitud del efecto fue pequeña. Menos participantes que tomaron escitalopram dejaron el tratamiento pronto por cualquier razón o por los efectos secundarios en comparación con aquellos que tomaron otros antidepresivos, aunque el número de informes de los efectos secundarios fueron aproximadamente iguales. (NICE 2010).

### **10.5.3 Escitalopram en comparación con los ISRS**

Encontraron ocho estudios que comparaban el escitalopram con los ISRS. El escitalopram se comparó también con el citalopram separadamente.

El resumen de la evidencia puede encontrarse en la tabla 72 con más detalles en los apéndices 16c y 19c de la guía NICE 2010. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

Comparado con todos los ISRS juntos, el escitalopram es más eficaz, aunque los tamaños del efecto sean pequeños. En comparación con los ISRS individuales, no hubo diferencias en los resul-

tados de eficacia salvo en comparación con el citalopram, donde el escitalopram fue más eficaz con un tamaño de efecto pequeño. El Escitalopram también era más aceptable y tolerable que los ISRS, exceptuando la sertralina, aunque de nuevo las diferencias eran pequeñas. (NICE 2010).

### **Escitalopram versus antidepresivos no ISRS**

Encontraron siete estudios que comparaban el escitalopram con los antidepresivos no ISRS.

El resumen de la evidencia puede encontrarse en la tabla 73 con más detalles en los apéndices 16c y 19c de la guía NICE 2010. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

No había diferencias clínicas importantes entre el escitalopram y la duloxetina, venlafaxina o buropipron en las medidas de eficacia, a pesar de que todos los tamaños de efecto eran a favor del escitalopram. El Escitalopram fue en su mayoría más aceptable y tolerable, aunque las diferencias fueron pequeñas. (NICE 2010).

## **ANEXO 4. DEL ÁREA 26.**

### **ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT)**

#### **Los estudios considerados para revisión**

El GDG de la guía NICE 2010 utilizó una revisión existente (Barbui y Hotopf, 2001) como base para esta sección, los autores pusieron sus datos a disposición del equipo NCCMH. La revisión original incluyó 184 estudios de los cuales 144 no cumplían los criterios de inclusión establecidos por el GDG. Ocho estudios adicionales los identificaron en las búsquedas realizadas para otras secciones de la guía NICE. Así, incluyeron 48 ensayos en esta sección que proporcionan datos de tolerabilidad de hasta 448,458 participantes y datos de eficacia de hasta 2760 participantes. Un total de 177 ensayos fueron excluidos. La razón más frecuente para la exclusión fue un diagnóstico inadecuado de la depresión.

Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1977 y 1999 y eran de entre tres y 10 semanas de duración (media = 5,71 semanas). Dieciséis estudios fueron de pacientes hospitalizados, 22 de los pacientes ambulatorios y dos se realizaron en atención primaria. En los ocho restantes, no estaba claro de donde procedían los participantes o eran de fuentes mixtas. En tres estudios todos los participantes eran mayores de 65 años (COHN1990, GERETSEGGER1995, y HUTCHINSON1992). Los estudios informaron dosis media equivalente a la de al menos 100 mg de amitriptilina.

Dispusieron de datos para comparar la amitriptilina con citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, amoxapina, desipramina, doxepina /dosuleptina, imipramina, lofepramina, minaprina<sup>59</sup>, nortriptilina, trimipramina, maprotilina, mianserina, trazodona, fenelzina y mirtazapina.

La revisión sistemática original en que se basa esta sección incluye dos medidas de resultado, respondedores y puntuación media al final. No incluyeron datos sobre la remisión y esto no lo han extraído para la presente revisión. (NICE 2010).

#### **Afirmaciones de la evidencia**

##### **Efecto del tratamiento sobre la eficacia**

No parece haber ninguna diferencia clínicamente importante entre la eficacia de la amitriptilina y otros antidepresivos, ya sea cuando se comparan entre sí o por clase:

Hay evidencia que sugiere que no hay diferencias clínicamente importantes entre otros antidepresivos y amitriptilina en el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en las puntuaciones de depresión, medidas por el HRSD ( $N = 16$ ,  $n = 1541$ ; RR = 1,06, IC 95%: 0,96 a 1,18).

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de la amitriptilina sobre otros antidepresivos en la reducción de los síntomas de depresión al final del tra-

tamiento, medida por el HRSD y MADRS, pero el tamaño de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica ( $N = 32$ ,  $n = 2760$ ; DME = 0,09, IC 95%: 0,01 a 0,16).

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre:

- amitriptilina y otros antidepresivos tricíclicos en la reducción de los síntomas de depresión al final del tratamiento, medida por el HRSD o MADRS ( $N = 5$ ,  $n = 285$ ; DME = 0,04, IC 95% a -0,19 a 0,27)
- ISRS y amitriptilina en el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD ( $N = 9$ ,  $n = 837$ ; RR = 1,09, IC 95%, 0,95 a 1,25)
- ISRS y amitriptilina en la reducción de los síntomas de depresión al final del tratamiento, medida por el HRSD o MADRS ( $N = 19$ ,  $n = 1648$ ; DME = 0,06, IC 95%; -0,03 a 0,16).

No hay evidencia suficientes para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre otros ADT y amitriptilina en el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD ( $N = 2$ ,  $n = 68$ ; RR = 0,96; 95 % CI, 0,60 a 1,53).

(NICE 2010).

#### *Efecto del ámbito en la eficacia del tratamiento*

No parece haber ninguna diferencia clínicamente importante entre la amitriptilina y otros antidepresivos en diferentes ámbitos de tratamiento:

En los pacientes en atención primaria hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la amitriptilina y otros antidepresivos en la reducción de los síntomas de depresión al final del tratamiento, medida por el HRSD ( $N = 2$ ,  $n = 132$ ; DME = -0,09; 95 % CI, -0,44 a 0,27).

#### **La aceptabilidad y la tolerabilidad del tratamiento**

En comparación con todos los antidepresivos, la amitriptilina parece ser igualmente tolerable en términos de dejar el tratamiento temprano por cualquier razón. Sin embargo, los pacientes que tomaban otros antidepresivos comunicaron menos efectos secundarios:

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la amitriptilina y otros antidepresivos en la reducción de la probabilidad de abandonar temprano el tratamiento por cualquier razón ( $N = 43$ ,  $n = 4.884$ ; RR = 0,92, 95% CI, 0,84 a 1,003).

Existe una fuerte evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante en favor de otros antidepresivos frente a la amitriptilina en la reducción de la probabilidad de abandono temprano del estudio debido a efectos secundarios ( $N = 34$ ,  $n = 4.034$ ; RR = 0,71, IC 95%: 0,61 a 0,83 ).

Existe alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante en favor de otros antidepresivos frente a la amitriptilina en la reducción de la probabilidad de que los pacientes comuniquen efectos secundarios ( $N = 5$ ,  $n = 773$ ; RR = 0,78, IC 95%: 0,65 a 0,93). (NICE 2010).

## **La aceptabilidad y la tolerabilidad del tratamiento en función del ámbito**

En los pacientes en atención primaria no hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la amitriptilina y otros antidepresivos en la reducción de la probabilidad de abandonar temprano el tratamiento ya sea por cualquier razón o debido a efectos secundarios.

Existe alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante que favorece la paroxetina sobre la amitriptilina en la reducción de la probabilidad de que pacientes de atención primaria informen sobre los efectos secundarios ( $N = 1$ ,  $n = 90$ ;  $RR = 0,55$ , IC 95%, 0,35 a 0,86). (NICE 2010).

## **Estudios considerados para la revisión**

En total, 94 estudios de otras revisiones incluyeron un ADT como un fármaco de comparación. Setenta estudios lo obtuvieron de la revisión de los ISRS (Sección 8.1.3), siete de la revisión de mirtazapina (Sección 8.1.5.1), ocho de fenelzina (Sección 8.1.4.3), tres de reboxetina (Sección 8.1.5.2) y seis de la venlafaxina (Sección 8.1.5.3). Se obtuvieron datos de los ADT siguientes: clomipramina, doxepina, desipramina, imipramina, doxepina / dosulepina, nortriptilina, amineptina y lofepramina. Los datos de eficacia que estaban disponibles fueron de hasta 6.848 pacientes, y los datos de tolerabilidad de hasta 8.967 pacientes.

Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1981 y 2002. Veinticuatro estudios eran de pacientes hospitalizados, 48 de los pacientes ambulatorios y tres en atención primaria. En los 19 restantes, no estaba claro el origen de los participantes o era de fuentes mixtas. En 11 más del 80% de los participantes del estudio eran mayores de 65 años y más, y, en dos, los participantes tuvieron la depresión con síntomas atípicos (MCGRATH2000, QUITKIN1990). (NICE 2010).

## **Afirmaciones de la evidencia**

### *Efecto del tratamiento sobre la eficacia*

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre los antidepresivos tricíclicos y otros en:

- el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% de los síntomas medidos por el HRSD o la MADRS ( $N = 1551$   $n = 2.364$ ;  $RR = 0,91$ , IC 95%: 0,83 a 1,01)
- el aumento de la probabilidad de lograr la remisión, medida por el HRSD ( $N = 3$ ,  $n = 534$ ;  $RR = 0,98$ , IC 95%: 0,84 a 1,15)
- reducir los síntomas de depresión al final del tratamiento, medida por el HRSD o MADRS ( $N = 70$ ,  $n = 6.848$ ; DME = 0,02, IC 95%; -0,03 a 0,07), (NICE 2009, pág. 286).

### *Efecto del ámbito (escenario, entorno) en la eficacia del tratamiento*

## **Pacientes ambulatorios**

Existe alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante en favor de los

antidepresivos alternativos sobre los tricíclicos aumentando la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD (N = 5, n = 733; RR = 0,74, IC del 95% CI, 0,64 a 0,87).

Hay evidencia que sugiere que no hay diferencias clínicamente importantes entre los antidepresivos tricíclicos y los antidepresivos alternativos en la reducción de los síntomas de depresión en pacientes ambulatorios al final del tratamiento, medida por el HRSD o MADRS (N = 33, n = 3275; DME = -0,03; 95% CI, -0,1 a 0,04).

No hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la fenelzina y la nortriptilina en el aumento de la probabilidad de lograr la remisión en pacientes ambulatorios al final del tratamiento, medida por el HRSD (N = 166, n = 60; RR = 1,28; 95 % CI, 0,78 a 2,09). (NICE 2010)

### **Atención primaria**

Hay evidencia insuficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre los antidepresivos tricíclicos y antidepresivos alternativos en la reducción de los síntomas de depresión en pacientes en atención primaria al final del tratamiento, medida por el HRSD o MADRS (N = 2, n = 213; DME = -0,14, IC 95%, -0,42 a 0,13). (NICE 2010).

### **Aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento**

Hay evidencia que sugiere que hay diferencias estadísticamente significativas a favor de los antidepresivos alternativos frente a los antidepresivos tricíclicos en los siguientes resultados, pero el tamaño de estas diferencias es poco probable que sea de importancia clínica:

- en la reducción de la probabilidad de dejar el tratamiento temprano por cualquier razón (N = 83, n = 8.967; RR = 0,88, IC 95%, 0,83 a 0,94)
- en reducir la probabilidad que los pacientes comuniquen efectos adversos efectos adversos (n = 25 n = 3007; efectos aleatorios RR = 0,91, IC 95%: 0,86 a 0,96).

Existe una fuerte evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante a favor de los antidepresivos alternativos frente a los antidepresivos tricíclicos en la reducción de la probabilidad de dejar el tratamiento temprano debido a efectos secundarios (N = 80, n = 8.888; RR = 0,71, IC 95%: 0,65 a 0,78).

Cuando los ADT se examinaron individualmente, sólo dotiepina / dosulepina parece ser más aceptable que los antidepresivos alternativos.

Hay alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante favoreciendo dotiepina / dosulepina frente a los antidepresivos alternativos en la reducción de la probabilidad de dejar el tratamiento temprano por cualquier razón (N = 5, n = 336; RR = 1,42, IC 95%, 1,02 a 1,98) y en la reducción de la probabilidad de dejar el tratamiento temprano debido a efectos secundarios (N = 5, n = 336; RR = 2,02, IC 95%, 1,09 a 3,76). (NICE 2010).

## DULOXETINA. Revisión de la evidencia clínica

La duloxetina fue aprobada para el tratamiento de la depresión después la publicación de la guía anterior. El GDG de la NICE 2010 solicito revisiones tanto publicadas como no publicadas, ensayos aleatorios doble-ciego que compararan la duloxetina, ya sea con placebo o con otro antidepresivo. También contactaron con el titular de la autorización de comercialización, Eli Lilly, para los datos.

La información sobre las bases de datos de los ensayos publicados y los criterios de inclusión / exclusión utilizados se presentan en la tabla 74. Los detalles de la búsqueda se encuentran en el Apéndice 8 de la guía NICE 2010 ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

En total obtuvieron 27 ensayos clínicos en fase aguda que procedían de las búsquedas en bases de datos electrónicas y de la página web del fabricante del medicamento, Eli Lilly, que incluye enlaces a los ensayos clínicos [www.clinicaltrialresults](http://www.clinicaltrialresults) sitio web. org, desde donde se descargaron los informes completos de ensayos.

En total, 18 ensayos (4 no publicados) fueron incluidos con 9 excluidos (7 inéditos. No publicados). (Un ensayo también lo incluyeron en la sección correspondiente a la depresión resistente al tratamiento, ya que re-asignaron al azar los pacientes que no respondían al tratamiento de fase aguda.) Sólo los datos de los pacientes que recibieron la dosis, al menos, aprobada de (60 mg) se incluyeron en los análisis, además de los ensayos que utilizaron una dosis variable y en los ensayos donde las comparaciones con la dosis aprobada era posible.

Dispusieron de datos para comparar la duloxetina con placebo, con duloxetina en diferentes dosis, y con otros antidepresivos (ISRS o venlafaxina). Además, 3 ensayos continuaron el tratamiento para las personas con al menos una respuesta parcial (> 30% de mejoría en las puntuaciones de depresión basales). El resumen de las características de los estudios incluidos se encuentra en la tabla 75 con todos los detalles en apéndice 17c que también incluye los estudios excluidos (NICE 2010). ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

### ***Duloxetina versus placebo,***

Aunque los tamaños del efecto para los 3 resultados de eficacia para la duloxetina (dosis por lo menos tan grande como la dosis autorizada, 60 mg) versus placebo fueron estadísticamente significativas a favor de la duloxetina y, sólo que la importancia clínica de la falta de respuesta era de un tamaño similar para las diferentes dosis, cuando estos datos se examinaron por separado, a pesar de que el tamaño del efecto de la duloxetina a 120 mg frente a placebo fue mayor que en las dosis más pequeñas (DMP = -2,57 (-3,77 a -1,37). Los datos de la duloxetina en diferentes dosis se pueden ver en los apéndices 16c y 19c respectivamente ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

Dos ensayos examinaron específicamente la depresión relacionada con el dolor usando la escala BPI auto administrada. Hubo una reducción con un promedio de tres cuartos de punto (en una escala Likert de 11 puntos) para el ítem "media del dolor en las últimas 24 horas".

Hubo poca diferencia en esta medida entre el número de personas que recibieron duloxetina, que abandonaron el tratamiento pronto por cualquier razón y los que recibieron placebo. Sin embargo, de esos que dejan el tratamiento temprano, el doble de los que tomaron duloxetina en comparación con los que recibieron placebo abandonaron debido a los efectos secundarios mientras que el doble de los que tomaron placebo abandonaron por falta de eficacia. El número de los que informaron efectos secundarios fue alto en ambos grupos, más entre los que tomaban duloxetina. Los que tomaban duloxetina también experimentaron en promedio una pequeña pérdida de peso en comparación con aquellos tratados con placebo, aunque estos datos eran de baja calidad en gran parte debido a la heterogeneidad. La calidad de las pruebas fue moderada o baja, debido principalmente a la población selectiva incluida en los estudios.

Ver tabla 76 para el resumen de la evidencia y apéndice 16c y 19c para la totalidad ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

Tres estudios continuaron con los pacientes que alcanzaron por lo menos una respuesta parcial al tratamiento de fase aguda (definida como  $\geq 30\%$  de disminución en las puntuaciones basales HAMD) (DETKE2004; ELI LILLY HMAQ; PERAHIA2006B), aunque no había datos extraíbles en ELI LILLY HMAQ. No hubo diferencias en las medidas de los síntomas de depresión o de la aceptabilidad y la tolerancia entre duloxetina de 80 o 120 mg y placebo. (NICE 2010).

#### ***Duloxetina comparada con diferentes dosis***

Dispusieron de datos para comparar 40 mg de duloxetina (menos de la dosis aprobada) con 80 mg, 30 mg con 60 mg y 80 mg con 120 mg. No hubo diferencias estadística o clínicamente importantes entre las dosis en los resultados de eficacia, de tolerabilidad y de aceptabilidad, aunque hubo pocos ensayos. El resumen de la evidencia puede encontrarse en la tabla 78 con más detalles en los apéndices 16c y 19c de la guía NICE 2010. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) Un estudio comparó la duloxetina a diferentes dosis incluyendo una fase de continuación para los que obtuvieron al menos una respuesta parcial al tratamiento de fase aguda (definida como  $\geq 30\%$  de disminución en los resultados de las puntuaciones basal HAMD) (PERAHIA2006B). No mostró ninguna diferencia entre las dosis. La calidad de la evidencia fue baja o muy baja. El resumen de la evidencia puede encontrarse en la tabla 79 con más detalles en los apéndices 16c y 19c de la guía NICE 2010. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) (NICE 2010).

#### ***Duloxetina frente a otros antidepresivos***

Dispusieron de datos para comparar la duloxetina con paroxetina, fluoxetina, escitalopram y venlafaxina. No hubo diferencias entre la duloxetina y los otros antidepresivos, salvo con la venlafaxina que fue más eficaz en las puntuaciones medias de cambio al final del estudio (aunque el tamaño del efecto fue pequeño y no muy significativo estadísticamente). La duloxetina fue menos tolerada por los pacientes, medido por el número de abandonos tempranos del tratamiento, y abandonaron

más personas que tomaban duloxetina específicamente como consecuencia de reacciones adversas. Sin embargo, no hubo diferencias entre la duloxetina y los otros antidepresivos en los que dejaban temprano el tratamiento a causa de la falta de eficacia, o en el número de personas que comunicaron efectos secundarios o cambio de peso. La calidad de evidencia fue moderada, baja o muy baja, debido principalmente a la población selectiva incluida en los estudios. El resumen de la evidencia puede encontrarse en la tabla 80 con más detalles en los apéndices 16c y 19c de la guía NICE 2010. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

Dos estudios que compararon la duloxetina con otros antidepresivos incluían una fase de continuación para los que obtuvieron al menos una respuesta parcial al tratamiento de fase aguda (definida como  $\geq 30\%$  de disminución en las puntuaciones basales HAMD) (DETKE2004; PERAHIA2006B). Ambos estudios compararon la duloxetina con paroxetina. Sólo un resultado fue comunicado por ambos estudios. El resumen de la evidencia puede encontrarse en la tabla 81 con más detalles en los apéndices 16c y 19c de la guía NICE 2010. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

Un estudio que comparaba la duloxetina con otros antidepresivos incluía una fase de continuación para todos los que entraron en el estudio independientemente de la respuesta durante la fase aguda del estudio (WADE2007). Este comparó la duloxetina con escitalopram. Hubo una pequeña diferencia a favor del escitalopram en medidas de eficacia que no fue clínicamente significativa y el número de pacientes que dejaron el tratamiento temprano específicamente como consecuencia de los efectos secundarios fue a favor de escitalopram. El resumen de la evidencia puede encontrarse en la tabla 82 con más detalles en los apéndices 16c y 19c de la guía NICE 2010.

([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) (NICE 2010).

## MIRTAZAPINA

### **Los estudios considerados para la revisión**

El GDG de la guía NICE 2010 encontró veinticinco estudios en una búsqueda en bases de datos electrónicas y los datos de un estudio en prensa fueron proporcionados por los Laboratorios Organon Ltd (WADE2003). Incluyeron quince (aunque los datos de eficacia de uno de estos, WADE2003, fueron excluidos debido a que más del 50% de los participantes dejaron temprano el tratamiento) y 11 fueron excluidos por el GDG. Nueve estudios compararon la mirtazapina con los antidepresivos tricíclicos y antidepresivos afines (BREMNER1995, BRUIJN1996, HALIKAS1995, MARTTILA1995, MULLIN1996, RICHOU1995, SMITH1990, VANMOFFAERT95, ZIVKOV1995), cinco la compararon con los ISRS (BENKERT2000, LEINONE1999, SCHATZBERG02, WADE2003, WHEATLEY1998), y uno con venlafaxina (GUELFI2001). Estos proporcionaron datos de eficacia de hasta 2491 participantes en el ensayo y los datos de tolerabilidad de hasta 2637 participantes. Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1990 y 2003 y fueron de entre cinco y 24 semanas de duración (media = seis semanas). En cinco estudios los participantes fueron descritos como pacientes hospitalizados, en seis como pacientes ambulatorios, uno era de atención primaria y en los otros tres no estaba claro el origen de los participantes o fueron de fuentes mixtas. En uno

(SCHATZBERG2002) todos los participantes tenían 65 años de edad o mayores. Los estudios informaron una dosis media de entre 22 mg y 76,2 mg de mirtazapina.

Dispusieron de datos para comparar la mirtazapina con amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trazodona, citalopram, fluoxetina, paroxetina y venlafaxina. (NICE 2010).

## Evidencias

### ***Efecto del tratamiento sobre los resultados de eficacia***

No hay diferencia entre la eficacia de la mirtazapina y otros antidepresivos para los que dispusieron de comparaciones: Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre mirtazapina y otros antidepresivos en:

- el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión al final del tratamiento, medida por el HRSD (N = 1461; n=2440; RR=0.92; IC: 95%, 0,84 a 1,01)
- reducir los síntomas de depresión al final del tratamiento, medida por el HRSD o la MADRS (N = 14, n = 2314; DME = -- 0,03, IC 95%, -0,11 a 0,05).

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de mirtazapina sobre otros antidepresivos en el aumento de la probabilidad de lograr la remisión al final del tratamiento, medida por el HRSD, pero el tamaño de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica (N = 4, n = 819; RR = 0,91, IC 95%, 0,83 a 0,99).

Encontraron resultados similares en el sub-análisis por clase de antidepresivo, excepto para los ISRS.

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de mirtazapina sobre los ISRS en la reducción de los síntomas de depresión al final del tratamiento, pero la magnitud de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica (N = 4, n = 888; DME = -0,13; IC 95%, -0,27 a 0,00). (NICE 2010).

### ***Efecto del ámbito (escenario, entorno) sobre los resultados de eficacia***

Hay evidencia que sugiere que no hay diferencias clínicamente importantes entre mirtazapina y otros antidepresivos en:

- la reducción de los síntomas de depresión al final del tratamiento en pacientes hospitalizados, medida por el HRSD o MADRS (N = 5; n = 854; efectos aleatorios DME = 0,05, IC 95%, -0,15 a 0,24)
- Aumento de la probabilidad de lograr la remisión en pacientes ambulatorios al final del tratamiento (N = 2, n = 387; RR = 0,93, IC 95%: 0,81 a 1,05)
- reducir los síntomas de la depresión en pacientes ambulatorios al final del tratamiento, medida por el HRSD o la MADRS (N = 6, n = 915; DME = -0,1; 95% CI, -0,23 a 0,03).

En pacientes ambulatorios hay evidencia que sugiere que hay una diferencia estadísticamente significativa a favor de mirtazapina sobre otros antidepresivos en el aumento de la probabilidad de lo-

grar una reducción del 50% en los síntomas de depresión al final del tratamiento medido por el HRSD, pero el tamaño de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica ( $N = 6$ ,  $n = 957$ ; RR = 0,86, IC 95% 0,73 a 1).

No hubo datos disponibles para determinar la eficacia en pacientes en atención primaria. (NICE 2010).

### **Aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento**

La mirtazapina parece ser tan aceptable para los pacientes como los otros antidepresivos, excepto que menos pacientes abandonan el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios. Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre mirtazapina y otros antidepresivos en la reducción de la probabilidad de dejar el tratamiento temprano por cualquier razón ( $N = 15$ ,  $n = 2637$ ; RR = 0,88, IC 95%, 0,78 a 1).

Existe una fuerte evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante en favor de mirtazapina frente a otros antidepresivos en la reducción de la probabilidad de que los pacientes dejen el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios ( $N = 15$ ,  $n = 2637$ ; RR = 0,69, IC 95%: 0,55 a 0,87).

Hay evidencia que sugiere que no hay diferencias clínicamente importantes entre mirtazapina y otros antidepresivos en la reducción de la probabilidad de que los pacientes comunicaran efectos secundarios ( $n = 6$ ;  $n = 1253$ ; RR = 0,99, IC 95%: 0,93 a 1,05).

Los hallazgos fueron similares en el sub-análisis por el ámbito de los pacientes y clase de antidepresivo. (NICE 2010).

## **REBOXETINA**

### **Estudios considerados para la revisión**

Encontraron ocho estudios en una búsqueda en bases de datos electrónicas, donde seis (ANDREOLI2002, BAN1998, BERZEWSKI1997, KATONA1999, MASSAN1999, VERSIANI2000B) fueron incluidos y dos excluidos.

Tres estudios comparan reboxetina con placebo (ANDREOLI2002, BAN1998, VERSIANI2000B), tres con ADT (BAN1998, BERZEWSKI1997, KATONA1999) y dos con ISRS (ANDREOLI2002, MASSAN1999). Estos proporcionan datos de la eficacia y la tolerabilidad de hasta 1068 participantes del ensayo.

Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1997 y 2002 y fueron de entre cuatro y ocho semanas de duración (media = 6,66 semanas). En dos estudios los participantes fueron descritos como pacientes hospitalizados y en los otros tres no estaba claro el origen de los participantes o eran de fuentes mixtas. En uno (KATONA1999) todos los participantes eran mayores de 65 años y más. Aparte de este estudio, donde los participantes recibieron una dosis de 6 mg, las dosis fueron

de 8 mg y 10 mg de reboxetina. Dispusieron de datos para comparar reboxetina con desipramina, imipramina, fluoxetina y el placebo. (NICE 2010).

### **Afirmaciones de la evidencia para la reboxetina en comparación con el placebo.**

#### **Efecto del tratamiento en los resultados de eficacia**

Existe una fuerte evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante favoreciendo la reboxetina sobre el placebo en el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD ( $N = 3$ ,  $n = 479$ ; RR = 0,61, IC 95%: 0,51 a 0,73).

Existe alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante favoreciendo reboxetina sobre el placebo en el aumento de la probabilidad de alcanzar la remisión al final del tratamiento ( $N = 1$ ,  $n = 254$ ; RR = 0,71, IC 95%: 0,59 a 0,87). (NICE 2010).

#### **La aceptabilidad y la tolerabilidad del tratamiento**

No hay pruebas suficientes para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre reboxetina y placebo, en cualquier medida de aceptabilidad o tolerabilidad.

### **La evidencia de la reboxetina en comparación con otros antidepresivos**

#### **Efecto del tratamiento sobre los resultados de eficacia**

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la reboxetina y los otros antidepresivos sobre:

- el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD ( $N = 5$ ,  $n = 1.068$ ; RR = 0,87; 95 % CI, 0,76 a 1,01)
- aumenta la probabilidad de alcanzar la remisión al final del tratamiento ( $N = 4$ ,  $n = 895$ ; RR = 0,96, IC 95%, 0,84 a 1,09)
  - reducir los síntomas de depresión al final del tratamiento medido por el HRSD o MADRS ( $N = 3$ ,  $n = 618$ ; DME = -0,09, IC 95%, -0,24 a 0,07). (NICE 2010).

#### **Aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento**

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la reboxetina y los otros antidepresivos en el aumento de la probabilidad de que los pacientes comuniquen efectos secundarios ( $N = 4$ ,  $n = 895$ ; RR = 0,98, IC 95%: 0,9 a 1,06).

No hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la reboxetina y los otros antidepresivos en la reducción de la probabilidad de dejar el tratamiento temprano por cualquier razón o en la reducción de la probabilidad de dejar el tratamiento antes de tiempo debido a efectos secundarios.

## **VENLAFAXINA**

### **Estudios considerados para la revisión**

El GDG utilizó una revisión existente (Smith et al., 2002) como base de esta revisión. La revisión incluía 31 estudios de los cuales nueve no cumplían los criterios de inclusión establecidos por el GDG. Quince estudios adicionales fueron identificados en nuevas búsquedas, y cuatro de otra revisión (Einarson et al., 1999). Ninguno de estos estudios cumplió los criterios de inclusión establecidos por el GDG. Dos estudios lo obtuvieron de otras revisiones de este capítulo, los cuales cumplían los criterios de inclusión, y de diez estudios adicionales no publicados los detalles (pormenores) fueron proporcionados por los Laboratorios Wyeth, cinco de los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. Excluyeron un total de 33 estudios de esta revisión, incluyendo 29 ensayos (014NEMEROFF, 015SCHATZBERG, 102TSAI, 332RICKELS, 349WYETH, 428CASABONA, 626KORNAAT, 671LENOX-SMITH, ALVES1999, BENKERT96, BIELSKI2003, CLERC1994, COSTA1998, CUN'HAM94, DIERICK96, GUELF12001, HACKETT96, LECRUBIE97, MAHAPATRA97, MCPARTLIN98, MONTGOMERY2002, POIRIER99, RUDOLPH99, SAMUELIAN98, SCHWEIZER94, SIL'STONE99, SMERALDI98, TYLEE1997, TZANAKAKI00). En conjunto, estos proporcionan datos de la tolerancia de hasta 5063 participantes y datos de eficacia de hasta 4198 participantes.

Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1994 y 2003 y eran de entre cuatro y 13 semanas de duración (media = 8,03 semanas). Tres estudios fueron de pacientes hospitalizados, 16 de pacientes ambulatorios y cuatro se realizaron en atención primaria. En los seis restantes, no quedó claro de donde procedían los participantes o eran de fuentes mixtas. En tres (MAHAPATRA97, 015SCHATZBERG, SMERALDI98) los participantes tenían entre 64 años y más. Las puntuaciones medias HRSD al inicio del estudio oscilaron entre 22,4 a 30,6 (varias versiones HRSD). Dispusieron de datos para comparar la venlafaxina con la clomipramina, doxepina /dosuleptina, imipramina, trazodona, citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y mirtazapina.

Los estudios informaron de dosis medias equivalentes como mínimo a 100 mg de amitriptilina. Ocho estudios (102TSAI, 428CASABONA, 671LENOX-SMITH, BIELSKI2003, HACKETT96, MONTGOMERY2002, RUDOLPH1999, SIL'STONE99) utilizaron venlafaxina de "liberación prolongada" (XR) y la venlafaxina de "liberación inmediata" el resto (IR). Las dosis oscilaron entre 75 mg a 375 mg. Un sub-análisis fue realizado por la dosis de venlafaxina, clasificando como de dosis bajas a los estudios que llegaban a una dosis máxima de no más de 150 mg, (102TSAI, 349WYETH, 428CASABONA, ALVES1999, COSTA1998, DIERICK96, HACKETT96, LECRUIBIE97, MAHAPATRA97, MCPARTLIN98, MONTGOMERY2002, SAMUELIAN98, SMERALDI98, TYLEE1997) y aquellos que llegaron a una dosis mínima de no menos de 150 mg, fueron clasificados de dosis altas (BENKERT96, BIELSKI2003, CLERC1994, GUELF12001, POIRIER99, 332RICKELS, TZANAKAKI00). Además, los estudios con una dosis de 75 mg, los analizaron por separado (102TSAI,

428CASABONA, MCPARTLIN98, TYLEE1997). Algunos de los participantes en un estudio, GUELFI2001, recibieron el tratamiento de comparación (mirtazapina) en una dosis superior a los límites de BNF. Cuando esto les produjo heterogeneidad, realizaron el sub análisis eliminando este estudio. Presentan los resultados sólo cuando encontraron diferencias clínicamente importantes. (NICE 2010).

## Exposición de la evidencia

### ***Efecto del tratamiento sobre la eficacia***

La venlafaxina no es más efectiva en el tratamiento de la depresión que otros antidepresivos.

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina y otros antidepresivos en:

- el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD (N = 23, n = 4198; efectos aleatorios RR = 0,92, IC 95%: 0,83 a 1,02)
- el aumento de la probabilidad de alcanzar la remisión según lo medido por la HRSD (N = 20, n = 3.849; RR = 0,96, IC 95%, 0,91 a 1,01).

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de la venlafaxina sobre otros antidepresivos en la reducción de los síntomas de depresión, pero el tamaño de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica (N = 20, n = 3637; DME = -0,09; 95% CI, -0,15 a -0,02).

Se encontraron resultados similares en el sub-análisis por clase de antidepresivos.

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina y los ISRS en el aumento de la probabilidad de lograr:

- una reducción del 50% en los síntomas de depresión (n = 16; n = 3.268; RR = 0,92; 95% CI, 0,84 a 1,005)
- la remisión (N = 19, n = 3.692; RR = 0,95, IC 95% CI, 0,9 a 1,002).

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de venlafaxina sobre los ISRS en la reducción de los síntomas de depresión al final del tratamiento, pero la magnitud de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica (N = 13, n = 2741; DME = -0,10 , 95% CI, -0,17 a -0,02).

No hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina y los ADT en aumentar la probabilidad de alcanzar en los pacientes una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS (N = 6, n = 773; RR de efectos aleatorios = 0,91, IC 95%: 0,71 a 1,17).

Hay evidencia que sugiere que no hay diferencias clínicamente importantes entre la venlafaxina y los ADT en la reducción de los síntomas de depresión al final del tratamiento, medida por el HRSD o MADRS (N = 6, n = 744, DME = -0,12, IC 95%, -- 0,27 a 0,02). (NICE 2010).

## **Efecto del entorno en la eficacia del tratamiento**

### **Pacientes ambulatorios**

Dispusieron de datos de estudios de venlafaxina en pacientes ambulatorios para hacer comparaciones con la imipramina, clomipramina, fluoxetina y paroxetina.

Existe alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante favoreciendo la venlafaxina sobre otros antidepresivos en el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión en pacientes ambulatorios, medida por el HRSD ( $N = 11$ ,  $n = 2023$ ; RR = 0,83; 95% CI, 0,74 a 0,93).

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de la venlafaxina sobre otros antidepresivos en la reducción de los síntomas de depresión en pacientes ambulatorios al final del tratamiento, medida por el HRSD o MADRS, pero el tamaño de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica ( $N = 9$ ,  $n = 1804$ ; DME = -0,17, IC 95%, -0,26 a -0,08).

Los resultados fueron similares en contra de los ADT solo. Sin embargo, cuando la venlafaxina se comparó con los ISRS hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina y los ISRS en el aumento de la probabilidad de lograr la remisión en pacientes ambulatorios ( $N = 12$ ,  $n = 2199$ ; RR = 0,95, IC 95%, 0,89 a 1,02).

En pacientes ambulatorios, hay evidencia que sugiere que existen diferencias estadísticamente significativas a favor de venlafaxina sobre los ISRS en los siguientes resultados, pero el tamaño de estas diferencias es poco probable que sea de importancia clínica en:

- el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión al final del tratamiento ( $N = 9$ ,  $n = 1775$ ; RR = 0,85, IC 95%, 0,75 a 0,96)
- reducir los síntomas de la depresión en pacientes ambulatorios al final del tratamiento ( $N = 7$ ,  $n = 1572$ ; DME = -0,15; IC del 95%, -0,25 a -0,05).

### **Atención primaria**

Dispusieron de datos para comparar la venlafaxina con la imipramina, paroxetina y fluoxetina en atención primaria.

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina y otros antidepresivos en la reducción de los síntomas de depresión al final del tratamiento, medida por el HRSD o MADRS ( $N = 3$ ,  $n = 824$ ; DME = -0,07, IC 95%, -0,21 a 0,06).

Hay evidencia que sugiere que no hay diferencias clínicamente importantes entre la venlafaxina y los ISRS en el aumento de la probabilidad de lograr la remisión ( $N = 3$ ,  $n = 995$ ; RR = 0,98, IC 95%, 0,88 a 1,11). (NICE 2010).

## **Efecto de la dosis de venlafaxina en la eficacia del tratamiento.**

### ***Venlafaxina de 75 mg***

Dispusieron de datos para comparar la venlafaxina de 75 mg con fluoxetina y la paroxetina.

No hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina (75 mg) y los ISRS en el aumento de la probabilidad de lograr en los pacientes una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS (N = 4, n = 882 ; efectos aleatorios RR = 0,87, IC 95%, 0,6 a 1,26).

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina (75 mg) y los ISRS sobre:

- el aumento de la probabilidad de alcanzar la remisión de los pacientes, medida por el HRSD o MADRS (N = 4, n = 882; RR = 0,98; 95% CI, 0,88 a 1,09).
- reducir los síntomas de depresión, medidos por el HRSD al final del tratamiento (N = 3, n = 792, DME = -0,08, IC 95%, -0,21 a 0,06). (NICE 2009, pág. 324).

### ***Baja dosis de venlafaxina (media ≤ 150 mg)***

No hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina ( $\leq$  150 mg) y otros antidepresivos en el aumento de la probabilidad de que los pacientes logren una reducción del 50% en los síntomas de depresión según lo medido por la HRSD o MADRS (N = 12, n = 2418; efectos aleatorios RR = 0,86, IC 95%: 0,72 a 1,02).

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina ( $\leq$  150 mg) y otros antidepresivos en el aumento de la probabilidad de lograr la remisión (n = 9; n = 2125; RR = 0,98, IC 95%: 0,9 a 1,06).

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de la venlafaxina ( $\leq$  150 mg) sobre otros antidepresivos en la reducción de los síntomas de depresión, medidos por el HRSD o MADRS al final del tratamiento, pero la magnitud de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica (N = 11, n = 2256; DME = -0,11; IC del 95%, -0,19 a -0,03).

Los resultados fueron similares en el sub-análisis por clase de antidepresivo. (NICE 2010).

### ***Alta dosis de venlafaxina (media ≥ 150 mg)***

No hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina ( $\geq$  150 mg) y otros antidepresivos en el aumento de la probabilidad de que los pacientes logren una reducción del 50% en los síntomas de depresión según lo medido por la HRSD o MADRS (N = 6; n = 822; efectos aleatorios RR = 1, 95% CI, 0,78 a 1,28).

Hay evidencia que sugiere que no hay diferencias clínicamente importantes entre la venlafaxina ( $\geq$  150 mg) y otros antidepresivos:

- en la reducción de los síntomas de depresión ( $n = 6$ ;  $n = 807$ ; efectos aleatorios DME = 0,03, IC 95%, -0,18 a 0,23)
- en el aumento de la probabilidad de lograr la remisión ( $n = 6$ ;  $n = 706$ ; efectos aleatorios RR = 0,94, IC 95%, 0,79 a 1,12).

Los resultados fueron similares en el sub-análisis por clase de antidepresivos. (NICE 2010).

### **Aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento**

Hay evidencia que sugiere que no hay diferencias clínicamente importantes entre la venlafaxina y otros antidepresivos en:

- Reducir la probabilidad de dejar temprano el tratamiento por cualquier razón ( $N = 23$ ,  $n = 4.196$ ; RR = 0,98, IC 95%, 0,88 a 1,08)
- Reducir la probabilidad de que los pacientes comunicaran efectos adversos ( $n = 21$ ,  $n = 3757$ ; RR = 1,01, IC 95%, 0,97 a 1,05).

Existe alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante a favor de otros antidepresivos frente a la venlafaxina en la reducción de la probabilidad de que los pacientes dejen el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios ( $N = 27$ ,  $n = 5063$ ; RR = 1,21, IC 95%: 1,04 a 1,41).

En el sub-análisis por clase de antidepresivos, los resultados fueron similares para la venlafaxina en comparación con los ISRS, con excepción de la fluoxetina:

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de fluoxetina sobre la venlafaxina en la reducción de la probabilidad de que los pacientes comuniquen efectos secundarios, pero el tamaño de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica ( $N = 10$ ,  $n = 1871$ ; RR = 1,06, IC 95%, de 1 a 1,11). (NICE 2009, pág. 325).

### **La aceptabilidad y la tolerabilidad del tratamiento por el ámbito**

#### **Pacientes ambulatorios**

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina y otros antidepresivos en:

- reducir la probabilidad de dejar el tratamiento temprano por cualquier razón en pacientes ambulatorios ( $N = 11$ ,  $n = 2021$ ; RR = 0,95, IC 95% 0,82 a 1,1)
- reducir la probabilidad de que los pacientes ambulatorios comunicaran efectos secundarios ( $N = 10$ ,  $n = 1736$ , RR = 1,03, IC 95%, 0,98 a 1,09).

En comparación con los ISRS:

Existe alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante que favorece a los ISRS sobre la venlafaxina en la reducción de la probabilidad de que los pacientes ambulatorios dejen el tratamiento temprano (antes de tiempo) debido a los efectos secundarios ( $N = 11$ ,  $n = 2085$ ; RR = 1,48, IC 95%, 1,16 a 1,90). (NICE 2010)

## **Atención Primaria**

Hay evidencia que sugiere que no hay diferencias clínicamente importantes entre la venlafaxina y otros antidepresivos en:

- reducir la probabilidad de dejar temprano el tratamiento por cualquier razón ( $N = 4$ ,  $n = 1148$ ; RR = 0,94, IC 95%: 0,77 a 1,15)
  - reducir la probabilidad de que los pacientes informen de efectos adversos ( $n = 3$ ,  $n = 787$ ; RR = 1,08, IC 95%, 0,9995 a 1,16). (NICE 2010).

## **Aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento con venlafaxina en dosis de 75 mg**

No hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina (75 mg) y los ISRS en:

- la reducción de la probabilidad de que los pacientes dejen temprano el tratamiento ( $N = 3$ ,  $n = 768$ ; RR = 0,93, IC 95%, 0,75 a 1,16)
- Reducir el riesgo de los pacientes que dejan el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios ( $N = 3$ ,  $n = 768$ ; efectos aleatorios RR = 1,07, IC 95% 0,68 a 1,7)
  - reducir la probabilidad de que los pacientes informen efectos secundarios ( $N = 3$ ,  $n = 521$ ; RR = 1,12, IC 95%: 0,996 a 1,25). (NICE 2010).

## **Baja dosis de venlafaxina ( $\leq 150$ mg)**

Hay evidencia que sugiere que no hay diferencias clínicamente importantes entre la venlafaxina a dosis bajas y otros antidepresivos en la reducción de la probabilidad de dejar temprano el tratamiento ( $N = 12$ ,  $n = 2.471$ ; RR = 1,04; 95 % CI, 0,91 a 1,19).

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de otros antidepresivos sobre venlafaxina en dosis bajas en la reducción de la probabilidad de que los pacientes comuniquen efectos secundarios, pero la magnitud de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica ( $N = 12$ ,  $n = 2224$ ; RR = 1,06, IC 95%, 1,001 a 1,12).

Existe alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante que favorece a otros antidepresivos frente a la venlafaxina ( $\leq 150$  mg) para reducir la probabilidad de que los pacientes dejen el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios ( $N = 12$ ,  $n = 2.471$ ; RR = 1,25; 95 % CI, 1,002 a 1,55).

En el análisis por sub-clase de antidepresivo, los resultados fueron similares, excepto que:

Existe una fuerte evidencia de que hay una diferencia clínicamente importante a favor de la fluoxetina sobre la venlafaxina a dosis bajas en la reducción de la probabilidad de dejar el temprano tratamiento debido a efectos secundarios ( $N = 5$ ;  $n = 1190$ ; RR = 1,61, IC 95%: 1,15 a 2,24).

No hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la venlafaxina a dosis bajas y los ADT en la reducción de la probabilidad de dejar el tratamiento antes de tiempo debido a efectos secundarios. (NICE 2010).

### **Alta dosis de venlafaxina ( $\geq 150$ mg)**

No hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre dosis altas de venlafaxina y otros antidepresivos en la reducción de la probabilidad de dejar temprano el tratamiento (N = 6, n = 822; RR de efectos aleatorios = 1, 95% CI, 0,7 a 1,41) o en la reducción de la probabilidad de dejar temprano el tratamiento debido a efectos secundarios (N = 7, n = 873; efectos aleatorios RR = 1,48, IC 95%: 0,71 a 3,05).

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre dosis altas de venlafaxina y otros antidepresivos en la reducción de la probabilidad de que los pacientes comuniquen efectos secundarios (n = 6; n = 674; RR = 0,95, IC 95% 0,85 a 1,05). (NICE 2010).

## **ANEXO 5. DEL ÁREA 28.**

### **HIERBA DE S. JUAN**

El GDG de la guía NICE 2010 encontró cuarenta estudios en una búsqueda de bases de datos electrónicas, incluyendo 19 y excluyendo 21.

Dispusieron de diez estudios para una comparación con el placebo (DAVIDSON02, HANS-GEN1996, KALB2001, LAAKMANN98, LECRUBIER02, PHILIPP99, SCHRADER98, SHELTON2001, VOLZ2000, WITTE1995); de cuatro estudios para una comparación con los antidepresivos tricíclicos (PHILIPP99, WOELK2000, BERGMANN1993, WHEATLEY1997), de uno con anti-depresivos relacionados con ADT (HARRER94), y seis estudios para la comparación con los ISRS (BEHNKE2002, BRENNER00, DAVIDSON02, HARRER99, SCHRADER00, VANGURP02) 74. Dispusieron de los datos de hasta 1520 participantes en estudios que comparaban la hierba de San Juan con el placebo, y de los datos de hasta 1629 participantes en comparación con otros antidepresivos.

Todos los estudios incluidos fueron publicados entre 1993 y 2002 y eran de una duración de entre cuatro y 12 semanas (media del número de semanas = 6.47). En 16 estudios los participantes fueron descritos como pacientes ambulatorios y en los otros tres no estaba bien claro el origen de los participantes o eran de fuentes mixtas. En uno (HARRER99) todos los participantes eran mayores de 60 años o más. Todos los participantes tenían depresión ya sea moderada o grave.

Es muy difícil evaluar el contenido exacto de la preparación de la hierba de San Juan utilizada en los estudios incluidos, por lo que ningún estudio fue excluido por la razón de usar dosis inadecuadas. Los estudios incluidos especificaron una gama de más de 17 modalidades de preparados.

Además, fueron incluidos seis estudios que utilizaban dosis bajas de antidepresivos estándar. (NICE 2010).

### **Afirmaciones de la evidencia para la hierba de S. Juan comparada con placebo.**

#### ***Efecto del tratamiento en resultados de eficacia.***

Existe alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante a favor de la hierba de San Juan sobre el placebo en el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión.

No hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la hierba de San Juan y el placebo en el aumento de la probabilidad de alcanzar la remisión al final del tratamiento, medida por el HRSD.

Hay evidencia que sugiere que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de la hierba de San Juan sobre el placebo en la reducción de los síntomas de depresión al final del trata-

miento, medida por el HRSD, pero el tamaño de esta diferencia es poco probable que sea de importancia clínica en el conjunto de datos global y en la depresión severa.

Sin embargo, en la depresión moderada hay cierta evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante que favorece a la hierba de San Juan sobre el placebo en la reducción de los síntomas de depresión al final del tratamiento, medida por el HRSD (NICE 2010).

**Aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento** Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la hierba de San Juan y el placebo en la reducción de la probabilidad de que los pacientes abandonen precozmente el tratamiento por cualquier razón.

No hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínicamente importante entre la hierba de San Juan y el placebo en la reducción de la probabilidad de que los pacientes dejan el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios.

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la hierba de San Juan y el placebo en la reducción del riesgo de que los pacientes comuniquen efectos adversos.( NICE 2010).

#### **Declaraciones (afirmaciones) de la evidencia de la hierba de S. Juan comparada con antidepresivos.**

##### ***Efecto del tratamiento en resultados de eficacia.***

Hay evidencia que sugiere que no hay ninguna diferencia clínicamente importante entre la hierba de San Juan y los antidepresivos en:

- el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD.
- el aumento de la probabilidad de alcanzar la remisión al final del tratamiento, medida por el HRSD
- reducir los síntomas de depresión al final del tratamiento, medida por el HRSD.

Un sub-análisis por nivel de severidad no encontró diferencias en estos resultados a excepción de las tasas de respuesta en aquellos pacientes con depresión moderada:

En la depresión moderada hay alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante a favor de la hierba de San Juan sobre los antidepresivos en el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD.

Un Sub-análisis por clase de antidepresivo y por la dosis del antidepresivo (dosis terapéutica frente a dosis bajas) encontró resultados similares.

Un sub-análisis que combinó la gravedad y la dosis de antidepresivos también encontró resultados similares, aparte de las tasas de respuesta en la depresión grave:

En la depresión grave, hay cierta evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante a favor de usar dosis bajas de antidepresivos sobre la hierba de San Juan en el aumento de la probabilidad de lograr una reducción del 50% en los síntomas de depresión, medidos por el HRSD. (NICE 2010).

### ***Aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento***

Con respecto a la reducción de la probabilidad de que los pacientes abandonen precozmente el tratamiento por cualquier razón, no hay (evidencia) pruebas suficientes para determinar una diferencia entre la hierba de San Juan y cualquier otro antidepresivo, o dosis bajas de antidepresivos. Sin embargo, hay alguna evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante a favor de la hierba de San Juan sobre los antidepresivos a dosis terapéuticas.

Existe una fuerte evidencia que sugiere que hay una diferencia clínicamente importante favoreciendo la hierba de San Juan sobre los antidepresivos en:

- Reducir el riesgo de los pacientes que dejan el tratamiento antes de tiempo debido a los efectos secundarios.
- reducir la probabilidad de que los pacientes comuniquen efectos secundarios. (NICE 2010).

## ANEXO 6. DEL ÁREA 37.

### Interacciones con fármacos usados en otras patologías.

Condición física	Fármaco/Grupo farmacológico	Evitar antidepresivos (A) o uso con precaución (C)	Antidepresivos recomendados	Comentarios
<b>1.1.1 Dispepsia.</b>	Antiácidos (ej. hidróxido de aluminio)	No contraindicaciones específicas	Cualquiera	
<b>1.2 Antiespasmódicos</b>	Antimuscarínicos (ej. butilbromuro hioscina, el bromuro de propantelina)	Tricíclicos (C) (enlentecen la motilidad intestinal) Paroxetina (C) (puede enlentecer la motilidad intestinal) Reboxetina (C) (puede enlentecer la motilidad intestinal)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, ISRNS, trazodona)	Antidepresivos tricíclicos, IMAO y paroxetina pueden también aumentar a los efectos periféricos anticolinérgicos.
<b>1.3 Úlcera péptica.</b>	Antagonistas H2 (ej. cimetidina, ranitidina, etc.)	Citalopram/escitalopram (C) (cimetidina inhibe el metabolismo) Sertralina (C) (cimetidina inhibe el metabolismo) Mirtazapina (C) (cimetidina inhibe el metabolismo) Lofepramina (C) (cimetidina inhibe el metabolismo) Moclobemida (C) (cimetidina inhibe el metabolismo)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, ISRNS, reboxetina)	Cimetidina puede inhibir el metabolismo de muchos antidepresivos.  El uso de ISRS y de ISRNS en la úlcera péptica activa puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
	Inhibidores de la bomba de protones (ej. omeprazol, lansoprazol)	Citalopram/escitalopram (C) (omeprazol inhibe el metabolismo)	Cualquier alternativa.	

<b>1.4 Diarrea</b>	Fármacos espasmolíticos (ej. codeína, loperamida)	Ninguno específicamente contraindicado	Cualquiera	Los ISRS pueden causar o empeorar la diarrea. Los ISRS y los ISRN causan náuseas.
<b>1.5 Enfermedades inflamatorias intestinales</b>	Aminosalicilatos (ej. mesalazina, olsalazina, balsalazida)  Corticosteroides  Moduladores de Citoquinas (ej. infliximab, adalimumab)	Ninguno específicamente contraindicado	Cualquiera	La absorción de los antidepresivos puede verse afectada en la enfermedad inflamatoria intestinal.
<b>1.6 Estreñimiento</b>	Laxantes	Antidepresivos tricíclicos ( <b>A</b> ) (enlentecen la motilidad)  Paroxetina ( <b>A</b> )	Cualquier alternativa (ej. ISRS)	Se pueden usar laxantes para el tratamiento con antidepresivos que producen estreñimiento.
<b>2.1/2.2 Fallo cardíaco</b>	Fármacos digitálicos (digoxina; digital)	La hierba de S. Juan ( <b>A</b> ) (reduce los niveles plasmáticos de digoxina)  Antidepresivos tricíclicos ( <b>A</b> ) (posiblemente son proarrítmicos en enfermedades cardíacas)  Venlafaxina ( <b>A</b> ) (no recomendada en aquellos con alto riesgo de arritmia)  Trazodona ( <b>A</b> ) (aumenta los niveles plasmáticos de digoxina)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, mirtazapina)	

Diuréticos tiazídicos (bendroflumetiazida, etc.)	Reboxetina ( <b>A</b> ) (aumenta el riesgo de hipokalemia) IMAO/Tricíclicos/Mirtazapina ( <b>C</b> ) (aumentan el riesgo de hipotensión postural)	Cualquier alternativa (ej. ISRS)	Evitar el litio - niveles plasmáticos aumentados por tiazidas  Puede aumentar el riesgo de antidepresivos asociados a hiponatremia.
Diuréticos de asa (furosamida, bumetadina)	Reboxetina ( <b>A</b> ) (aumenta el riesgo de hipocalcemia) IMAO/ Tricíclicos ( <b>C</b> ) (aumentan el riesgo de hipotensión postural)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, mirtazapina)	Evitar el litio - niveles plasmáticos aumentados por diuréticos de asa  Puede aumentar el riesgo de antidepresivos asociados a hiponatremia.
Otros diuréticos (amilorida, eplerenona)	Hierba de S. Juan ( <b>A</b> ) (reduce los niveles plasmáticos de eplerenona)	Cualquier alternativa (ej. ISRS)	Puede aumentar el riesgo de antidepresivos asociados a hiponatremia.

<b>2.3.2 Arritmia cardíaca</b>	Antiarrítmicos (ej. amiodarona, disopiramida flecainida, lidocaína, propafenona, etc.)	Tricíclicos ( <b>A</b> ) (aumentan el riesgo de arritmias) Citalopram/escitalopram ( <b>A</b> ) (aumentan los niveles plasmáticos de flecainida y propafenona) Fluoxetina ( <b>A</b> ) (aumentan los niveles plasmáticos de flecainida y propafenona) Paroxetina ( <b>A</b> ) (aumentan los niveles plasmáticos de flecainida y propafenona) Duloxetina ( <b>A</b> ) (aumentan los niveles plasmáticos de flecainida) Venlafaxina ( <b>A</b> ) (posible aumento de riesgo de arritmia) Trazodona ( <b>C</b> ) (posiblemente aumenta el riesgo de arritmia) Reboxetina ( <b>C</b> ) (puede causar hipokalemia)	Sertralina Mirtazapina Moclobemida Mianserina	Todos los fármacos recomendados deberían ser usados con precaución.
--------------------------------	--	--	--	---

<b>2.4/2.5 Hipertensión</b>	Fármacos Betabloqueantes (ej. propanolol, metoprolol, etc.)	Tricíclicos (A) (aumentan el riesgo de arritmia con sotalol) Tricíclicos (C) (aumentan el riesgo de hipotensión postural) Tricíclicos (C) (niveles plasmáticos aumentados por labetalol y propanolol) Citalopram/escitalopram (C) (aumentan los niveles de metoprolol) Paroxetina (C) (puede aumentar los niveles plasmáticos de metaprolol) Fluvoxamina (C) (puede aumentar los niveles plasmáticos de propanolol) Mirtazapina (C) (aumenta el riesgo de hipotensión postural) Venlafaxina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Duloxetina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Reboxetina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Trazodona (C) (aumenta el riesgo de hipotensión postural)	Sertralina	Mejor evitar todos los IMAO por el riesgo de crisis hipertensiva
-----------------------------	--	--	------------	--

Fármacos vasodilatadores (ej. diazoxida, hydralazina, prazosin, doxazosina, etc.)	Tricíclicos (C) (aumentan el riesgo de hipotensión postural) Mirtazapina (C) (aumenta el riesgo de hipotensión postural) Venlafaxina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Duloxetina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Reboxetina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial)	Cualquier alternativa (ej. ISRS)	Mejor evitar todos los IMAO por el riesgo de crisis hipertensiva  La paroxetina y la fluoxetina pueden inhibir el metabolismo de la doxazosina
Antihipertensivos de acción central (ej. metildopa, clonidina, etc.)	Tricíclicos (A) (Antagonizan los efectos de la clonidina) Mirtazapina (C) (aumenta el riesgo de hipotensión postural) Venlafaxina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Duloxetina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Reboxetina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Trazodona (C) (aumenta el riesgo de hipotensión postural)	Cualquier alternativa (ej. ISRS)	Probablemente mejor evitar todos los IMAO por el riesgo de crisis hipertensiva.  La mirtazapina y la trazodona pueden antagonizar los efectos de la clonidina.

	Inhibidores de la ECA; Antagonistas de la Angiotensina II (ej. Captopril, enalapril, losartan, aliskiren)	Tricíclicos (C) (aumentan el riesgo de hipotensión postural) Mirtazapina (C) (aumenta el riesgo de hipotensión postural) IMAOS (A) (pueden aumentar los efectos hipotensores de los inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina). Venlafaxina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Duloxetina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Reboxetina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial)	Cualquier alternativa (ej. ISRS)	Evitar el litio- Niveles plasmáticos aumentados por los IECA.
	Antagonistas de los canales de calcio (ej. nifedipino, verapamilo)	Tricíclicos (C) (aumentan el riesgo de hipotensión postural) Mirtazapina (C) (aumenta el riesgo de hipotensión postural) Venlafaxina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Duloxetina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Reboxetina (A) (puede empeorar la hipertensión arterial) Trazodona (C) (aumenta el riesgo de hipotensión postural)	Cualquier alternativa (ej. ISRS)	Evitar el litio- el diltiazem y el verapamilo pueden precipitar neurotoxicidad.
2.6 Angina	Nitratos (ej. NTG, mononitrito de isosorbida)	Tricíclicos (C) (la sequedad bucal puede reducir la absorción de los comprimidos sublinguales) IMAOS (A) (aumentan los efectos hipotensores)	Cualquier alternativa (ej. ISRS)	La paroxetina tiene leves propiedades anticolinérgicas.

<b>2.8/2.9 Condiciones que requieren anticoagulación</b>	Anticoagulantes parenterales (ej. heparina, Heparina LMW)	ISRS (A) (probable aumento del riesgo de sangrado) Venlafaxina (A) (probable aumento del riesgo de sangrado) Duloxetina (A) (probable aumento del riesgo de sangrado)	Cualquier alternativa (ej. Trazodona, reboxetina, tricíclicos)	
	Anticoagulantes orales (warfarina, fenindiona)	ISRS (A) (aumentan efecto anti coagulante) ADT(A) (aumentan o reducen el efecto anticoagulante) Mirtazapina (A) (aumenta efecto anti coagulante) Hierba de S. Juan (A) (reduce los niveles plasmáticos de warfarina) Venlafaxina (C) (posiblemente aumenta efecto anti coagulante) Duloxetina (C) (posiblemente aumenta efecto anti coagulante)	Reboxetina (C) Trazodona (C) Mianserina (C)	Fluvoxamina y fluoxetina inhiben el metabolismo de la warfarina.  Los efectos anticoagulantes pueden verse aumentados sin cambios en el INR.
<b>2.12 Dislipemia.</b>	Secuestradores de ácidos grasos (ej. colestipol, colestyramina)	Ninguna contraindicación específica	Cualquier	
	Ezetimiba	Ninguna contraindicación específica	Cualquier	
	Fibratos (ej. bezafibrato)	Ninguna contraindicación específica	Cualquier	Probablemente mejor evitar los IMAO con el bezafibrato -riesgo de hepatotoxicidad.
	Estatinas (ej. Atorvastatina, simvastatina)	Hierba de S. Juan (A) (reduce el efecto de la atorvastatina)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, ADT, otros)	
	Ácidos grasos omega 3 (ej. maxepa, omacor)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	Los ácidos grasos omega 3 pueden tener efectos antidepresivos.

3.1/3.2/3.3/Asma EPOC	Inhaladores broncodilatadores (ej. salbutamol, ipratropio)	Ninguna contraindicación específica	Cualquier a	
	Teofilina	Fluvoxamina (A) (inhibe el metabolismo de la teofilina) Hierba de S. Juan (A) (aumenta el metabolismo de la teofilina)	Cualquier alternativa (ej. otros ISRS)	
	Corticosteroides (ej. prednisona, beclometasona)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
	Antagonistas de los leucotrienos (ej. montelukast)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
3.4 Alergia	Antihistamínicos sedativos (ej. clorfenamina, hydroxyzina, prometazina)	Tricíclicos (C) (aumenta los efectos de sedación y anticolinérgicos) Trazodona (C) (aumenta la sedación) Mirtazapina (C) (aumenta la sedación) Fenelzina (C) (aumenta los efectos de sedación y anticolinérgicos) ISRS (C) (efectos antagonistas por la cyproheptadina)	Cualquier alternativa (ISRS, reboxetina)	Probablemente mejor evitar el uso de ciproheptadina con antidepresivos serotoninérgicos
	Antihistamínicos no sedativos (ej. cetirizina, loratadina)	Tricíclicos (C) (Posiblemente aumenten los efectos sedativos) Trazodona (C) (Posiblemente aumente los efectos sedativos) Mirtazapina (C) (Posiblemente aumente los efectos sedativos)	Cualquier alternativa (ISRS, reboxetina)	Evitar el uso de mizolastina con tricíclicos y venlafaxina.
	Omalizumab	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	

	Adrenalina	Tricíclicos (A) (riesgo de hipertensión arterial y de arritmia)	Cualquiera	Cuando la adrenalina sea necesaria en un paciente tratado con antidepresivos tricíclicos, es esencial una estrecha vigilancia.
	Descongestionantes orales nasales (ej. pseudoefedrina)	IMAO (A) (riesgo de crisis hipertensiva) ADT (C) (el fabricante aconseja precaución)	Cualquiera alternativa	
<b>4.1.1 Insomnio</b>	Hipnóticos (ej. temazepam, prometazina)	Tricíclicos (C) (aumentan la sedación) Mirtazapina (C) (aumenta la sedación) Trazodona (C) (aumenta la sedación)	Cualquiera alternativa (ej. ISRS (C), ISRNS, reboxetina)	Fluvoxamina, paroxetina y fluoxetina pueden prolongar la acción de algunas benzodiacepinas  La sertralina puede aumentar los efectos sedativos del zolpidem
<b>4.1.2/3 Ansiedad</b>	Ansiolíticos (ej. benzodiacepinas, buspirona, meprobamato, barbitúricos)	Tricíclicos (C) (aumentan la sedación) Mirtazapina (C) (aumentan la sedación) Trazodona (C) (aumenta la sedación) IMAOS (A) (evitar con buspirona solamente)	Cualquier alternativa (ej. ISRS (C), ISRNS, reboxetina)	Fluvoxamina, paroxetina y fluoxetina pueden prolongar la acción de algunas benzodiacepinas  La hierba de S. Juan puede reducir los efectos de algunas benzodiacepinas.

<b>4.2 Psicosis</b>	Antipsicóticos (ej. clorpromazina, haloperidol, clozapina, olanzapina)	Tricíclicos (C) (aumentan el riesgo de hipotensión, sedación y arritmia) Mirtazapina (C) (aumenta la sedación) Trazodona (C) (aumenta el riesgo de sedación y de hipotensión) Paroxetina (C) (aumenta los niveles plasmáticos de clozapina) Fluoxetina (C) (aumenta los niveles plasmáticos de clozapina) Fluvoxamina (A) (aumenta sustancialmente los niveles plasmáticos de clozapina) Venlafaxina (C)	Cualquier alternativa (ej. citalopram, reboxetina)	Complejas interacciones con fármacos individuales consultar al especialista antes de iniciar un nuevo antidepresivo.
<b>4.2.3. Trastorno bipolar</b>	Estabilizadores del humor (ej. litio, valproato, carbamazepina)	ISRS (C) (aumentan el riesgo de efectos en el SNC) Venlafaxina (C) (aumenta el riesgo de efectos serotoninérgicos; posible riesgo de aumentar los niveles plasmáticos de litio) Tricíclicos (C) (aumenta el riesgo de efectos serotoninérgicos; posible aumento del riesgo de toxicidad por litio) Hierba de S. Juan (A) (reduce los niveles plasmáticos de carbamazepina)	Cualquier alternativa (ej. mirtazapina, reboxetina, duloxetina)	ISRS y los tricíclicos son ampliamente utilizados junto con litio - interacciones adversas son raras.  La carbamazepina es un potente inductor enzimático y reduce los niveles plasmáticos de muchos tricíclicos y otros antidepresivos.

<b>4.4. TDAH</b>	Estimulantes (ej. dexamfetamina, metilfenidato, atomoxetina, modafinil)	Tricíclicos ( <b>A</b> ) (aumentan el riesgo de arritmia) IMAOS ( <b>A</b> ) (riesgo de crisis hipertensiva) Moclobemida ( <b>A</b> ) (riesgo de crisis hipertensiva) Fluoxetina ( <b>A</b> ) (aumento de los niveles plasmáticos de atomoxetina) Paroxetina ( <b>A</b> ) (aumento de los niveles plasmáticos de atomoxetina) Mirtazapina ( <b>C</b> ) (el fabricante advierte precaución con atomoxetina) Reboxetina ( <b>C</b> ) (el fabricante advierte precaución con atomoxetina)	Cualquier alternativa (ej. Citalopram, sertralina, reboxetina ( <b>C</b> ), mirtazapina ( <b>C</b> ))	Todos los antidepresivos pueden aumentar el riesgo de convulsiones cuando se da atomoxetina  Los ISRS/ISRNS pueden aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico con dexamfetamina.
<b>4.5 Obesidad</b>	Orlistat	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	La disminución del tiempo de tránsito intestinal puede afectar la absorción de algunos medicamentos .
	Supresores centrales del apetito (ej. sibutramina)	Todos los antidepresivos ( <b>A</b> ) (aumentan el riesgo de toxicidad en el SNC con sibutramina)	Ninguno	Evitar la co-prescripción de antidepresivos con sibutramina.
<b>4.6 Nauseas y vertigo</b>	Antihistamínicos (ej. Cinarizina, prometazina)	Tricíclicos ( <b>C</b> ) (aumentan el riesgo de sedación) Trazodona ( <b>C</b> ) (aumenta el riesgo de sedación) Mirtazapina ( <b>C</b> ) (aumenta el riesgo de sedación) IMAOS ( <b>A</b> ) (contraindicados con prometazina)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, venlafaxina, reboxetina)	ISRS, venlafaxina, duloxetina frecuentemente causan o empeoran las náuseas y los vómitos.
	Fenotiazinas (ej. proclorperazina)	Tricíclicos ( <b>C</b> ) (aumentan el riesgo de sedación y de posibles arritmias) Mirtazapina ( <b>C</b> ) (aumenta el riesgo de sedación) Trazodona ( <b>C</b> ) (aumenta el riesgo de sedación)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, ISRNS, reboxetina)	
	Domperidona y metoclorpramina	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	

	Antagonistas 5HT3 (ej. ondansetron)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
	Nabilona	Tricíclicos (C) (aumentan el riesgo de sedación) Trazodona (C) (aumenta el riesgo de sedación) Mirtazapina (C) (aumenta el riesgo de sedación)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, ISRN, reboxetina)	
	Hyoscina	Tricíclicos (C) (aumentan el riesgo de sedación y efectos antimuscarínicos) Trazodona (C) (aumenta el riesgo de sedación) Mirtazapina (C) (aumenta el riesgo de sedación)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, ISRN, reboxetina)	
4.7.1./2 Dolor	Aspirina/paracetamol (con o sin opiáceos leves)	ISRS (C) (aumentan el riesgo de sangrado con la aspirina) Venlafaxina (C) (aumenta el riesgo de sangrado con la aspirina)	Cualquier alternativa (ej. tricíclicos, mirtazapina, trazodona)	
	Opioides	Tricíclicos (C) (aumentan el riesgo de sedación y estreñimiento) Trazodona (C) (aumenta el riesgo de sedación) Mirtazapina (C) (aumenta el riesgo de sedación) IMAOS (A) (aumenta el riesgo de excitación y de depresión del SNC) Moclobemida (A) (aumenta el riesgo de excitación y de depresión del SNC y depresión) ISRS (C) (aumenta el riesgo de toxicidad del SNC con tramadol, petidina y oxycodona) Fluvoxamina (A) (aumenta los niveles plasmáticos de metadona) Duloxetina (C) (aumenta el riesgo de efectos serotoninérgicos con tramadol y petidina)	Cualquier alternativa (ej. ISRS (C), mirtazapina, (C), reboxetina)	

<b>4.7.4 Migrña</b>	Agonistas 5HT1 (ej. sumatriptan, zolmitriptan)	ISRS ( <b>A</b> ) (aumentan el riesgo de toxicidad en el SNC y efectos serotoninérgicos) Duloxetina ( <b>A</b> ) (aumenta el riesgo de efectos serotoninérgicos) Venlafaxina ( <b>A</b> ) (aumenta el riesgo de efectos serotoninérgicos) IMAOS ( <b>A</b> ) (aumentan el riesgo de toxicidad del SNC) Moclobemida ( <b>A</b> ) (aumenta el riesgo de toxicidad del SNC)	Cualquier alternativa (ej. Tricíclicos, trazodona, mirtazapina)	Probablemente mejor evitar la clomipramina.
	Ergot alkaloids (e.g. ergotamine)	Reboxetina ( <b>A</b> ) (aumento del riesgo de hipertensión) ISRS ( <b>C</b> ) (aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico)	Cualquier alternativa	
	Agentes profilácticos de la migrña (ej. pizotifen, clonidina)	Reboxetina ( <b>A</b> ) (aumenta el riesgo de hipertensión con la metisergida) Tricíclicos/reboxetina/trazodona/mirtazapina ( <b>C</b> ) (pueden antagonizar los efectos de la clonidina)	Cualquier alternativa (ej. ISRS)	Algunos fabricantes recomiendan evitar la administración conjunta de inhibidores de la MAO y los tricíclicos con algunos agonistas alfa 2 (pero no clonidina)
<b>4.8 Epilepsia</b>	Anticonvulsivantes (ej. Valproato, carbamazepina)	Complejas interacciones- solicitar el asesoramiento de especialistas		
<b>4.9.1/2 Enfermedad de Parkinson</b>	Agonista dopaminérgico (ej. bromocriptina, pramipexola)	Ninguno específicamente contraindicado	Cualquiera	Los agonistas de la dopamina tienen algunas propiedades antidepresivas

	Levodopa (ej. sinemet, madopar)	IMAOS (A) (aumentan el riesgo de hipertensión arterial) Moclobemida (C) (aumenta el riesgo de efectos adversos)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, ISRNS, tricíclicos, trazodona, etc.)	Los ISRS, particularmente la paroxetina, pueden empeorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson
	Inhibidores IMAOb (ej. selegilina, rasagilina)	ISRS (A) (aumentan el riesgo de excitación del SNC y de hipertensión) Tricíclicos (A) (aumentan el riesgo de excitación del SNC) IMAOS (A) (aumentan el riesgo de hipotensión) Moclobemida (A) (aumenta el riesgo de excitación del SNC) Venlafaxina (A) (aumenta el riesgo de excitación del SNC) Duloxetina (A) (aumenta el riesgo de excitación del SNC)	Trazodona, reboxetina, mirtazapina.	Selegilina también tiene actividad antidepresiva
	Inhibidores COMT (entacapone, tolcapone)	IMAOS (A) (aumento del riesgo de hipertensión) Tricíclicos (C) (el fabricante advierte precaución) ISRS (C) (el fabricante advierte precaución) Moclobemida (C) (el fabricante advierte precaución) Venlafaxina (C) (el fabricante advierte precaución) Duloxetina (C) (el fabricante advierte precaución)	ISRS, trazodona (con precaución)	
	Amantidina	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
	Fármacos antimuscarínicos (ej. procyclidina, benzatropina)	Tricíclicos (C) (aumentan los efectos antimuscarínicos) IMAOS (C) (aumentan los efectos antimuscarínicos) Paroxetina (C) (aumenta los niveles plasmáticos de procyclidina)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, mirtazapina, trazodona)	

<b>4.9.3 Tremor, corea, tics y enfermedades relacionadas</b>	Haloperidol	Tricíclicos ( <b>A</b> ) (aumentan el riesgo de arritmia)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, mirtazapina, trazodona)	
	Riluzole	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	Se aconseja evitar los antidepresivos asociados con náuseas (ISRS, venlafaxina, duloxetina) y neutropenia (mianserina)
	Tetrabenazina	IMAOS ( <b>A</b> ) (aumentan el riesgo de excitación del SNC y de hipertensión)	Cualquier alternativa	Tetrabenazina es bien conocida como precipitante de la depresión  Paroxetina/fluoxetina pueden inhibir el metabolismo de la tetrabenazina.
<b>4.10 Dependencia alcohol</b>	Acamprosato	Ninguna contraindicación específica	Cualquier alternativa	
	Disulfiram	Tricíclicos ( <b>A</b> ) (aumentan la concentración plasmática y de la reacción al alcohol)	Cualquier alternativa	Todos los antidepresivos deberían usarse con precaución.

<b>4.10 Tabaco</b>	Bupropion	Tricíclicos (A) (aumentan el riesgo de convulsiones) IMAOs (A) (el fabricante advierte evitar el uso concomitante) Citalopram (C) (posiblemente aumente los niveles plasmáticos)	Cualquier alternativa (ej. ISRS)	Bupropion es un antidepresivo. Ha sido utilizado con seguridad, como los ISRS  Probablemente inhibe el metabolismo de todos los ISRS.
	Nicotina	Ninguno específicamente contraindicado	Cualquier alternativa	Notificar que el tabaco induce al CYP1A2. Los niveles plasmáticos de fluvoxamina y algunos otros antidepresivos pueden verse disminuidos por el tabaco.  Se pueden esperar aumentos cuando cesa el consumo.
	Vareniclina	Ninguna contraindicación específica	Cualquier alternativa	Advertir que se han informado cambios de humor, depresión e ideación suicida.
<b>4.10 Dependencia de opiáceos</b>	Buprenorfina	Tricíclicos (C) (aumento del riesgo de sedación y estreñimiento) Trazodona (C) (aumento del riesgo de sedación) Mirtazapina (C) (aumento del riesgo de sedación)	Cualquier alternativa (ej. cualquier ISRS)	El Fabricante aconseja precaución con los IMAO

	Metadona	Fluvoxamina (A) (aumenta los niveles de metadona) IMAOS (A) (contraindicado por el fabricante)	Cualquier alternativa	Sertralina, paroxetina y fluoxetina pueden aumentar los niveles plasmáticos de metadona-precaución.
	Lofexidina	Tricíclicos (A) (aumento del riesgo de arritmia) Mirtazapina (C) (puede antagonizar los efectos de la lofexidina)	Cualquier alternativa	
	Naltrexona	Ninguno específicamente contraindicado	Cualquiera	
<b>4.11 Demencia</b>	Inhibidores de la acetilcolinesterasa (ej. donepezilo)	Tricíclicos (A) (efectos antagonistas de los fármacos antidemencia) IMAOS (A) (efectos antagonistas de los fármacos antidemencia) Paroxetina (C) (aumento de los niveles de galantamina) Fluoxetina (C) (aumento de los niveles de galantamina)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, trazodona, mirtazapina)	Los efectos antimuscarínicos de algunos antidepresivos directamente antagonizan los efectos de los inhibidores de la colinesterasa
	Memantina	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	Probablemente mejor evitar antidepresivos antimuscarínicos con memantina.
<b>5.1 Infección bacteriana</b>	Penicilinas (ej. Amoxicilina, fenoxymetylpenilina, flucloxacilina)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
	Cefalosporinas (ej. cefadroxil, cefalexin)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
	Tetraciclinas (ej. doxiclina, oxytetraciclina)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	

Macrólidos (ej. eritromicina, claritromicina)	Tricíclicos (A) (aumento del riesgo de prolongación del QT) Reboxetina (A) (el fabricante sugiere evitar el uso concomitante) Mirtazapina (C) (los niveles plasmáticos pueden incrementarse) Trazodona (C) (los niveles plasmáticos pueden incrementarse por la eritromicina) Venlafaxina (C) (los niveles plasmáticos pueden incrementarse)	Cualquier alternativa (Ej. ISRS)	La eritromicina y fluvoxamina pueden inhibir el metabolismo de cada uno - evitar
Clindamicina	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
Sulfonamidas (cotrimoxazoles)	Mianserina (C) (aumenta el riesgo de discrasia sanguínea)	Cualquier alternativa	
Fármacos antituberculosos (ej. isoniazida, rifampicina, etambutol)	Tricíclicos (C) (aumento del riesgo de convulsiones con cicloserina, los niveles plasmáticos se reducen por la rifampicina)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, mirtazapina, trazodona)	La rifampicina es un potente inductor enzimático. Precaución con todos los antidepresivos.
Metronidazol y tinidazol	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
Quinolonas (ej. ciprofluoxacino, norfloxacino)	Tricíclicos (A) (aumentan el riesgo de arritmias) Duloxetina (C) (metabolismo inhibido por ciprofluoxacino)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, mirtazapina)	
Fármacos para infección del tracto urinario (ej. nitrofurantoína, metenamina)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	

<b>5.2 Infección fúngica</b>	Fármacos antifúngicos (fluconazol, itraconazol)	Reboxetina ( <b>A</b> ) (el fabricante aconseja evitar el uso concomitante con imidazoles y triazoles) Mirtazapina ( <b>C</b> ) (niveles plasmáticos aumentados por el ketoconazol) Hierba de S. Juan ( <b>A</b> ) (reduce los niveles de voriconazol) Tricíclicos ( <b>C</b> ) (niveles plasmáticos aumentados por la terbinafina)	Cualquier alternativa (ej. ISRS)	Ketoconazol es un inhibidor del CYP34A. Puede aumentar los niveles de mirtazapina, reboxetina, venlafaxina, trazodona y algunos tricíclicos Terbinafina inhibe al CYP2D6. Puede aumentar los niveles de ISRS y los tricíclicos.
<b>5.3 Infección viral</b>	Fármacos para el VIH (ej. zidovudina, indinavir, efavirenz)	ISRS ( <b>C</b> ) (niveles plasmáticos reducidos por el amprenavir, darunavir, ritonavir (puede también aumentar los niveles) y el efavirenz) Tricíclicos ( <b>C</b> ) (posibilidad de aumentar los niveles plasmáticos/efectos secundarios con amprenavir y ritonavir) Trazodona ( <b>C</b> ) (aumenta los efectos secundarios con ritonavir) Venlafaxina ( <b>A</b> ) (disminuye los niveles de indinavir)	Cualquier alternativa (ej. mirtazapina, reboxetina)	Complejas interacciones. Buscar el asesoramiento de especialistas cuando sea posible  Los ISRS son recomendados por los especialistas de las guías.
	Fármacos para el herpes simple y la varicela (ej. aciclovir)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
	Fármacos para el citomegalovirus (ej. ganciclovir)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
	Fármacos para la hepatitis B (ej. entecavir)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
	Fármacos para el influenza (ej. oseltamivir, zanamivir)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	

<b>5.4 Infección por protozoos</b>	Antimaláricos (ej. cloroquina, mefloquina)	Ninguna contraindicación específica (excepto con artemeter/lumefantrina (Riamet))	Cualquiera-pero ver comentarios	Evite todos los antidepresivos con artemeter / lumefantrina (Riamet)  Quinina y mefloquina no deberían darse a la vez que los antidepresivos tricíclicos (riesgo de arritmias)  Quinina inhibe el CYP2D6. Puede aumentar los niveles de ISRS y tricíclicos
	Amebicidas (metronidazol, tinidazol)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
<b>5.5 Infección por hemiltos</b>	Antihemilticos (ej. mebenazdola, piperazina)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
<b>6.1 Diabetes</b>	Insulina	ISRS ( <b>C</b> ) (se han informado cambios en la glucemia) Tricíclicos ( <b>C</b> ) (la taquicardia/hipotensión pueden minimizar la hiperglucemia) IMAOS ( <b>A</b> ) (efectos hipoglucemiantes aumentados)	Cualquier alternativa (ej. Mirtazapina, ISRNS, reboxetina)	Mirtazapina puede causar aumento de peso.

	Antidiabéticos orales Sulfonilureas (ej. glibenclamida, glipizida)  Biguanidas (metformina)  Otras (ej. exenatida, pioglitazona, rosiglitazona)	ISRS ( <b>C</b> ) (se han informado cambios en la glucemia) Tricíclicos ( <b>C</b> ) (la taquicardia/hipotensión pueden minimizar la hiperglucemía) IMAOS ( <b>A</b> ) (efectos hipoglucemiantes aumentados)	Cualquier alternativa (ej. Mirtazapina, ISRNS, reboxetina)	Mirtazapina puede causar aumento de peso
<b>6.2 Enfermedades del tiroides</b>	Tiroxina; liotironina	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	Las hormonas tiroideas aumentan los efectos antidepresivos  Riesgo teórico de arritmia con tricíclicos-precaución.
	Fármacos antitiroideos (ej. carbimazol)	Mianserina (posiblemente aumente el riesgo de discrasia sanguínea)	Cualquier alternativa	
<b>6.3.2 Terapia glucocorticoideas</b>	Corticoides (ej. prednisona)	Ninguna contraindicación específica (pero ver comentarios) ISRS/ venlafaxina/ duloxetina ( <b>C</b> ) ( posible aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal superior)	Cualquier alternativa (ej. Reboxetina, mirtazapina, trazodona)	Los corticosteroides están asociados con euforia, cambios de humor, depresión y suicidio.
<b>6.4 Menopausia</b>	THS (varias preparaciones)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
<b>6.4 Síndrome relacionado con la testosterona</b>	Testosterona	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
	Antiandrógenos (ciproterona, dutasterida)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	

	Esteroides anabolizantes (ej. nandrolona)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
<b>6.5.1 Infertilidad</b>	Clomifeno	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
	Gonadotropinas (ej. folitropina)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
<b>6.5.1 Fallo en el crecimiento</b>	Hormona del crecimiento (ej. somatropina)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
<b>6.5.1 Acromegalia</b>	Antagonistas de la hormona de crecimiento (ej. pegvisomant)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
<b>6.5.2 Diabetes insípida</b>	ADH (ej. vasopresina, desmopresina)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	Todos los antidepresivos están relacionados con SIADH
<b>6.5 SIADH</b>	Demecolcyclina	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	Todos los antidepresivos se asocian con SIADH
<b>6.6.2 Osteoporosis</b>	Bifosfonatos (ej. disodio, elidronato, clodronato de sodio)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
<b>6.7.2 Endometriosis</b>	Danazol, gestrinona	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	El danazol tiene propiedades inhibidoras enzimáticas.
	Análogos gonadorelina (ej. goserelin)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
<b>6.7.2 Infertilidad femenina</b>	Antagonistas LHRH (ej. cetrorelix, ganirelix)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	Puede inducir cambios sanguíneos

<b>6.7.3 Síndrome de Cushing</b>	Metirapona, trilostana	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	Muy alta prevalencia de depresión en el síndrome de Cushing
<b>7.3 Anticonceptivos</b>	Anticonceptivos orales (ej. combinados orales/progesterona solamente)	Tricíclicos ( <b>C</b> ) ( posible aumento de niveles plasmáticos y antagonismo de los efectos antidepresivos) Hierba de S. Juan ( <b>A</b> ) (reduce la eficacia anticonceptiva)	Cualquier alternativa (Ej. ISRS, mirtazapina, reboxetina, trazodona)	Los estrógenos tienen un efecto depresógeno.
<b>7.4 Retención urinaria</b>	Alfa bloqueantes (ej. doxazosin, indoramin)	Ver 2.4/2.5	Ver 2.4/2.5	
<b>7.4.2 Incontinencia urinaria</b>	Antimuscarínicos (ej. oxybutynina, propiverina)	Tricíclicos ( <b>C</b> ) (aumentan los efectos antimuscarínicos) Paroxetina ( <b>C</b> ) (aumentan los efectos antimuscarínicos)	Cualquier alternativa (Ej. ISRS, mirtazapina, reboxetina, trazodona)	
<b>7.4.5 Disfunción eréctil</b>	Inhibidores de la fosfodiesterasa (ej. sildenafil)	Tricíclicos ( <b>C</b> ) ( posible aumento de efectos hipotensivos) Trazodona ( <b>C</b> ) ( posible aumento de efectos hipotensivos)	Cualquier alternativa (Ej. ISRS, mirtazapina, reboxetina, trazodona)	Los inhibidor de CYP3A4 (paroxetina, fluoxetina) pueden aumentar los niveles plasmáticos de los inhibidores de la fosfodiesterasa. Usar con precaución.

<b>8.1/2 Enfermedades malignas</b>	Fármacos citotóxicos	Mianserina ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de depresión de la médula ósea)	Cualquier alternativa	
	Agentes alkilantes (ej. clormabucil, ciclofosfamida)			
	Antraciclinas (ej. daunorubicina, doxorubicin)			
	Antimetabolitos (ej. metotrexate)			
	Alcaloides Vinca (ej. etoposida, vincristina)			
	Compuestos de platino (por ejemplo, el cisplatino, carboplatino)			
	Inhibidores de la proteinkinasa (ej. imatinib)	Mianserina ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de depresión de la médula ósea) Tricíclicos ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de prolongación del QT)	Cualquier alternativa (ej. ISRS; mirtazapina, trazodona)	Nilotinib es un inhibidor de la CYP3A4 y 2D6. Precaución con todos los antidepresivos.
	Taxanos (ej. paclitaxel)	Mianserina ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de depresión de la médula ósea)	Cualquier alternativa	
	Inhibidores de la topoisomerasa (ej. irinotecan)	Mianserina ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de depresión de la médula ósea) Tricíclicos ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de arritmia)	Cualquier alternativa	

	Trastuzumab	Mianserina ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de depresión de la médula ósea) Tricíclicos ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de arritmia)	Cualquier alternativa	
<b>8.2.1 Trasplante de órganos</b>	Inmunosupresores antiproliferativos (ej. azatioprina, micofenolato)	Mianserina ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de depresión de la médula ósea)	Cualquier alternativa	
	Otros inmunosupresores (ej. ciclosporina, tacrolimus)	Mianserina ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de depresión de la médula ósea) Hierba de S. Juan ( <b>A</b> ) (reduce los niveles plasmáticos de ciclosporina y tacrolimus)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, mirtazapina, trazodona)	Paroxetina y fluoxetina inhiben el CYP3A4 y pueden aumentar los niveles de ciclosporina y tacrolimus.
<b>8.2.3 Linfoma</b>	Rituximab y alemtuzumab	Mianserina ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de depresión de la médula ósea) Tricíclicos ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de arritmia y de hipotensión)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, ISRNS, mirtazapina, trazodona)	
<b>8.2.4 Hepatitis/ esclerosis múltiple</b>	Interferon alfa, interferón beta, glatiramer, natalizumab	Mianserina ( <b>A</b> ) ( posible aumento del riesgo de depresión de la médula ósea)	Cualquier alternativa	La depresión y la ideación suicida son efectos adversos bien conocidos del interferon.
<b>8.3.4 Cáncer de mama</b>	Antagonistas estrogénicos (tamoxifeno); Inhibidores de la aromatasa (ej. anastrozola, letrozola)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	

<b>8.3.4 Cáncer de próstata</b>	Antagonistas gonadorelina (ej. goserelin) Antiandrógenos (ej. ciproterona)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	Puede inducir cambios de humor
<b>9.1 Deficiencia de hierro</b>	Sulfato ferroso, fumarato ferroso	Tricíclicos (C) (empeora el estreñimiento)	Cualquier alternativa	
<b>9.1 Anemias megaloblásticas</b>	Hidroxicobalamina, ácido fólico	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
<b>9.1 Anemias renales</b>	Eritropoyetina	Venlafaxina (C) (aumenta el riesgo de hipertensión) Duloxetina (C) (aumenta el riesgo de hipertensión) Reboxetina (C) (aumenta el riesgo de hipertensión)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, mirtazapina, tricíclicos)	
<b>9.6 Deficiencia de vitaminas</b>	Vitaminas (ej. retinol, tiamina, ácido ascórbico, ergocalciterol, tocoferol)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	
<b>10.1. Trastornos musculoesqueléticos y enfermedad de las articulaciones</b>	AINE (ej. ibuprofeno, naproxeno, coxibs)	ISRS (A) (aumentan el riesgo de sangrado) ISRNS (A) (aumentan el riesgo de sangrado)	Cualquier alternativa (ej. mirtazapina, reboxetina, tricíclicos)	
<b>10.1.3 Artritis reumatoide</b>	Agentes modificadores de la enfermedad (ej. oro, penicilina, cloroquina)	Mianserina (A) (aumenta el riesgo de toxicidad sanguínea) Tricíclicos (A) (aumentan el riesgo de arritmia con cloroquina/hidroxicloroquina)	Cualquier alternativa (ej. ISRS, ISRNS, mirtazapina)	

<b>10.1.3. Fármacos que afectan la respuesta inmune en la AR</b>	Metotrexate, azatioprina, ciclosporina, moduladores de citoquinas, TNF alfa inhibidores	Mianserina ( <b>A</b> ) (aumenta el riesgo de discrasia sanguínea) Hierba de S. Juan ( <b>A</b> ) (reduce los niveles plasmáticos de ciclosporina)	Cualquier alternativa	
<b>10-1-4 Gota e hiperuricemia</b>	Colchicina, allopurinol, probenecid (para AINE ver arriba)	Mianserina ( <b>A</b> ) (aumentan el riesgo de discrasia sanguínea con el allopurinol y la sulfpirazona)	Cualquier alternativa	
<b>10.2.1 Miastenia gravis</b>	Anticolinesterasas (ej. neostigmina, piridostigmina)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	Los tricíclicos pueden aliviar algunos de los efectos adversos parasimpáticos
<b>10.2.2 Espasmos musculares o espasticidad</b>	Baclofeno, dantroleno, etc	Fluvoxamina ( <b>A</b> ) (aumento de los niveles plasmáticos de tizanidina) Tricíclicos ( <b>A</b> ) (aumentan el efecto del baclofeno)	Cualquier alternativa	
<b>11.6 Glaucoma</b>	Inhibidores de la anhidrasa carbónica (ej. acetazolamida)	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	Muchos antidepresivos antimuscarínicos están contraindicados en el glaucoma
<b>14.4 Prevención de enfermedades infecciosas</b>	Vacunas	Ninguna contraindicación específica	Cualquiera	

## ANEXO 7.- EVALUACIÓN DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA CON EL INSTRUMENTO AGREE

	ITEM	ICSI (2010)	BAP (2008)	NICE (2010)	NZGG (2008)	ACP (2008)
Alcanza nce/ Obj	El(las) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	4	4	4	4	4
	Lo(s) aspecto(s) clínico(s) cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	4	4	4	4	4
	Los pacientes a quienes se pretende aplicar la guía están específicamente descritos.	4	4	4	4	3
Participación	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	4	2	4	4	1
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente en sus preferencias.	1	1	4	3	1
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	4	3	4	4	3
Rigor	La guía ha sido probada entre los usuarios diana.	1	1	4	2	1
	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	4	3	4	4	4
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	2	4	4	4	4
Claridad	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	4	4	4	4	3
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios de la salud, los efectos secundarios y los riesgos.	3	2	4	4	4
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	4	2	4	4	3
Aplicabilidad	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	2	3	4	4	4
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	4	1	4	3	4
	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	4	3	4	4	4
Independencia	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.	4	4	4	4	2
	Las recomendaciones claves son fácilmente identificables.	4	4	4	4	4
	La guía se apoya con herramientas para su aplicación.	2	1	4	3	1
Aplicabilidad	Se han discutido las barreras organizativas potenciales a la hora de aplicar las recomendaciones.	2	1	4	2	1
	Han sido considerados los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones.	2	1	4	1	1
	La guía ofrece una relación de criterios clave con el fin de realizar monitorización y/o auditoria.	4	1	4	1	1
Independencia	La guía es editorialmente independiente de la entidad financiadora.	1	1	1	4	4
	Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.	4	1	4	4	4

---

## **ANEXO 8.- CUESTIONARIO SOBRE IDONEIDAD DE ESCENARIOS DE INCERTIDUMBRE**

Las Guías de Práctica Clínica son directrices elaboradas para ayudar en la toma de decisiones en el seno de la práctica diaria, basadas en el mejor conocimiento disponible. Generalmente incluyen un compendio de recomendaciones que dan respuesta a determinados escenarios clínicos en los que existe incertidumbre sobre cuál es la mejor opción.

Este cuestionario tiene como objetivo recoger tu opinión sobre los ítems que, a su juicio, debería contener una guía clínica para el tratamiento de la depresión en atención primaria basada en la evidencia. Para contestar, le pedimos que tenga en cuenta las situaciones más frecuentes que surgen en el seno de su práctica cotidiana entorno al manejo de la depresión y que potencialmente son fuente de incertidumbre o de variabilidad en su manejo.

El objetivo no es otro que garantizar la elaboración de una Guía para el Manejo que dé respuestas a problemas de la práctica diaria. Su colaboración es de gran utilidad y le garantizamos la total confidencialidad y anonimato de las respuestas.

### **DATOS DE CARACTERIZACIÓN**

<b>AÑO DE NACIMIENTO</b>	
<b>SEXO</b>	
<b>NÚMERO DE AÑOS DE EJERCICIO PROFESIONAL</b>	
<b>CENTRO DE SALUD</b>	

A continuación, marque con una cruz (X) en la casilla correspondiente a su grado de acuerdo con la pertinencia de cada uno de los ítems o preguntas que crea deben figurar en una guía para el manejo de la depresión en atención primaria:



## **ANEXO 9.- GUIDELINE EXTERNAL REVIEW REPORT**

1.- GUIDELINE EXTERNAL REVIEW REPORT. Ronald Epstein.

2.- GUIDELINE EXTERNAL REVIEW REPORT. Michael King.

GRUPO PARA EL ESTUDIO DE LA DEPRESIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

### GUIDELINE EXTERNAL REVIEW REPORT

How related are you with the clinical of this guideline? (Mark as many options as you consider):

Assessment	<input checked="" type="checkbox"/>	Management	<input checked="" type="checkbox"/>
Diagnosis	<input checked="" type="checkbox"/>	Policies development	<input type="checkbox"/>
Treatment	<input checked="" type="checkbox"/>	Research	<input checked="" type="checkbox"/>
Follow-up	<input checked="" type="checkbox"/>	Providers' education and training	<input checked="" type="checkbox"/>
Referral	<input checked="" type="checkbox"/>	Others:	<input type="checkbox"/>
Patient education and counseling	<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

		Strongly Agree	Agree	5
		Neither agree or disagree	4	
		Disagree	3	
		Strongly disagree	2	
		1		
<b>PERTINENCE</b>				
1	The rationale for developing this guideline is clear	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	There is a need for a guideline in this topic and in this context	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>METHODS</b>				
3	The decision for adapting existing guidelines is the best option in this case	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	The ADAPTE process has not violated original recommendations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Results of trials and research in the original guideline have not been altered	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Additional literature search are relevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Other guidelines consulted are relevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	The whole methodology developed is correct and clearly reported	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>RECOMMENDATIONS</b>				
9	Recommendations are clear ( <i>If not, please, use the last box for suggestions</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	I agree with the draft recommendations as stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	The recommendations are suitable for patients for whom they are intended	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	The recommendations are too rigid to apply in Primary Care	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	The recommendations will be acceptable to patients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	The recommendations will be too expensive to be applied	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	The recommendations are likely to be supported by a majority of providers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	The recommendations, if applied, will achieve a more effective care than usual practice in Primary Health Care	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	The guideline is likely to be a source of conflict among specialties and team members	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>SUGGESTIONS FOR RECOMMENDATIONS</b>				
No. and page: already sent				
<b>BARRIERS FOR THE IMPLEMENTATION OF THIS GUIDELINE IN PRIMARY HEALTH CARE</b>				
I doubt primary care physicians will consult this routinely unless prompted, so it needs to be made easily accessible. The adequacy and availability of mental health services is a consideration. In the USA, many of the suggestions would be impractical because patients lack adequate access and insurance, especially for psychotherapy. I am not sure what the current situation is in Spain. Stigmatization of mental illness is still a major concern, and I did not see recommendations for reducing stigma. Family involvement is key, also.				
<b>FACILITATORS FOR THE IMPLEMENTATION OF THIS GUIDELINE IN PRIMARY HEALTH CARE</b>				
Live or web-based seminars to accompany the materials would facilitate implementation and application of the guidelines to individual clinicians' contexts. A call-in center, case management, navigations, promotoras, and other practice-extenders would facilitate follow-through with treatment. Embedding recommendations in the electronic health record would prompt clinicians to consider them.				

GRUPO PARA EL ESTUDIO DE LA DEPRESIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

### GUIDELINE EXTERNAL REVIEW REPORT

How related are you with the clinical of this guideline? (Mark as many options as you consider):

Assessment	<input checked="" type="checkbox"/>	Management	<input type="checkbox"/>
Diagnosis	<input checked="" type="checkbox"/>	Policies development	<input type="checkbox"/>
Treatment	<input checked="" type="checkbox"/>	Research	<input checked="" type="checkbox"/>
Follow-up	<input checked="" type="checkbox"/>	Providers' education and training	<input checked="" type="checkbox"/>
Referral	<input type="checkbox"/>	Others:	<input type="checkbox"/>
Patient education and counseling	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

		Strongly Agree	Agree	5
		Neither agree or disagree	4	
		Disagree	3	
		Strongly disagree	2	
		1		
<b>PERTINENCE</b>				
1	The rationale for developing this guideline is clear	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	There is a need for a guideline in this topic and in this context	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>METHODS</b>				
3	The decision for adapting existing guidelines is the best option in this case	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	The ADAPTE process has not violated original recommendations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Results of trials and research in the original guideline have not been altered	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Additional literature search are relevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Other guidelines consulted are relevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	The whole methodology developed is correct and clearly reported	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>RECOMMENDATIONS</b>				
9	Recommendations are clear ( <i>If not, please, use the last box for suggestions</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	I agree with the draft recommendations as stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	The recommendations are suitable for patients for whom they are intended	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	The recommendations are too rigid to apply in Primary Care	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	The recommendations will be acceptable to patients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	The recommendations will be too expensive to be applied	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	The recommendations are likely to be supported by a majority of providers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	The recommendations, if applied, will achieve a more effective care than usual practice in Primary Health Care	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	The guideline is likely to be a source of conflict among specialties and team members	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>SUGGESTIONS FOR RECOMMENDATIONS</b>				
No. and page:				
<b>BARRIERS FOR THE IMPLEMENTATION OF THIS GUIDELINE IN PRIMARY HEALTH CARE</b>				
<b>FACILITATORS FOR THE IMPLEMENTATION OF THIS GUIDELINE IN PRIMARY HEALTH CARE</b>				

# GLOSARIO.

**Años de Vida Ajustados por calidad (AVAC):** Los AVAC intentan identificar los años de vida potencialmente ganados por la aplicación de un tratamiento, ponderado por la calidad de vida que se estima a través de tablas e indicadores.

**Asesoramiento(Counselling):** Una terapia psicológica breve que permite a las personas explorar sus síntomas y problemas con un entrenamiento individual. Los asesores no darán habitualmente consejo ó tratamiento, pero ofrecerán apoyo y guía a las personas para ayudarse a sí mismos.

**Befriending:** Una intervención basada en la comunidad en la que un voluntario entrenado se reúne y habla con un paciente con depresión durante un mínimo de una hora cada semana y actúa como un amigo / a

**Control lista de espera:** Término utilizado en ensayos clínicos controlados cuando los participantes son asignados a un grupo de "Lista de espera ". Las medidas de resultado de estos participantes se toman al final de el período de espera y se comparan con los de los participantes que recibieron el tratamiento. Los participantes en lista de espera a continuación, reciben el tratamiento.

**Guía de autoayuda dirigida:** Una forma de terapia psicológica en que a la persona se le dan libros, a menudo llamados "manuales de autoayuda" y trabaja a través de ellos mientras es supervisado por un profesional sanitario.

**Depresión mayor (también llamada depresión clínica o trastorno depresivo mayor):** Un trastorno que se caracteriza porque la persona que lo sufre presenta un estado de ánimo depresivo y / o la pérdida de placer en la mayoría de las actividades así como una serie de síntomas emocionales, cognitivos, físicos y de conducta asociados . La gravedad del trastorno está determinada tanto por el número y la gravedad de los síntomas como por el grado del deterioro funcional.  
Esta guía utiliza los criterios del DSM-IV para la depresión mayor en lugar de los criterios de la CIE-10. El uso del DSM-IV permite intervenciones específicas mejor orientadas a los niveles más graves de la depresión y su definición de la gravedad también hace menos probable que el diagnóstico se realice únicamente por el recuento de los síntomas.

**Depresión leve:** Pocos o ningún síntoma por encima de los 5 necesarios para hacer el diagnóstico, y los síntomas originan sólo un deterioro funcional leve (de menor importancia.) La guía utiliza la definición del DSM-IV.

**Depresión Moderada:** Los síntomas y la incapacidad funcional están entre «leve» y «grave». La guía utiliza la definición del DSM-IV.

**Depresión grave:** La mayoría de los síntomas están presentes, y éstos interfieren notablemente con el funcionamiento. Puede ocurrir con o sin síntomas psicóticos. La guía utiliza la definición del DSM-IV.

**Depresión Menor -síntomas depresivos subumbrales:** Episodio depresivo con una duración idéntica a la depresión mayor pero con menos síntomas y un menor deterioro global. Presencia de un estado de ánimo triste o deprimido o una pérdida de interés o del placer ante prácticamente cualquier actividad. Debe haber más de dos síntomas adicionales pero menos de 5 síntomas depresivos.

**Distimia:** Un estado de ánimo crónicamente deprimido que no cumple los criterios para el trastorno depresivo mayor, o lo hace sólo en períodos muy cortos. A pesar de la fatiga o falta de energía, del estado de ánimo bajo y de la perdida parcial de la capacidad de disfrutar, las personas con distimia suelen ser capaces de hacer frente a la vida diaria

**Depresión crónica:** La depresión es descrita como "crónica" si los síntomas han estado presentes más o menos de manera continua durante 2 años o más.

**Depresión residual:** Se refiere a los síntomas de la depresión que quedan después del tratamiento al que sólo ha habido una respuesta parcial. Estos síntomas a menudo incluyen ansiedad, trastornos del sueño, fatiga y pérdida de interés o placer en actividades.

**Modelo de atención por pasos:** Este modelo proporciona un marco para organizar la prestación de servicios, y ayuda a los pacientes, a los cuidadores y a los profesionales a identificar y acceder a las intervenciones más eficaces. Se presta primero la intervención más eficaz y menos intrusiva. Si una persona no se beneficia de esa intervención, o rechaza una intervención, se le debería ofrecer una intervención adecuada en el paso siguiente.

**Punto de buena práctica (GPP):** Indica la mejor práctica recomendada en base a la experiencia clínica del Grupo de Desarrollo de la Guía.

**Recaída o recidiva:** Reaparición de sintomatología depresiva en el mismo episodio depresivo, antes de haber alcanzado la recuperación

**Recurrencia:** Se denomina a la aparición de un nuevo episodio depresivo tras la recuperación de otro. Debe haber al menos un periodo de seis meses libre de síntomas después del episodio previo de depresión, es decir aparición de signos o síntomas después de la recuperación.

**Relación coste-efectividad:** La relación costo-efectividad o eficiencia considera tanto la efectividad de una intervención en salud como los recursos que se requieren para entregar dicha intervención. La eficiencia puede definirse en términos de alcanzar el máximo beneficio en salud, con una determinada cantidad de recursos o bien como la mínima cantidad de recursos que se requiere para alcanzar un objetivo determinado. En general, como los recursos en salud son fijos, se emplea la primera definición de eficiencia.

**Síndrome de discontinuación:** Un grupo de síntomas somáticos y psicológicos tras la interrupción de un antidepresivo y no atribuibles a otros causas (por ejemplo, medicación concomitante, enfermedad). Los síntomas pueden incluir mareos, aturdimiento, insomnio, fatiga, ansiedad / agitación, náuseas, cefaleas, y alteraciones sensoriales. Los síntomas pueden durar hasta tres semanas y puede ser mejorado

mediante el reinicio del antidepresivo o iniciar la toma de un nuevo antidepresivo diferente con un perfil farmacológico similar.

**Terapia de activación conductual (BT):** Una intervención psicológica estructurada, discreta, de tiempo limitado que se deriva del modelo de comportamiento de los trastornos afectivos en el que el terapeuta y el paciente trabajan en colaboración para identificar los efectos de los comportamientos en los síntomas, sentimientos y / o áreas problemáticas. Tratan de reducir los síntomas y conductas problemáticas a través de tareas de conducta relacionados con la reducción de la evasión, exposición gradual, programación de actividades, la activación del comportamiento y el aumento de conductas positivas.

**Terapia Cognitiva Conductual (TCC):** Un tratamiento psicológico basado en la idea que la forma en que nos sentimos está afectada por nuestros pensamientos (ó “cogniciones”) y creencias y por cómo nos comportamos. La TCC estimula a las personas a dedicarse a actividades y apuntar sus pensamientos y problemas. Esto les ayuda a desarrollar su capacidad para identificar y contrarrestar los pensamientos negativos y reevaluar sus percepciones, creencias o razonar acerca de sus síntomas.

**Terapia cognitivo conductual por ordenador (TCC por ordenador):** Una forma de TCC que se aplica a través del uso del ordenador (incluyendo CD- ROM e Internet). Puede ser utilizado como primera intervención, con mínima involucración del profesional o como potenciación a un programa desarrollado por un terapeuta, donde la introducción de la terapia cognitivo conductual por ordenador complementa el trabajo de éste. Esta terapia ofrece a los pacientes los beneficios potenciales de la TCC con menos involucración del profesional.

**Terapia Inter-Personal (TIP):** Una terapia psicológica a largo plazo diseñada específicamente para ayudar a las personas con depresión a identificar y a abordar los problemas actuales en su relación con familiares, amigos, compañeros y otras personas.

**Terapia de pareja (TP):** Limitada en el tiempo. Intervenciones psicológicas derivadas de un modelo del proceso interactivo en las relaciones.

Dónde:

1. Las intervenciones están dirigidas a ayudar a los participantes a comprender los efectos de las interacciones del uno con el otro, como factores en el desarrollo o mantenimiento de los síntomas y problemas.
2. El objetivo es modificar la naturaleza de las interacciones para que desarrolleen unas relaciones de apoyo mutuo y menos conflictivas.

**Terapia psicodinámica (TPD):** Intervención psicológica que se deriva de un modelo psicoanalítico en el que:

- (1) El terapeuta y el paciente exploran y profundizan en los conflictos y cómo se representan en las situaciones y relaciones actuales, que incluyen la relación terapéutica (transferencia y contratransferencia)
- (2) A los pacientes se les da la oportunidad de explorar sus sentimientos y los conflictos conscientes e inconscientes originados en el pasado, centrándose en la técnica de interpretación y trabajar a través de los conflictos.

La terapia no es directiva y a los pacientes no se les enseñan habilidades específicas.

**Terapia racional emotiva conductual (TREC):** La TREC está focalizada en el presente, de una duración relativamente breve y en general se realiza individualmente y descubre y aborda las relaciones entre los pensamientos, los sentimientos y la conducta. Se pone un énfasis en abordar los pensamientos que sustentan los problemas emocionales y conductuales.

Los pacientes aprenden a examinar y a cuestionar sus pensamientos inútiles.

**Terapia de resolución de problemas (TRP):**

Un tratamiento psicológico breve que ofrece un apoyo directo y práctico. La persona con depresión trabaja con el terapeuta para identificar y aislar las áreas claves de los problemas que pueden estar contribuyendo a la depresión, para luego descomponerlo en tareas específicas y controlables, desarrollar estrategias de afrontamiento y resolver los problemas particulares.

**Vigilancia activa:** Una intervención en la que no se le ofrece ningún tratamiento activo a la persona con depresión si no lo desea o en opinión del médico de familia ésta puede recuperarse sin una intervención específica. Todos estos pacientes se les debe ofrecer una cita de seguimiento.

# ABREVIATURAS.

ABPI: Association of the British Pharmaceutical Industry

AC: terapia de activación conductual

ACP: American College of Physicians

AD: antidepresivos

ADT: antidepresivo tricíclico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AG: agomelatina

AGREE: Appraisal of Guidelines Research and Evaluation Instrument

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

ALSPAC: *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*

AP: Atención Primaria

APA: American Psychiatric Association

AUDIT: Test de Identificación de los Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol,

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad

BAP: The British Association of Pharmacology

BDI: Beck Depression Inventory

BNF 45: 45th Edition of British National Formulary

BRD: depresión relacionada con duelo

BU: bupropion

BZD: benzodiacepina

CABG: *coronary artery bypass grafting*

CADIME: Centro Andaluz de Información de Medicamentos

CAGE-AID: Cuestionario para el diagnóstico del alcoholismo modificado para el screening de abuso de drogas

CCBT: terapia cognitivo conductual por ordenador

CCEI: Crown-Crisp Experimental Index

CES-D: Escala del Centro de Estudios de Epidemiología de la Depresión

CGI: Clinical Global Impression

CIDI: Entrevista Diagnóstica Compuesta Internacional

CIE: Clasificación estadística internacional de enfermedades y otros problemas de salud

CKS: Clinical Knowledge Summaries

CMA: Canadian Medical Association

CMA InfoBASE: Guidelines for Canadian Clinical Practice

CMHTs: Community Mental Health Teams

CYP: enzima cytochrome P450

DH: Department of Health

DM: depresión mayor

DME: Desviación de la media

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DTB: Drug and Therapeutics Bulletin

EASP : Escuela Andaluza de Salud Pública

ECA: ensayo clínico aleatorio

ECG: electrocardiograma

EDM: Department of Essential Drugs and Medicines

EMBASE: Excerpta Medica data BASE

EMEA: European Medicines Agency  
EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale  
FDA: Food and Drug Administration  
FIS: Fondo de Investigación Sanitaria  
GABA: ácido gamma-aminobutírico  
GDG. Grupo de Desarrollo de la Guía  
GDS: Escala de Depresión Geriátrica  
GHQ: Cuestionario de Salud General  
GIN: Guidelines International Network  
GMC: guidance on good practice  
GP: General Practitioner  
GPC: guía de práctica clínica  
GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*  
HADS-D: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria / Hospital Anxiety and Depression Scale  
HAM-D 17: Escala de Depresión de Hamilton  
HMO: Health Maintenance Organisations  
HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression  
HTAC: Health Technology Advisory Committee  
IAPT: Improving Access Psychological Therapies  
IC: Índice de confianza  
IMAO: inhibidor de la monoaminooxidasa  
IRDA: inhibidor de la recaptación de la dopamina,  
IRNA: inhibidor de la recaptación de noradrenalina;  
IRS: Inhibidor de la recaptación de serotonina  
ISCI: Institute for Clinical Systems Improvement  
ISG : grupos de apoyo en Internet  
ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina  
ITT: (intention to treat population- población de pacientes agrupada por intención de tratar)  
MADRS: escala de depresión de Montgomery-Asberg  
MAO-B: monoamino oxidasa B  
MDD: major depressive disorder  
MDE: major depressive episode  
MG: Médico General  
MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency  
MMSE: Mini-mental state examination  
MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report  
MSC: Ministerio de Sanidad y Consumo  
NaSSA: noradrenaline and specific serotonin antidepressant  
NCES: National Center for Education Statistics  
NHC: National Healthcare Corporation  
NHS: National Health Service  
NHS CRD: NHS Centre for Reviews and Dissemination  
NICE: National Institute for Clinical Excellence  
células NK: natural killer cells  
NNT: número necesario a tratar  
NTIS : National Teratology Information Service, Regional Drug and Therapeutics Centre  
NZGG: New Zealand Guidelines Group  
OMS: Organización Mundial de la Salud

PHQ: Patient Health Questionnaire

PRIME-MD: Primary Care Evaluation of Mental Disorders Patient Health Questionnaire

PubMed: motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citaciones y resúmenes de artículos de investigación biomédica

QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report

QRS interval: período comprendido entre el inicio de la onda Q hasta el final de la Onda S (tiempo de despolarización ventricular)

QT interval: intervalo que corresponde a la despolarización y repolarización ventricular

RBP: recomendación de buena práctica

ROC: Característica Operativa del Receptor

RP-: ratio de probabilidad negativo

RP+: ratio de probabilidad positivo

RR : ratio de Riesgo Relativo

SAD: seasonal affective disorder

SAME: S-adenosil-L-metionina

SF-12: Cuestionario de Salud para el Paciente

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SRRS escala: Escala de Reajuste Social

STAR\*D: Alternativas de tratamiento secuencial para aliviar la depresión

TAC: tomografía axial computarizada

TCC: terapia cognitivo-conductual

TCCO: Terapia cognitivo conductual por ordenador

TEC: terapia electroconvulsiva

TIP: terapia interpersonal

TP: Terapia de pareja

TPD: Terapia psicodinámica

TREC: Terapia racional emotiva conductual

TRP: Terapia de resolución de problemas

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

WHO: World Health Organisation

# BIBLIOGRAFÍA.

Aberg-Wistedt , A., Agren, H., Ekselius, L. *et al* (2000). Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 645-52.

Abrams, D., Orleans, C., Niaura, R. *et al*. (1996). Integrating individual and public health perspectives for treatment of tobacco dependence undermanaged health care: a combined stepped care andmatching model. *Annals of Behavioral Medicine*, 18, 290-304.

Adli, M., Baethge, Ch., Heinz, A. *et al*. (2005). Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255, 387-400.

Agomelatine (Valdoxan®) (2009a).. MTRAC. Recuperado Marzo 15, 2009, a partir de <http://195.62.199.219/pctsla/mtrac/productinfo/prdrecm.html>

Agomelatine. (2009b). *LNDG APC/DTC Brief Doc*, 1-26.

Agomélatine (Valdoxan®).(2009c). Des risques, mais pas d'efficacité prouvée. *Rev Prescr*, 9(311),, 646-50.

Agrell, H. &Wålinder, J. (2002). Internet health service can provide support to depressed individuals. *Lakartidningen*, 99, 4152-4157.

Aguado, C., Martínez, J., Onís, M. C., Dueñas, R. M., Albert, C., Espejo, J.(2000). Adaptación y validación al castellano de la versión abreviada de la “Geriatric Depression Scale” (GDS) de Yesavage. *Atención Primaria* ,26 (Supl 1), 328.

Akiskal, H.S. (1986). A developmental perspective on recurrent mood disorders: A review of studies in man. *Psychopharmacology Bulletin*, 22, 579–586.

Alberta Medical Association. (2009). Adult Insomnia: Assessment, Diagnosis and Management (s.d.). Recuperado Mayo 22, 2010, a partir de [http://www.topalbertadoctors.org/informed\\_practice/cpgs/adult\\_insomnia.html](http://www.topalbertadoctors.org/informed_practice/cpgs/adult_insomnia.html)

Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, Carpenter D, Docherty JP. *The Expert Consensus Guidelines®: Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients*. A Postgraduate Medicine Special Report. October 2001. The McGraw-Hill Companies, Inc. Recuperado Enero 22, 2010, a partir de <http://www.psychguides.com/depression>

Ali, S., Stone, M. A., Peters, J.L., Davies, M. J & Khunti, K. (2006). The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Medicine*, 23(11), 1165-1173.

Allebeck, P., Bolund, C. & Ringbäck, G. (1989). Increased suicide rate in cancer patients: a cohort study based on the Swedish cancer-environment register. *Journal of Clinical Epidemiology*, 42, 611-616.

Allen, J.J., Schnyer, R.N., Chambers, A.S. et al. (2006). Acupuncture for depression: a randomized controlled trial. *Journal Clinical of Psychiatry*, 67(11), 1665-1673.

Alonso, J., Angermeyer, MC. et al. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, 420, p.21–27.

Altshuler, L., Burt, V. K., McMullen, M. et al. (1995). Breastfeeding and sertraline: a 24-hour analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 243–245.

American College of Sports Medicine. (1980). *Guidelines for Graded Exercise Testing and Exercise Prescription*. Madison, Wisconsin: American College of Sports Medicine.

American Psychiatric Association (2000a). *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington, DC: APA.

American Psychiatric Association. (2000). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *The American Journal of Psychiatry*, 157(4 Suppl.), 1-45.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (4th edn Text Revision). (DSM-IV-TR). Washington, DC: APA.

American Psychiatric Association (2000). *Handbook of Psychiatric Measures*. 2nd Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4<sup>th</sup> edn). (DSM-IV). Washington, DC: APA.

Amitriptyline Hydrochloride 25mg/5ml Oral Solution - Summary of Product Characteristics (SPC). - electronic Medicines Compendium (eMC). (s.d.). Recuperado Marzo 12, 2009, a partir de <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/8065/SPC/Amitriptyline+Hydrochloride+25mg+5ml+Oral+Solution/>

Amore, M; Jori, M.C on behalf of the AMISERT investigators. (2001). Faster response on amisulpride 50mg versus sertraline 50\_100mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *International Clinical Psychopharmacology*, 16, 317-324

Anderson, I.M., Ferrier, I.N., Baldwin, R.C. *et al.* (2008). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 22, 343-396.

Anderson, I.M. & Edwards, J.G. (2001). Guidelines for choice of selective serotonin reuptake inhibitor in depressive illness. *Advances in Psychiatric Treatment*, 7, 170-180.

Anderson, I.M. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: A meta-analysis of efficacy and tolerability. *Journal of Affective Disorders*, 58, 19-36.

- Anderson, I.M., Nutt, D.J. & Deakin, J.F. (2000). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 14, 3–20.
- Andrews G., Anderson, T.M., Slade, T., et al. (2008). Classification of anxiety and depressive disorders: problems and solutions. *Depression & Anxiety*, 25, 274-281.
- Andersson, G., Bergström, J., Holländare, F. et al. (2005). Carlbring P, Kaldo V, Ekselius L. Internet-based self-help for depression: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* , 187(5), 456-461.
- Andrews, G. & Jenkins, R. (eds). (1999). *Management of Mental Disorders*. UK edn, Vol. 1. Sydney: WHO Collaborating Centre for Mental Health and Substance Misuse.
- Anghelescu, I.G., Kohnen, R., Szegedi, A., et al. (2006). Comparison of Hypericum extract WS 5570 and paroxetine in ongoing treatment after recovery from an episode of moderate to severe depression: results from a randomised multi-centre study. *Pharmacopsychiatry*, 39, 213-219.
- Angst, J. & Merikangas, K.R. (2001). Multi-dimensional criteria for the diagnosis of depression. *Journal of Affective Disorders*, 62, 7-15.
- Annesi J.J. (2005). Changes in depressed mood associated with 10 weeks of moderate cardiovascular exercise in formerly sedentary adults. *Psychological Report*, 96, p. 855-862.
- Appleton, K.M., Hayward, R.C., Gunnell, D. et al. (2006). Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. The *American Journal of Clinical Nutrition*, 84(6), 1308-1316.
- Aragonès, E., Piñol, J. L., & Labad, A. (2009). [Comorbidity of major depression

with other common mental disorders in primary care patients]. *Atencion Primaria / Sociedad Española De Medicina De Familia Y Comunitaria*, 41(10), 545-551.  
doi:10.1016/j.aprim.2008.11.011

Aragonés, E., Piñol, J. L. & Labad, A. (2007). Depression and physical comorbidity in primary care. *Journal of Psychosomatic Research*, 63(2), 107-111.

Aragones, E., Pinol, J.L. & Labad, A. (2006). The overdiagnosis of depression in non-depressed patients in primary care. *Family Practice*, 23, 363–368.

Aragonès, E., Labad, A., Piñol, J. L., Lucena, C., & Alonso, Y. (2005). Somatized depression in primary care attenders. *Journal of Psychosomatic Research*, 58(2), 145-151.  
doi:10.1016/j.jpsychores.2004.07.010

Aragonés E., Piñol J. L., Labad, A. et al. (2004). Prevalence and determinants of depressive disorders in primary care practice in Spain. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 34(1), 21-35.

Aragonès, E., Piñol, J. L., Labad, A., Folch, S., & Mèlich, N. (2004). Detection and management of depressive disorders in primary care in Spain. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 34(4), 331-343.

Aragonés, E., Masdéu, R., Cando, G., & Coll, G. (2001). Validez diagnóstica de la Self-Rating Depression scale de Zung en pacientes de atención primaria. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 29(5), 310-316.

Archer, J. (1999). *The nature of grief: The evolution and psychology of reactions to grief*. London: Routledge.

Arck, P.C. (2001a). Stress and pregnancy loss: role of immune mediators, hormones and neurotransmitters. *American Journal of Reproductive Immunology*, 46, 117-123.

Arck, P.C., Rose, M., Hertwig, K. et al. (2001b). Stress and immune mediators in miscarriage. *Human Reproduction*, 16, 1505-1511.

Armstrong, K., Edwards, H. (2004). The effectiveness of a pram-walking exercise programme in reducing depressive symptomatology for postnatal women. *International Journal of Nursing Practice*, 10(4), 177–194.

Arroll, B., Goodyear-Smith, F. & Kerse, N. (2005). Effect of the addition of a “help” question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: diagnostic validation study. *British Medical Journal*, 331, 884-886.

Artal, M. (1998). Exercise against depression. *The Physician and Sportsmedicine*, 26(10), 55-60.  
doi:10.3810/psm.1998.10.1171

Arthur, A., Jagger, C., Lindesay, J. et al. (1999). Using an annual over-75 health check to screen for depression: validation of the short Geriatric Depression Scale (GDS15). within general practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(6), 431–439.

Association, B. M., & Britain, R. P. S. O. G. (2009). *British national formulary: 58: September 2009* (58º ed.). Pharmaceutical Press.

Austin, M. P. & Lumley, J. (2003). Antenatal screening for postnatal depression: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107, 10–17.

Averill, JR. (1968). Grief: its nature and significance. *Psychological bulletin*, 70, 721–748.

Babyak, M., Blumenthal, J.A., Herman, S. et al. (2000). Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosomatic Medicine*, 62, 633-638.

Baca, E., Saiz, J., Agüera, L., Caballero, L. et al . (1999). Validation of the Spanish version of PRIME-MD: a procedure for diagnosing mental disorders in primary care. *Actas españolas de Psiquiatría*, 27(6), 375-383.

Badia, X., Gutiérrez, F., Wiklund, I., & Alonso, J. (1996). Validity and reliability of the Spanish version of the Psychological General Well-Being Index. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 5(1), 101-108.

Bains, J., Birks, J. S., & Dening, T. R. (2002). The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (4), CD003944. doi:10.1002/14651858.CD003944

Bair, M.J., Robinson, R.L., Katon, W. & Kroenke, K. (2003). Depression and pain comorbidity. *Archives of Internal Medicine*, 163, 2433-2445.

Baldomero, E.B., Ubago, J.G., Cercós, C.L., et al. (2005). Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depression and Anxiety*, 22, 68-76.

Baldwin, D. S., Stein, D. J., Dolberg, O. T., & Bandelow, B. (2009). How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. *Human Psychopharmacology*, 24(4), 269-275. doi:10.1002/hup.1019

Baldwin, D.S., Cooper, J.A., Huusom, A.K., et al. (2006). A double-blind, randomized, parallel- group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *International Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 159-169.

Ballard, C., Bannister, C., Solis, M., et al. (1996). The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *Journal of Affective Disorders*, 36, 135-144.

Ballard, C.G., Patel, A., Solis, M., et al. (1996). A one-year follow-up study of depression in dementia sufferers. *The British Journal of Psychiatry*, 168, 287–291.

Barbey, J.T. & Roose, S.P. (1998). SSRI safety in overdose. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (Suppl. 15), 42–48.

Barbui, C., Esposito, E. & Cipriani, A. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *Canadian Medical Association Journal*, 180, 291–297.

Barbui, C. & Hotopf, M. (2001). Amitriptyline v. the rest: Still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, 178, 129–144.

Barkow, K., Heun, R., Wittchen, H.U., et al. (2004). Mixed anxiety-depression in a 1 year follow-up study: shift to other diagnoses or remission? *Journal of Affective Disorders*, 79, 235–239.

Barr, P. (2004). Guilt- and shame-proneness and the grief of perinatal bereavement. *Psychology and Psychotherapy*, 77, 493–510.

Barrett, J.E., Williams, J.W., Oxman, T.E., et al. (1999). The treatment effectiveness project. A comparison of the effectiveness of paroxetine, problem-solving therapy, and placebo in the treatment of minor depression and dysthymia in primary care patients: Background and research plan. *General Hospital Psychiatry*, 21, 260–273.

Barusch, A.S., Rogers, A., Abu-Bader, S.H. (1999). Depressive symptoms in the frail elderly: physical and psycho-social correlates. *International Journal of Aging and Human Development*, 49, 107–125.

Bauer, M., Whybrow, P.C., Angst, J., et al. (2002). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 3, 69–86.

Bauer, M., Bschor, T., Kunz, D., et al. (2000). Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1429-1435.

Bauer, M.S. & Dunner, D.L. (1993). Validity of seasonal pattern as a modifier for recurrent mood disorders for DSM-IV. *Comprehensive Psychiatry*, 34, 159-170.

Baxter, K. (Ed.). (2008). *Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. 8th ed. London: Pharmaceutical Press.

Bazire, S. (2005). *Psychotropic Drug Directory 2005: The Professionals' Pocket Handbook and Aide Memoire*. Salisbury: Fivepin Publishing Ltd.

Beasley, C. M., Dornseif, B. E., Bosomworth, J. C., Sayler, M. E., Rampey, A. H., Heiligenstein, J. H., Thompson, V. L., et al. (1991). Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 303(6804), 685-692.

Beck, C. T. & Gable, R. K. (2001a). Ensuring content validity: an illustration of the process. *Journal of Nursing Measurement*, 9, 201–215.

Beck, C. T. & Gable, R. K. (2001b). Comparative analysis of the performance of the Postpartum Depression Screening Scale with two other depression instruments. *Nursing Research*, 50, 242–250.

Beck, A.T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *American Journal of Psychiatry*, 165, 969-977.

Beck, A.T., Steer, R.A. & Brown, G.K. (2000). *BDI-Fast Screen for Medical Patients: Manual*. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation.

Beck, A.T., Steer, A. & Brown, G.K. (1996). *Beck Depression Inventory Manual* (2nd edn). San Antonio, Texas: The Psychological Corporation.

Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F., et al. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. New York, New York: Wiley.

Beck, A.T. & Beamesderfer, A. (1974). Assessment of depression: The depression inventory. In *Modern Problems in Pharmacopsychiatry* (ed P. Pichot), pp.151–169. Basel, Switzerland: Karger.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., et al. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571.

Beekman, A.F.T., Copeland, J.R.M. & Prince, M.J. (1999). Review of community prevalence of depression in later life. *British Journal of Psychiatry*, 174, 307–311.

Beekman, A.T.F., Deeg, D.J.H., van Tilburg, T. et al. (1995). Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *Journal Affective Disorders*, 36, 65–75.

Behnke, K., Søgaard, J., Martin, S. et al. (2003). Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(6), 358-364.

Bellón, J. A. ; Moreno-Küstner, B., et al. (2008). Predicting the onset and persistence of episodes of depression in primary health care. The predictD-Spain study: methodology. *BMC Public Health*, 8, 256.

Benkert, O., Szegedi, A., Kohnen, R. (2000). Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *Journal Clinical of Psychiatry*, 61, 656-663.

Berkmann, L.F., Blumenthal, J., Burg, M. et al. (2003). Effects of treating depression

and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction. The enhancing recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD). Randomised trial. *The Journal of the American Medical Association*, 289, 3106-3116.

Beyondblue: the national depression initiative - Fact sheet 8 – keeping active . Recuperado Abril 10, 2010, a partir de [http://www.beyondblue.org.au/index.aspx?link\\_id=7.980](http://www.beyondblue.org.au/index.aspx?link_id=7.980)

Bielski, R.J., Ventura, D. & Chang, C.C. (2004). A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *Journal Clinical of Psychiatry*, 65, 1190-6.

Biddle, L., Donovan, J.L., Gunnell, D., et al. (2006). Young adults' perceptions of GPs as a help source for mental distress: a qualitative study. *British Journal of General Practice*, 56, 924-931.

Biddle, S., Fox, K. & Edmund, L. (1994). *Physical Activity in Primary Care in England*. London: Health Education Authority.

Birnbaum, C. S., Cohen, L. S., Bailey, J. W., Grush, L. R., Robertson, L. M., & Stowe, Z. N. (1999). Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: A case series. *Pediatrics*, 104(1), e11.

Bisconti, T.L., Bergeman, C.S. & Boker, S.M. (2004). Emotional well-being in recently bereaved widows: a dynamical systems approach. *The Journals of Gerontology*, 59: 158–167.

Birrer, R.B. & Vemuri, S.P. (2004). Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *American Family Physician*, 69 (10)., 2375-2382.

Blank, K., Gruman, C. & Robison, J.T. (2004). Case-finding for depression in elderly people: balancing ease of administration with validity in varied treatment settings. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(4)., 378–384.

Blashki, T.G., Mowbray, R. & Davies, B. (1971). Controlled trial of amitriptyline in general practice. *British Medical Journal*, 1, 133–138.

Block, S.D. & Snyder, L. (2000). Assessing and managing depression in the terminally ill patient. *Annals of Internal Medicine*, 132(3), 209-218.

Blumenthal, J.A., Lett, H.S., Babyak, M.A. et al. (2003). Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet*, 362, 604-609.

Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., Ibarra, N., & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP) (2003). Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Hamilton Depresión Rating Scale para la evaluación de la depresión. *Medicina Clínica*, 20(18), 693-700.

Boeck, V., Overo, K.F. & Svendsen, O. (1982). Studies on acute toxicity and drug levels of citalopram in the dog. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 50, 169–174.

Boelen, P. A. (2005). *Complicated grief: Assessment, theory, and treatment*. Enschede/Amsterdam: Ipskamp.

Boerner, K., Wortman, C.B. & Bonanno, G.A. (2005). Resilient or at risk? A 4-year study of older adults who initially showed high or low distress following conjugal loss. *The Journals of Gerontology*, 60, 67–73.

Bogetto, F., Bellino, S., Revello, R.B., et al. (2002). Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation. *CNS Drugs*, 16, 273-283.

Bogner, H.R., Morales, K.H., Post, E.P. et al. (2007). Diabetes, depression and death: a randomised controlled trial of a depression treatment program for older adults in primary care. *Diabetes Care*, 30, 3005-3010.

Bollini, P., Pampallona, S., Tibaldi, G., et al. (1999). Effectiveness of antidepressants.

Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *British Journal of Psychiatry*, 174, 297–303.

Bonanno, G.A., Papa, A., Lalande, K., Zhang, N. & Noll, J.G. (2005). Grief processing and deliberate grief avoidance: a prospective comparison of bereaved spouses and parents in the United States and the People's Republic of China. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 73, 86–98.

Bonanno, G.A. (2001). *Grief and emotion: a social-functional perspective*. In: Stroebe, M. S., Hansson, R. O., Stroebe, W., & Schut, H. (2001). *Handbook of Bereavement Research: Consequences, Coping and Care* (1º ed.). American Psychological Association (APA), 493–515.

Bonari, L., Pinto, N., Ahn, E. et al. (2004). Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49, 726–735.

Boscher RJ, Laurijssen L, de Boer E (1993). Measuring physical self-efficacy in old age. *Percept Mot Skills*, 77(2):470.

Bostwick, J.M. & Pankratz, V.S. (2000). Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1925-1932.

Boswell, E.B. & Stoudemire. (1996). A Major depression in the primary care setting. *The American Journal of medicine*, 101, 3S-9S.

Bower, P. & Gilbody, S. (2005). Stepped care in psychological therapies: access, effectiveness and efficiency: Narrative literature review. *British Journal of Psychiatry*, 186, 11-17.

Bower, P. (2002). Primary care mental healthworkers: models of working and evidence of effectiveness. *British Journal of General Practice*, 52, 926^933.

Bower, P., & Sibbald, B. (2000). On-site mental health workers in primary care: effects on professional practice. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (3), CD000532. doi:10.1002/14651858.CD000532

Bowlby J (1980). Attachment and loss, vol 3: Loss: sadness and depression. London: Hogarth Press.

Boyer, P., Danion, J.M., Bisserbe, J.C. et al. (1998). Clinical and economic comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of depression. A 6-month double-blind study in a primary-care setting in France. *Pharmacoconomics*, 13, 157-169.

Bridges, K.W. & Goldberg, D.P. (1987). Somatic presentations of depressive illness in primary care. In *The Presentation of Depression: Current Approaches* (eds P. Freeling, L.J. Downey & J.C. Malkin), pp.9–11. London: Royal College of General Practitioners.

Bridges, K.W. & Goldberg, D.P. (1985). Somatic presentation of DSM III psychiatric disorders in primary care. *Journal of Psychosomatic Research*, 29, 563–569.

Briggs, G. G., Freeman, R. K., & Yaffe, S. J. (2002). *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 6th edition Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Briggs JH, Bauer MS, McBride L, et al. (1993). Screening for thyroid disease in ambulatory patients with depression. *American Psychiatric Association Abstracts*, NR144. (Class D).

Brigham and Women's Hospital (2002). *Depression: a guide to diagnosis and treatment*. Brigham and Women's Hospital. Recuperado Enero 22, 2008, a partir de [www.brighamandwomens.org](http://www.brighamandwomens.org).

British Columbia Reproductive Care Program (2003). Reproductive mental health guideline 3. Identification and assessment of reproductive mental health illness during the preconception and perinatal periods. *British Columbia Reproductive Care Program*. Recuperado

Septiembre 2009 27, a partir de

<http://www.bcp.php.ca/sites/bcrcp/files/Guidelines/Rmhg/Guideline3NewJan2003.pdf>

Brønnum-Hansen, H., Stenager, E., Nylev Stenager, E. et al. (2005). Suicide among Danes with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 1457-1459.

Brown, T.A., Campbell, L.A., Lehman, C.L., et al. (2001). Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 585-599.

Brown, G. & Harris, T. (1978). *The Social Origins of Depression: A Study of Psychiatric Disorder in Women*. London: Tavistock Publications.

Brown, W.A. & Harrison, W. (1995). Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *Journal Clinical of Psychiatry*, 56, 30-34.

Bruce, M.L. & Leaf, P.J. (1989). Psychiatric disorders and 15-month mortality in a community sample of older adults. *The American Journal of medicine*, 79, 727-730.

Buckley, N.A. & McManus, P.R. (2002). Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: Analysis of UK mortality data. *British Medical Journal*, 325, 1332-1333.

Buckley, N.A., Dawson, A.H., Whyte, I.M., et al. (1994). Greater toxicity in overdose of dothiepin than of other tricyclic antidepressants. *Lancet*, 343, 159-162.

Budur, K., Rodriguez, C. & Foldvary-Schaefer, N. (2007). Advances in treating insomnia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 74(4), 251-266.

Buettner, L.L. & Fitzsimmons, S. (2002). AD-venture programme: therapeutic biking for the treatment of depression in long-term care residents with dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 17(121), 121-127.

- Bull, S.A., Hu, X.H., Hunkeler, E.M. et al. (2002). Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *The Journal of American Medical Association*, 288 (11), 1403-1409.
- Burch, K. J. & Wells, B. G. (1992). Fluoxetine/norfluoxetine concentrations in human milk. *Pediatrics*, 89, 676–677.
- Burgess, C., Cornelius, V., Love, S. et al. (2005). Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *British Medical Journal*, 330, 702-705.
- Burke, W.J., Gergel, I. & Bose, A. (2002). Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *Journal Clinical of Psychiatry*, 63, 331-336.
- Burroughs, H., Morley, M., Lovell, K. et al. (2006). “Justifiable depression”: how health professionals and patients view late-life depression; a qualitative study. *Family Practice*, 23, 369-377.
- Bushnell, J. & MaGPIe Research Group. (2004). Frequency of consultations and general practitioner recognition of psychological symptoms. *British Journal of General Practice*, 54 (508), 838-842.
- Byrne, G.J. & Raphael, B. (1997). The psychological symptoms of conjugal bereavement in elderly men over the first 13 months. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 241–251.
- Callahan, C.M., Dittus, R.S. & Tierney, W.M. (1996). Primary care physicians’ medical decision making for late-life depression. *Journal of general internal medicine*, 11, 218-225.
- Calman, K. C. & Royston, G. H. (1997). Risk language and dialects. *British Medical Journal*, 315, 939–942.

Campbell, M., Fitzpatrick, R., Haines, A., et al. (2000). Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *British Medical Journal*, 321, 694-696.

Canadian Coalition for Seniors“ Mental Health. The assessment and treatment of depression. Toronto: Canadian Coalition for Seniors“ Mental Health; 2006. Recuperado Noviembre 23, 2008, a partir de <http://www.ccsmh.ca/en/guidelinesUsers.cfm>

Caro, I., Ibáñez, E. (1992). La escala hospitalaria de ansiedad y depresión. *Boletín de Psicología*, 36, 43-69.

Carr, D., House, J. S., Kessler, R. C., Nesse, R. M., Sonnega, J., & Wortman, C. (2000). Marital quality and psychological adjustment to widowhood among older adults: a longitudinal analysis. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(4), S197-207.

Carels, R., Darby, L., Cacciapaglia, H., et al. (2005). Applying a stepped-care approach to the treatment of obesity. *Journal of Psychosomatic Research*, 59, 375-383.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.

Cassano, P. & Fava, M. (2002). Depression and public health: An overview. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 849–857.

Catalano, G., Catalano, M.C., Epstein, M.A., et al. (2001). QTc interval prolongation associated with citalopram overdose: A case report and literature review. *Clinical Neuropharmacology*, 24, 158–162.

Cepoiu, M., McCusker, J., Cole, M. G., Sewitch, M., Belzile, E. & Ciampi, A. (2008). Recognition of depression by non-psychiatric physicians: a systematic literature review and meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 23(1), 25-36.

Chambers, C. D., Hernandez-Diaz, S., Van Marter, L. J., et al. (2006). Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *The New England Journal of Medicine*, 354, 579–587.

Chambers, C. D., Johnson, K. A., Dick, L. M., Felix, R. J., & Jones, K. L. (1996). Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *The New England Journal of Medicine*, 335(14), 1010-1015. doi:10.1056/NEJM199610033351402

Charney, D.A., Paraherakis, A.M. & Gill, K.J. (2001). Integrated treatment of comorbid depression and substance use disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 672-677.

Chen, J.H., Bierhals, A.J., Prigerson, H.G., Kasl, S.V., Mazure, C.M. & Jacobs, S. (1999). Gender differences in the effects of bereavement-related psychological distress in health outcomes. *Psychological Medicine*, 29, 367–380.

Chew-Graham, C.A., Chamberlain, E., Turner, K., et al. (2008). General Practitioners' and Health Visitors' views on the diagnosis and management of postnatal depression: a qualitative study. *British Journal of General Practice*, 58, 169-176.

Chew-Graham, C.A., May, C.R., Cole, H., et al. (2000). The burden of depression in Primary Care: a qualitative investigation of General Practitioners' constructs of depressed people in Primary Care. *Primary Care Psychiatry*, 6, 137-141.

Christ, G.H., Siegel, K. & Christ, A.E. (2005). Adolescent grief "It never really hit me until it actually happened". *JAMA: The journal of the American Medical Association*, 288, 1269–1279.

Christensen, J., Vestergaard, M., Mortensen, P.B. et al. (2007). Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurology*, 6, 693-698.

Christensen, H., Griffiths, K.M. & Korten, A. (2002). Web-based cognitive behaviour

therapy: Analysis of site usage and changes in depression and anxiety scores. *Journal of Medical Internet Research*, 4, e3.

Christian, J.L., O'Leary, K.D. & Vivian, D. (1994). Depressive symptomatology in maritally discordant women and men: The role of individual and relationship variables. *Journal of Family Psychiatry*, 8, 32–42.

Cicchetti, D., Rogosch, F.A. & Toth, S.L. (1998). Maternal depressive disorder and contextual risk: contributions to the development of attachment insecurity and behavior problems of toddlerhood. *Development and Psychopathology*, 10, 283-300.

Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., et al. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new generation antidepressants: a multiple treatments meta-analysis. *The Lancet*, 373, 746-758.

Cipriani, A., Furukawa, T.A., Geddes, J.R., et al. (2008). Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1732-1742.

Clark, D.M., Layard, R. & Smithies, R. (2008). *Improving Access to Psychological Therapy: Initial Evaluation of the Two Demonstration Sites*. CEP Discussion Papers, dp0897. London: Centre for Economic Performance, LSE.

Clayton, A. H. et al (2006). Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Journal Clinical of Psychiatry*; 67(5): 736-46.

Cochrane Collaboration (2008). Review Manager (RevMan). [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.

Cochrane Collaboration (2003). Review Manager (RevMan). [Computer program]. Version 4.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.

Coelho, H.F., Boddy, K. & Ernst, E. (2008). Massage therapy for the treatment of depression: A systematic review. *International Journal of Clinical Practice*, 62(2), 325-333.

Cohen, H.W., Gibson, G. & Alderman, M.H. (2000). Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medication: Association with use of tricyclic agents. *American Journal of Medicine*, 108, 2-8.

Cole, J., McGuffin, P. & Farmer, A.E. (2008). The classification of depression: are we still confused? *British Journal of Psychiatry*, 192, 83-85.

Coleman, C.C., King, B.R., Bolden-Watson, C. et al. (2001). A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clinical Therapeutics*, 23(7). 1040-1058.

Coleman, C.C., Cunningham, L.A., Foster, V.J. et al. (1999). Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Annals of Clinical Psychiatry*, 11(4). 205-215.

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) (2009). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Valdoxan. DCI: agomelatina. EMEA/CHMP/575411/2008, 2009. Recuperado marzo 14, 2010 a partir de:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/000915/WC500059399.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000915/WC500059399.pdf)

Committee on Safety of Medicines (2000). Reminder: St John's wort (*Hypericum perforatum*) interactions. *Current Problems in Pharmacovigilance*, 26, 6-7.

Conde, V., Escribá, J. A., Izquierdo, J. (1970). Evaluación estadística y adaptación castellana de la escala autoaplicada para la depresión de Zung. *Archivos de Neurobiología*, 33, 185-206.

Conde, V., Esteban Chamorro, T. (1973). Revisión crítica de dos adaptaciones

castellanas de la “Self-Rating Depression Scale” (SDS) de Zung. *Archivos de Neurobiología*, 36, 375-392.

Conde, V.; & Useros, E. (1975). Adaptación castellana de la escala de evaluación conductual para la depresión de Beck. *Revista de Psiquiatría y Psicología Médica de Europa y América Latina*, 12, 217-236.

Cook, B. L., Helms, P. M., Smith, R. E., & Tsai, M. (1986). Unipolar depression in the elderly. Reoccurrence on discontinuation of tricyclic antidepressants. *Journal of Affective Disorders*, 10, 91-94.

Copeland, J.R.M., Dewey, M.E. & Griffiths-Jones, H.M. (1986). A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGECAT. *Psychological Medicine*, 16, 89–99.

Coryell, W., Akiskal, H., Leon, A.C., et al. (1994). The time course of nonchronic major depressive disorder. Uniformity across episodes and samples. National Institute of Mental Health Collaborative Program in the Psychobiology of Depression – Clinical Studies. *Archives of General Psychiatry*, 51, 405–410.

Cowen, P.J. (1998). Pharmacological management of treatment resistant depression. *Advances in Psychiatric Treatment*, 4, 320–327.

Cox, J. L., Murray, D. & Chapman, G. (1993). A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. *The British Journal of Psychiatry*, 163, 27–31.

Coyne, J.C., Pepper, C.M. & Flynn, H. (1999). Significance of prior episodes of depression in two patient populations. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 67, 76–81.

Cooper, S., Smiley, E., Morrison, J. et al. (2007). Mental ill health in adults with

intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *The British Journal Psychiatry*, 190, 27-35.

Croft, H., Settle, E. J., Houser, T. *et al.* (1999). A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clinical Therapeutics*, 21(4), 643-658.

Crowther, R. E., Marshall, M., Bond, G. R., *et al.* (2001). Helping people with severe mental illness to obtain work: systematic review. *British Medical Journal*, 322, 204-208.

CSM (2000a). Reminder: St John's wort (*hypericum perforatum*). interactions. *Current Problems in Pharmacovigilance* 26(May), 6-7. [Free Full-text]

Currier, J.M., Robert, A., Neimeyer, and Jeffrey S. Berman (2008). The Effectiveness of Psychotherapeutic Interventions for Bereaved Persons: A Comprehensive Quantitative Review. *Psychological Bulletin*, 134 (5), 648-661

Cuijpers, P., Smit, F. & van Straten, A. (2007). Psychological treatments of subthreshold depression: a meta-analytic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 434-444.

Cuijpers, P. (2005). Depressive disorders in caregivers of dementia patients: a systematic review. *Aging Ment Health*, 9(4), 325-330.

Cuijpers, P. (1997). Bibliotherapy in unipolar depression: A meta-analysis. *Journal of Behavioural Therapy and Experimental Psychiatry*, 28, 139-147.

Dalton, S.O., Johansen, C., Mellemkjaer, L. *et al.* (2003). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Archives of Internal Medicine*, 163, 59-64.

Darwish, M., Martin, P. T., Cevallos, W. H. *et al.* (1999). Rapid disappearance of

- zaleplon from breast milk after oral administration to lactating women. *Journal of Clinical Pharmacology*, 39, 670–674.
- Davis, LL., Frazier, E., Husain, M. M., et al (2006). Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: a confirmatory analysis of the STAR\*D cohort. *The American Journal of Addictions*, 15(4), p.278-85.
- Davis, L.L., Kabel, D., Patel, D. et al. (1996). Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 647–652.
- Davison, G.C. (2000). Stepped care: Doing more with less? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 580–585.
- Davison, K.P., Pennebaker, J.W. & Dickerson, S.S. (2000). Who talks? The social psychology of illness support groups. *American psychologist*, 55(2), 205-217.
- Dayan, J., Creveuil, C., Herlicoviez, M. et al. (2002). Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *American Journal of Epidemiology*, 155, 293-301.
- De Dios, R., Hernández, A. M., Rexach, L. I., Cruz, A. J.(2001) Validación de una versión de cinco ítems de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage en población española. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 36, 276-280.
- Dekker, J.J.M., Koelen, J.A., Van, H.L., et al. (2008). Speed of action: The relative efficacy of short psychodynamic supportive psychotherapy and pharmacotherapy in the first 8 weeks of a treatment algorithm for depression. *Journal of Affective Disorders*, 109, 183-188.
- Delgado, P.L. (2006). Monoamine depletion studies: implications for antidepressant discontinuation syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67 (Suppl. 4), 22-26.
- Del Piccolo, L., Saltini, A. & Zimmermann, C. (1998). Which patients talk about

stressful life events and social problems to the general practitioner? *Psychological Medicine*, 28, 1289–1299.

Dennis, C., & Hodnett, E. (2007). Psychosocial and psychological interventions for treating postpartum depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (4), CD006116. doi:10.1002/14651858.CD006116.pub2

Department of Health (2008a). *Prescription Cost Analysis: England 2007*. London: Department of Health.

Department of Health (2008b). *Report on Self Reported Experience of Patients From Black and Minority Ethnic Groups*. London: Department of Health.

Department of Health (2007). *Improving Access to Psychological Therapies: Specification for the Commissioner-led Pathfinder Programme*. London: Department of Health.

Department of Health. (2004). Organising and Delivering Psychological Therapies. London: Department of Health.

Department of Health (2001a). *Treatment Choice in Psychological Therapies and Counselling Evidence-Based Clinical Practice Guideline*. London: Department of Health.

Department of Health (2001b). *Exercise Referral Systems: A National Quality Assurance Framework*. London: Department of Health.

Depression in Primary Care: Detection and Diagnosis, Volume 1: Clinical Guideline Number 5 -- HSTAT Archive Collection -- NCBI Bookshelf. (s.d.). Recuperado Octubre 10, 2010, a partir de  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hsarchive&part=A14485>

Deshauer, D., Moher, D., Fergusson, D. et al. (2008). Selective serotonin reuptake

inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*, 78(10), 1293-1301.

Devanand, D.P., Nobler, M.S., Cheng, J. et al. (2005). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine treatment for elderly patients with dysthymic disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(1), 59-68.

De Vasconcelos Cunha, U.G., Lopes Rocha, F., Avila de Melo, R. et al. (2007). A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 24(1), 36-41.

Diav-Citrin, O., Shechtman, S., Weinbaum, D., Wajnberg, R., Avgil, M., Di Gianantonio, E., Clementi, M., et al. (2008). Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(5), 695-705.  
doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03261.x

Diav-Citrin, O., Okotore, B., Lucarelli, K. et al. (1999). Pregnancy outcome following first-trimester exposure to zopiclone: a prospective controlled cohort study. *American Journal of Perinatology*, 16, 157-160.

Dickens, C.M., Percival, C., McGowan, L. et al. (2004). The risk factors for depression in first myocardial infarction patients. *Psychological Medicine*, 34, 1083-1092.

Diez-Quevedo, C., Rangil, T., Sánchez-planell, L., Kroenke, K. & Spitzer, R. (2001). Validation and Utility of the Patient Health Questionnaire in Diagnosing Mental Disorders in 1003 General Hospital Spanish Inpatients. *Psychosomatic Medicine*, 63, 679-686.

DiMatteo, M.R., Lepper, H.S. & Croghan, T.W. (2000). Depression is a risk factor for non-compliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Annals of Internal Medicine*, 160, 2101-2107.

Dionne, C.E., Koepsell, T.D., Von Korff, M. et al. (1997). Predicting long-term

functional limitations among back pain patients in primary care settings. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50, 31-43.

Dyregrov, K., Nordanger, D. & Dyregrov, A. (2003). Predictors of psychosocial distress after suicide, SIDS and accidents. *Death Studies*, 27, 143–165.

Djernes, J.K., Kvist, E., Gulmann, N.C. et al. (2000). Prævalens af depressionssygdom blandt svage ældre, vurderet ved gerontopsykiater, praktiserende læger og geriater (The prevalence of depressive disorders in the frail elderly: evaluation by GPs, a consultant psychogeriatrician, and a geriatrician). *Ugeskr Læger*, 162, 2330–2334.

Dolovich, L. R., Addis, A., Vaillancourt, J. M. et al. (1998). Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *British Medical Journal*, 317, 839–843.

Dombrovski, A.Y., Mulsant, B.H., Houck, P.R., et al. (2007). Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *Journal of Affective Disorders*, 103, 77-82.

Donoghue, J. & Hylan, T.R. (2001). Antidepressant use in clinical practice: Efficacy v. effectiveness. *British Journal of Psychiatry*, 179 (Suppl. 42), 9–17.

Donoghue, J. (2000). Antidepressant use patterns in clinical practices: Comparisons among tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101 (Suppl. 403), 57–61.

Donoghue, J. & Tylee, A. (1996a). The treatment of depression: Prescribing patterns of antidepressants in primary care in the UK. *British Journal of Psychiatry*, 168, 164–168.

Doraiswamy, P. M., Khan, Z. M., Donahue, R. M., & Richard, N. E. (2001). Quality of life in geriatric depression: a comparison of remitters, partial responders, and nonresponders. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1459–1466.

*can Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 9(4), 423-428.

Dowrick, C., Dunn, G., Ayuso-Mateos, J.T., et al. (2000). Problem solving treatment and group psychoeducation for depression: multicentre randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 321, 1450-1454.

Dowrick, C.F. (2004). *Beyond Depression*. Oxford: Oxford University Press.

Dowrick, C. F., Bellón, J. A., & Gómez, M. J. (2000). GP frequent attendance in Liverpool and Granada: the impact of depressive symptoms. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 50(454), 361-365.

Drevets, W.C., Price, J.L. & Furey, M.L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*, 213, 93-118.

Drug Safety Information for Healthcare Professionals. (2009). Information for Healthcare Professionals: Varenicline (marketed as Chantix) and Bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin, and generics). (s.d.). Recuperado Noviembre 5, 2010, a partir de

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169986.htm>

DTB. (2003). Mild depression in general practice: time for a rethink? *Drug & Therapeutics Bulletin*, 41(8), 60-64.

DTB. (2000). The management of postnatal depression. *Drug & Therapeutics Bulletin*, 38(5), 33-37.

Dumais, A., Lesage, A.D., Alda, M., Rouleau, G. et al. (2005). Risk factors for

suicide completion in major depression: a case-control study of impulsive and aggressive behaviors in men. *The American Journal of Psychiatry*, 162(11), 2116-2124.

Dunn, A.L., Trivedi, M.H., Kampert, J.B. et al. (2005). Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *American Journal of Preventive Medicine*, 28(1), 1-8.

Dunn, R.L., Donoghue, J.M., Ozminkowski, R.J., et al. (1999). Longitudinal patterns of antidepressant prescribing in primary care in the UK: Comparison with treatment guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 13, 136–143.

Dworkin, S., von Korff, M. & LeResche, L. (1990). Multiple pains, psychiatric and psychosocial disturbance: an epidemiological investigation. *Archives of General Psychiatry*, 47, 239-245.

Eagles, J.M., Wileman, S.M., Cameron, I.M., et al. (1999). Seasonal affective disorder among primary care attenders and a community sample in Aberdeen. *British Journal of Psychiatry*, 175, 472-475.

Edronax 4mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SPC). - electronic Medicines Compendium (eMC). (s.d.). Recuperado Diciembre 12, 2009, a partir de  
<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/8386/SPC/Edronax+4mg+Tablets/>

Edwards, J.G. & Anderson, I. (1999). Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs*, 57, 507-533.

Efexor XL - Summary of Product Characteristics (SPC). - electronic Medicines Compendium (eMC). (s.d.). Recuperado Diciembre 12, 2009, a partir de  
<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/2210/SPC/Efexor+XL/>

Egan, G. (1990). *The Skilled Helper: A Systematic Approach to Effective Helping*. Pacific Grove, California: Brooks/Cole.

- Egede, L.E. (2007). Major depression in individuals with chronic medical disorders. Prevalence, and correlates and assicuates of health reourse utilisation, lost productivity and functional disability. *General Hospital Psychiatry*, 29, 409-416.
- Elliott, S. A., Leverton, T. J., Sanjack, M. et al. (2000). Promoting mental health after childbirth: a controlled trial of primary prevention of postnatal depression. *The British Journal of Clinical Psychology*, 39, 223–241.
- Ellis, P. M., & Smith, D. A. R. (2002). Treating depression: the beyondblue guidelines for treating depression in primary care. "Not so much what you do but that you keep doing it". *The Medical Journal of Australia*, 176 Suppl, S77-83.
- Ellis, C.G. (1996). Chronic unhappiness: investigating the phenomenon in family practice. *Canadian Family Physician*, 42, 645-651.
- Ellis, A.E. (1962). *Reason and Emotion in Psychotherapy: A Comprehensive Method of Treating HumanDisturbances: Revised and Updated*. Secaucus, New Jersey: Carol Publishing Corporation.
- Ericson, A., Kallen, B. & Wiholm, B. (1999). Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 55, 503–508.
- Eros, E., Czeizel, A. E., Rockenbauer, M. et al. (2002). A population-based casecontrol teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 101, 147–154.
- Evans, D.L., Charney, D.S., Lewis, L. et al. (2005). Mood disorders and the medically ill: scientific review and recommendations. *Biological Psychiatry*, 58, 175–189.
- Evans, J., Heron, J., Francomb, H. et al. (2001). Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *British Medical Journal*, 323, 257–260.

Even, C., Schroder, C.M., Friedman, S. & Rouillon, F. (2008). Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 108(1-2), 11-23.

Evers, M.M., Samuels, S.C., Lantz, M. et al. (2002). The prevalence, diagnosis and treatment of depression in dementia patients in chronic care facilities in the last six months of life. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 464–472.

Everson, S.A., Roberts, R.E., Goldberg, D.E. et al. (1998). Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality in a 29 year period. *Archives of Internal Medicine*, 158, 1133–1138.

Eysenbach, G., Powell, J., Englesakis, M. et al. (2004). Health related virtual communities and electronic support groups: systematic review of the effects of online peer to peer interactions. *British Medical Journal*, 15; 328(7449), 1166

Fava, M., Amsterdam, J.D., Deltito, J.A., Salzman, C., Schwaller, M. & Dunner, D.L. (1998). A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. *Annals of Clinical Psychiatry*, 10, 145-150.

Fava, M. & Kendler, K. (2000). Major depressive disorder. *Neuron*, 28, 335–341.

Fava, M., Hoog, S. L., Judge, R. A., Kopp, J.B., Nilsson, M.E., & Gonzales, J. S. (2002). Acute efficacy of fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder including effects of baseline insomnia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 137-47.

Fava, M., Rush, A. J., Thase, M. E., Clayton, A., Stahl, S. M., Pradko, J. F., & Johnston, J. A. (2005). 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 7(3), 106-113.

Fava, M., Detke, M.J., Balestrieri, M., Wang, F., Raskin, J., Perahia, D. (2006).

Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment or dose increase.  
*Journal of Psychiatric Research*, 40, p. 328–336.

Fava, M., Mulroy, R., Alpert, J., et al. (1997). Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1760–1762.

Feet, P.O., Larsen, S. & Robak, O.H. (1985). A double blind study in out-patients with primary non-agitated depression treated with imipramine in combination with placebo, diazepam or dixyazine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72(4), 334-340.

Feighner, J.P. (1995). Cardiovascular safety in depressed patients: Focus on venlafaxine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 574–579.

Feighner, J.P., Gardner, E.A., Johnston, J.A. et al. (1991). Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *Journal Clinical of Psychiatry*, 52(8), 329-35.

Fekete, S. & Osvath, E. (1997). The Internet as a new source of information on suicides, depression and anxiety: preliminary study. *Psychiatrist Hung*, 12(4), 209-216.

Fergusson, D., Doucette, S., Glass, K. C., et al. (2005). Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 330, 396–403.

Fernández, A., Haro, J. M. et al. (2006). Treatment adequacy of anxiety and depressive disorders: primary versus specialised care in Spain. *Journal of Affective Disorders*, 96(1-2), 9-20.

Fernández Martínez, M., Castro Flores, J. et al. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in elderly patients with dementia in Mungialde County (Basque Country, Spain). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(2), 103-108.

Ferreira, E., Carceller, A.M., Agogué, C. et al. (2007). Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics*, 119, 52-59.

Ficha técnica de agomelatina (2010). Laboratorios Servier. Recuperado Junio 12, 2010 a partir de: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000916/WC500038317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000916/WC500038317.pdf)

Ficha técnica de bupropion. (2007). Laboratorios Glaxo SmithKline, S.A.. Recuperado Junio 12, 2010 a partir de: <https://sinaem4.agemed.es>

Finkel, S.I., Richter, E.M., Clary, C.M. & Batzar, E. (1999). Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 7, 221-227.

Fishbain, D.A. (1999). The association of chronic pain and suicide. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 4, 221-227.

Fleishaker, J.C., Francom, S.F., Herman, B.D., et al. (2001). Lack of effect of reboxetine on cardiac repolarisation. *Clinical Pharmacological Therapy*, 70, 261–269.

Folkman, S. (2001). *Revised coping theory and the process of bereavement*. In: Stroebe MS Hansson RO, Stroebe W, & Schut H, eds. *Handbook of bereavement research: consequences, coping, and care*. Washington DC: American Psychological Association, 563–84.

Fox, S. (2006). Online health search. Washington, DC: Pew Internet & American Life Project.

Fox, C. R. & Irwin, J.R. (1998). The role of context in the communication of uncertain beliefs. *Basic and Applied Social Psychology*, 20 (1), 57-70.

Fraguas, R.Jr., Iosifescu, D.V., Alpert, J. et al. (2007). Major depressive disorder and

comorbid cardiac disease: is there a depressive subtype with greater cardiovascular morbidity? Results from the STAR\*D study. *Psychosomatics*, 48, 418-425.

Franchini, L., Rossini, D., Bongiorno, F. et al. (2000). Will a second prophylactic treatment with a higher dosage of the same antidepressant either prevent or delay new depressive episodes? *Psychiatry Research*, 96(1), 81–85.

Frank, E., Prien, R.F., Jarrett, J.B., et al. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 48, 851-855.

Frank, E., Kupfer, D. J., Perel, J. M., Cornes, C., Jarrett, D. B., Mallinger, A. G. et al. (1990). Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1093-1099.

Frasure-Smith, N., Lespérance, F. & Talajic, M. (1995). Depression in 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 91, 999-1005.

Frasure-Smith, N., Lespérance, F. & Talajic, M. (1993). Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *Journal of the American Medical Association*, 270, 1819-1825.

Fredman, S.J., Fava, M., Kienke, A.S., et al. (2000). Partial response, non-response and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: A survey of current 'next-step' practices. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 403–408.

Freeman, M.P., Hibbeln, J.R., Wisner, K.L. et al. (2006). Omega-3 fatty acids: Evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *Journal Clinical of Psychiatry*, 67(12), 1954-1967.

Freud, S. (1917). 'Mourning and melancholia'. Reprinted (1953–1974). In *Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud* (translated & edited by J. Strachey), Vol. 14. London: Hogarth Press.

Freud S (1957). Mourning and melancholia. In: Strachey J, ed. Standard edition of the complete works of Sigmund Freud. London: Hogarth.

Friedli, K., King, M.B. & Lloyd, M. (2000). The economics of employing a counsellor in general practice: Analysis of data from a randomised controlled trial. *British Journal of General Practice*, 50, 276–283.

Fry, P.S. (1997). Grandparents' reactions to the death of a grandchild: an exploratory factor analytic study. *Omega*; 35, 119–140.

Fulton, B. & Benfield, P. (1996). Moclobemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 52, 450–474.

Furukawa, T.A., Fujita, A., Harai, H., et al. (2008). Definitions of recovery and outcomes of major depression: results from a 10-year follow up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117, 35-40.

Furukawa, T.A., Cipriani, A., Barbui, C. et al. (2007). Long term treatment of depression with antidepressants: a systematic narrative review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 52, 545–552.

Furukawa, T.A., McGuire, H. & Barbui, C. (2002). Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: Systematic review. *British Medical Journal*, 325, 991–995.

Furukawa, T.A., Streiner, D.L. & Young, L.T. (2002). Antidepressant and Benzodiazepine for Major Depression (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software.

Furukawa, T.A., Streiner, D.L. & Young, L.T. (2001). Is antidepressant benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 65(2), 173–177.

Gabilondo, A., Alonso, J., Pinto-Meza, A. et al. (2007). Prevalencia y factores de riesgo de las ideas, planes e intentos de suicidio en la población general. *Medicina Clínica (Barc)*, 129(13), 494-500.

Gagnon, A. J. (2000). Individual or group antenatal education for childbirth/parenthood. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (4), CD002869. doi:10.1002/14651858.CD002869

Ganzini, L., Smith, D.M., Fenn, D.S. & Lee, M.A. (1997). Depression and mortality in medically ill older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45, 307-312.

Gao, W., Paterson, J., Abbott, M. et al. (2007). Maternal mental health and child behavior problems at 2 years: findings from the Pacific Islands Families Study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(11), 885–895.

García-Campayo, J., Lobo, A., Pérez-Echeverría, M. J., & Campos, R. (1998). Three forms of somatization presenting in primary care settings in Spain. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 186(9), 554-560.

García-Campayo J, Ayuso-Mateos JL, Caballero L, Romera I, Aragónés E, Rodríguez-Artalejo F, Quail D, Gilaberte I. (2008). Relationship of Somatic Symptoms with Depression Severity, Quality of Life, and Health Resources Utilization in Patients With Major Depressive Disorder Seeking Primary Health Care in Spain. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 10(5), 355-362.

Garnier, R., Azoyan, P., Chataigner, D., et al. (1993). Acute fluvoxamine poisoning. *Journal of International Medical Research*, 21, 197–208.

Garrard, J. M. (2001). Patient outcomes associated with antidepressant drugs. *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*. AHRQ 2001-64.

Gartlehner, G., Gaynes, B.N., Hansen, R.A., et al. (2008). Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 149, 734-750.

Gartlehner G, Hansen R, Thieda P, et al. (2007). Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression - Executive Summary | AHRQ Effective Health Care Program. (s.d.). Recuperado Noviembre 2, 2010, a partir de <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=61&pageaction=displayproduct>

Gask, L., Rogers, A., Oliver, D., et al. (2003). Qualitative study of patients' perceptions of the quality of care for depression in general practice. *British Journal of General Practice*, 53, 278-283.

Gask, L., Goldberg, D., Lesser, A.L., et al. (1988). Improving the psychiatric skills of the general practice trainee: An evaluation of a group training course. *Medical Education*, 22, 132–138.

Gaster, B. & Holroyd, J. (2000). St. John's wort for depression: a systemic review. *Archives of Internal Medicine*, 160 (2), 152-152.

Gavin, N. I., Gaynes, B. N., Lohr, K. N. et al. (2005). Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstetrics and Gynecology*, 106, 1071–1083.

Geddes, J.R., Carney, S.M., Davies, C., et al. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review. *Lancet*, 361, 653–661.

Geddes, J.R., Freemantle, N., Mason, J., et al. (2002). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software.

Gelemborg, A.J. & Hopkins, H.S. (2007). Assessing and treating depression in primary care medicine *The American Journal of Medicine*, 120(2), 105-108.

Gellatly, J., Bower, P., Hennessey, S., et al. (2007). What makes self-help interventions effective in the management of depressive symptoms? Meta-analysis and meta-regression. *Psychological Medicine*, 37, 1217-1228.

Georgotas, A. & McCue, R. E. (1989). Relapse of depressed patients after effective continuation therapy. *Journal of Affective Disorders*, 17, 159-164.

Gerber, P.D., Barrett, J.E., Barrett, J.A., et al. (1992). The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. *Journal of General Internal Medicine*, 7, 170–173.

Gibbons, R.D., Hur, K., Bhaumik, D.K., et al. (2005). The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Archives of General Psychiatry*, 62, 165-172.

Gigerenzer, G. & Edwards, A. (2003). Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *British Medical Journal*, 327, 741–744.

Gil, F., Grassi, L., Travado, L., Tomamichel, M., & Gonzalez, J. R. (2005). Use of distress and depression thermometers to measure psychosocial morbidity among southern European cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 13(8), 600-606. doi:10.1007/s00520-005-0780-0

Gilbody, S., Bower, P., Gask, L. et al. (2008). Is collaborative care effective for depression in the presence of physical illness? (in press).

Gilbody S, House AO, Sheldon TA (2008). Instrumentos de cribaje (screening). y detección de casos para la depresión (Revisión Cochrane traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). . En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 4.

Oxford: Update Software Ltd. Recuperado Septiembre 12, 2010 a partir de:

<http://www.update-software.com>.

Gilbody, S., Sheldon, T. & House, A. (2008). Screening and case-finding instruments for depression: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 178(8), 997-1003.

Gilbody, S., Richards, D. & Barkham, M. (2007). Diagnosing depression in primary care using self completed instruments: UK validation of PHQ-9 and CORE-OM. *British Journal of General Practice*, 57, 650-652.

Gilbody, S., Richards, D., Brealey, S., & Hewitt, C. (2007). Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 22(11), 1596-1602.

Gilbody, S., Bower, P., Fletcher, J., et al. (2006). Collaborative care for depression: a cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes *Archives of Internal Medicine*, 166, 2314-2321.

Giles, D.E., Jarrett, R.B., Biggs, M.M., et al. (1989). Clinical predictors of recurrence in depression. *American Journal of Psychiatry*, 146, 764–767.

Gillies, B. & Johnston, G. (2004). Identity loss and maintenance: commonality of experience in cancer and dementia. *European Journal of Cancer Care*, 13, 436–442.

Glassman, A.H., O'Connor, C.M., Califf, R.M., et al. (2002). Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *Journal of the American Medical Association*, 288, 701–709.

Glassman, A.H. (1997). Citalopram toxicity. *Lancet*, 350, 818.

Glassman, A.H., Roose, S.P. & Bigger, J.T., Jr. (1993). The safety of tricyclic

antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit reconsidered. *Journal of the American Medical Association*, 269, 2673–2675.

Goeringer, K.E., Raymond, L., Christian, G.D., et al. (2000). Post mortem forensic toxicology of selective serotonin reuptake inhibitors: A review of pharmacology and report of 168 cases. *Journal of Forensic Sciences*, 45, 633–648.

Goldberg, D.P., Jenkins, L., Millar, T., et al. (1993). The ability of trainee general practitioners to identify psychological distress among their patients. *Psychological Medicine*, 23, 185–193.

Goldberg, D.P. & Huxley, P.J. (1992). *Common Mental Disorders: A Bio-Social Model*. London: Tavistock/Routledge.

Goldberg, D.P. & Williams, P. (1991). *A User's Guide to the General Health Questionnaire*. Windsor: NFER-Nelson.

Goldberg, D.P. & Bridges, K. (1988). Somatic presentations of psychiatric illness in primary care settings. *Journal of Psychosomatic Research*, 32, 137–144.

Goldberg, D. & Huxley, P. (1980). *Mental Illness in the Community: The Pathway to Psychiatric Care*. London: Tavistock.

Goldberg, D. P., & Blackwell, B. (1970). Psychiatric illness in general practice. A detailed study using a new method of case identification. *British Medical Journal*, 1(5707), 439-43.

Goldman, R.N., Greenberg, L.S. & Angus, L. (2006). The effects of adding emotion-focused interventions to the client-centered relationship conditions in the treatment of depression. *Psychotherapy Research*, 16, 537-549.

Goodwin, G. (2000). Neurobiological aetiology of mood disorders. In *New Oxford*

*Textbook of Psychiatry* (eds M.G. Gelder, J.J. Lopez-Ibor, & N. Andreasen), pp.711–719. Oxford: Oxford University Press.

Goodwin, G. M., Emsley, R., Rembry, S., & Rouillon, F. (2009). Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(8), 1128-1137. doi:10.4088/JCP.08m04548

Gorwood, P., Weiller, E., Lemming, O., & Katona, C. (2007). Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 15(7), 581-593. doi:10.1097/01.JGP.0000240823.94522.4c

Grant, C., Goodenough, T., Harvey, I., et al. (2000). A randomised controlled trial and economic evaluation of a referrals facilitator between primary care and the voluntary sector. *British Medical Journal*, 320, 419–423.

Grant, I., Brown, G. W., Harris, T. et al. (1989). Severely threatening events and marked life difficulties preceding onset or exacerbation of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 8-13.

Greden, J.F.(1993). Antidepressant maintenance medications: when to discontinue and how to stop. *Journal Clinical of Psychiatry*, 54, 39-47.

Green, R.C., Cupples, A., Kurz, A. et al. (2003). Depression as a risk factor for alzheimer disease: the MIRAGE study. *Archives of neurology*, 60, 753-759.

Greenberg, L.S. & Watson, J. (1998). Experiential therapy of depression: Differential effects of client-centered relationship conditions and process experiential interventions. *Psychotherapy Research*, 8, 210-224.

Greenberg, J.R. & Mitchell, S.A. (1983). *Object Relations in Psychoanalytic Theory*.

Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.

Greene, R., Pugh, R. & Roberts. D. (2008). *Black and Minority Ethnic Parents with Mental Health Problems and Their Children*. Research Briefing No. 29. London: Social Care Institute for Excellence.

Gregor, K.J., Overhage, J.M., Coons, S.J., et al. (1994). Selective serotonin reuptake inhibitor dose titration in the naturalistic setting. *Clinical Therapeutics*, 16, 306–315.

Griffiths, K. M., Calear, A., Banfield, M., & Tam, A. (2009). Systematic Review on Internet Support Groups (ISGs). and Depression (2).: What is Known About Depression ISGs? *Journal of Medical Internet Research*, 11(3), e41.

Grimes, D. A. & Snively, G. R. (1999). Patients' understanding of medical risks: implications for genetic counseling. *Obstetrics and Gynecology*, 93, 910–914.

Grundemar, L., Wohlfart, B., Lagerstedt, C., et al. (1997). Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet*, 349, 1602.

Guelfi, J.D., Ansseau, M., Timmerman, L. & Kørsgaard, S. (2001). Mirtazapine-Venlafaxine Study Group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 425-431.

Guidelines & Protocols Advisory Committee (2004). Primary care management of sleep complaints in adults. *British Columbia Medical Association*.

Gunnell, D., Saperia, J. & Ashby, D. (2005). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *British Medical Journal*, 330, 385-395.

Gunnell, D. & Ashby, D. (2004). Antidepressants and suicide: What is the balance of benefit and harm? *British Medical Journal*, 329, 34–38.

Gureje, O., Simon, G.E. & Von Korff, M. (2001). A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain*, 92, 195-200.

Guthrie, E., Moorey, J. & Margison, F. (1999). Cost-effectiveness of brief psychodynamic- interpersonal therapy in high utilisers of psychiatric services. *Archives of General Psychiatry*, 56, 519–526.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 924–6.

Hackett, M.L., Anderson, C.S., House, A.O. et al. (2004). Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke*, 36, 1092-1097.

Haddad, P.M. & Anderson, I.M. (2007). Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Advances in Psychiatric Treatment*, 13, 447–457.

Haddad, P. M., Pal, B. R., Clarke, P. et al. (2005). Neonatal symptoms following maternal paroxetine treatment: serotonin toxicity or paroxetine discontinuation syndrome? *Journal of Psychopharmacology*, 19, 554–557.

Haddad, P.M. (2001). Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Safety*, 24, 183–197. Haefeli, W.E., Schoenenberger, R.A. & Scholer, A. (1991). Recurrent ventricular fibrillation in mianserin intoxication. *British Medical Journal*, 302, 415–416.

Hakkart-van Roijen, L., Van Straten, A., Al, M., et al. (2006). Cost-utility of brief psychological treatment for depression and anxiety. *The British Journal of Psychiatry*, 188, 323-329.

Hall, W.D. & Lucke, J. (2006). How have the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants affected suicide mortality? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 40, 941-950.

- Hall, W.D., Mant, A., Mitchell, P.B., *et al.* (2003). Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991–2000: Trend analysis. *British Medical Journal*, 326, 1008–1011
- Halligan, S.L., Murray, L., Martins, C. *et al.* (2007). Maternal depression and psychiatric outcomes in adolescent offspring: a 13-year longitudinal study. *Journal Affective Disorders*, 97(1–3), 145–154.
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J (2006). Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of General Psychiatry*; 63(3):332-9.
- Hansen, R., Gaynes, B., Thieda, P. *et al.* (2008). Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatric Services*, 59(10), 1121-1130.
- Hansson RO, Stroebe MS (2003). Grief, older adulthood. In: Gullotta, T. P. (2003). *The Encyclopedia of Primary Prevention and Health Promotion* (1º ed.). Springer, 515–21.
- Hansson RO, Stroebe, MS (2006). *Bereavement in late life: development, coping, and adaptation*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Hardison, H.G., Neimeyer, R.A. & Lichstein, K.L. (2005). Insomnia and complicated grief symptoms in bereaved college students. *Behavioral Sleep Medicine*; 3, 99-111.
- Hardy M, Coulter I, Morton SC. (2002). S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Recuperado Noviembre 2, 2010, a partir de  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=erta64&part=A101731>
- Haringsma, R., Engels, G.I., Beekman, A.T.F., *et al.* (2004). The criterion validity of

the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D). in a sample of self-referred elders with depressive symptomatology. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 558 - 563.

Harris, T. (2000). Introduction to the work of George Brown. In *Where Inner and Outer Worlds Meet: Psychosocial Research in the Tradition of George W. Brown*, (ed T. Harris),, pp.1–52. London & New York: Routledge.

Harris, T., Brown, G.W. & Robinson, R. (1999). Befriending as an intervention for chronic depression among women in an inner city. 1: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 174, 219–224.

Harris, E.C. & Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders. A meta- analysis. *British Journal of Psychiatry*, 170, 205–228.

Hayhurst, H., Cooper, Z., Paykel, E.S., et al. (1997). Expressed emotion and depression: A longitudinal study. *British Journal of Psychiatry*, 171, 439–443.

Healey, D. (2003). The emergence of antidepressant induced suicidality. *Primary Care Psychiatry*, 6, 23–28.

Health and Safety Executive (2008). *Self-Reported Work-Related Illness and Workplace Injuries in 2006/07: Results from the Labour Force Survey*. Caerphilly: HSE Information Services.

Health Technology Advisory Committee (HTAC). (2000). St. John's wort. HSTAT Archive Collection -- NCBI Bookshelf. (s.d.). Recuperado Noviembre 2, 2010, a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hsarchive&part=A3239>

Hemels, M. E., Einarson, A., Koren, G. et al. (2005). Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *The Annals of Pharmacotherapy*, 39, 803–809.

- Hemingway, H. & Marmot, M. (1999). Evidence based cardiology. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *British Medical Journal*, 318, 1460-1467.
- Hendrick, V., Smith, L. M., Suri, R. et al. (2003). Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188, 812–815.
- Henkel, V., Seemüller, F., Obermeier, M., et al. (2009). Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Journal of Affective Disorders*, 115, 439-449.
- Henry, J.A. & Antao, C.A. (1992). Suicide and fatal antidepressant poisoning. *European Journal of Medicine*, 1, 343–348.
- Henshaw, C., Foreman, D. & Cox, J. (2004). Postnatal blues: a risk factor for postnatal depression. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 25(3-4), 267-272.
- Herrmann-Traulsen, C., Götz, T. (2006). Study of virtual self help groups after prenatal loss: not being alone in the grief process. *Pflege Zeitschrift*, 59(7), 418-421.
- Herrman, H.; Patrick, D. L. et al. (2002). Longitudinal investigation of depression outcomes in primary care in six countries: the LIDO study. Functional status, health service use and treatment of people with depressive symptoms. *Psychological Medicine*, 32(5), 889-902.
- Herrero, M. J., Blanch, J., Peri, J. M., De Pablo, J., Pintor, L., Bulbena, A. (2003). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, 25(4), 277-283.
- Hewer, W., Rost, W. & Gattaz, W.F. (1995). Cardiovascular effects of fluvoxamine

and maprotiline antidepressant treatment: Effects on cognitive function and psychomotor performance. *International Clinical Psychopharmacology*, 15, 305–318.

Hindmarch, I., Kimber, S., & Cockle, S.M. (2000). Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *International Clinical Psychopharmacology*, 15, 305-318.

Hirschfeld, R.M.A. (2001). Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *The British Journal of Psychiatry*, 179, S4-S8.

Hoffbrand, S., Howard, L., & Crawley, H. (2001). Antidepressant drug treatment for postnatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (2), CD002018.  
doi:10.1002/14651858.CD002018

Hoffrage, U. & Gigerenzer, G. (1998). Using natural frequencies to improve diagnostic inferences. *Academic Medicine*, 73, 538–540.

Holm, K.J. & Spencer, C.M. (1999). Reboxetine: A review of its use in depression. *CNS Drugs*, 12,65–83.

Holmes, J. (2001). *The Search for a Secure Base: Attachment Theory and Psychotherapy*. London: Brunner-Routledge.

Holmes, T.H. & Rahe, R.H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*; 11, 213–218.

Holsinger, T., Deveau, J., Boustani, M. et al. (2007). Does this patient have dementia? *Journal Of the American Medical Association*, 297(21), 2391–2404.

Hong, C.J., Hu, W.H., Chen, C.C. et al. (2003). A doubleblind, randomized, group-comparative study of the tolerability and efficacy of 6 weeks treatment with mirtazapine or fluoxetine in depressed Chinese patients. *Journal Clinical of Psychiatry*, 64, 921-926.

Hopko, D.R., Lejuez, C.W., Ruggiero, K.J., et al. (2003). Contemporary behavioural activation treatments for depression: Procedures, principles, and progress. *Clinical Psychology Review*, 23, 699–717.

Horowitz, M.J., Siegel, B., Holen, A., Bonanno, G.A., Milbrath, C. & Stinson, C.H. (1997). Diagnostic criteria for complicated grief disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 154, 904–910.

Hooley, J.M. & Teasdale, J.D. (1989). Predictors of relapse in unipolar depressives: Expressed emotion, marital distress and perceived criticism. *Journal of Abnormal Psychology*, 98, 229–235.

Horrigan, J.B., Rainie, L. & Fox, S. (2001). *Online communities: networks that nurture long-distance relationships and local ties*. Washington, DC: Pew Internet & American Life Project.

Howard, L. M. (2005). Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 119, 3–10.

Husain, N., Waheed, W., Tomenson, B., et al. (2007). The validation of personal health questionnaire amongst people of Pakistani family origin living in the United Kingdom. *Journal of Affective Disorders*, 97, 261-264.

Hypericum Depression Trial Study Group. (2002). Effect of hypericum perforatum (St John's wort), in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 287(14), 1807-1814.

IAPT Workforce Capacity Tool: guidance for use. Recuperado Enero 23, 2010a partir de:  
<http://www.iapt.nhs.uk/2008/01/workforce-capacity-tool/>

Ilfie, S., Haines, A., Gallivan, S., et al. (1991). Assessment of elderly people in

general practice. 1. Social circumstances and mental state. *British Journal of General Practice*, 41, 9–12.

Institute of Medicine (US)., Board on Global Health & Committee on Nervous System Disorders in Developing Countries (2001). *Neurological, Psychiatric and Developmental Disorders: Meeting the Challenge in the Developing World*. Washington, DC: National Academy Press.

Institute for Clinical Systems Improvement, ISCI. Health Care Guideline: Major Depression in Adults in Primary Care. 11th ed. Bloomington, MN: ISCI. 2010.

Isacsson, G., Boethius, G., Henriksson, S., et al. (1999). Selective serotonin reuptake inhibitors have broadened the utilisation of antidepressant treatment in accordance with recommendations. Findings from a Swedish prescription database. *Journal of Affective Disorders*, 53, 15–22.

Irwin, M. (1999). Immune correlates of depression. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 461, 1–24.

Isacsson, G., Holmgren, P., Druid, H., et al. (1997). The utilisation of antidepressants – a key issue in the prevention of suicide: An analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992–1994. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96, 94–100.

Isenberg, K. E. (1990). Excretion of fluoxetine in human breast milk. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 51, 169.

Jablensky, A. V., Morgan, V., Zubrick, S. R. et al. (2005). Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 79–91.

Jacobson, N.S., Martell, C. R., & Dimidjian, S. (2001). Behavioral activation therapy for depression: returning to contextual roots. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 8, 255–270.

Jacobson, N. S., Fruzzetti, A., Dobson, K. S., et al. (1993). Marital therapy as a treatment for depression II: The effects of relationship quality and therapy on depressive relapse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61, 516–519.

Jacobs S (1993). Pathologic grief: Maladaptation to loss. Washington, DC: American Psychiatric Press.

Janowsky, D., Curtis, G., Zisook, S., et al. (1983). Trazodone-aggravated ventricular arrhythmias. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 3, 372–376.

Jazayeri, S., Tehrani-Doost, M., Keshavarz S.A. et al. (2008). Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(3), 192-198.

Jiang, W., Davidson, J.R.T. (2005). Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *American heart journal*. 150, 871-881.

Jick, H., Kaye, J.A. & Jick, S.S. (2004). Antidepressants and the risk or suicidal behaviours. *Journal of the American Medical Association*, 292, 338–343.

Jones, E. & Asen, E. (1999). *Systemic Couple Therapy and Depression*. London: Karnac.

Judd, L. L., Rapaport, M. H., Yonkers, K. A., Rush, A. J., Frank, E., Thase, M. E., et al. (2004). Randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine for acute treatment of minor depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1864-1871.

Judd, L.L., Akiskal, H.S., Maser, J.D., et al (1998). A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 55, 694-700.

- Judge, R., Parry, M.G., Quail, D., et al. (2002). Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *International Clinical Psychopharmacology*, 17, 217-225.
- Kahn, E. (1985). Heinz Kohut and Carl Rogers: A timely comparison. *American Psychologist*, 40, 893–904.
- Källén, B. A. J., & Otterblad Olausson, P. (2007). Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 79(4), 301-308. doi:10.1002/bdra.20327
- Kallen, B. (2004). Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 158, 312–316.
- Kaltenthaler, E., Parry, G., Beverley, C., et al. (2008). Computerised cognitive-behavioural therapy for depression: systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 193, 181-184.
- Kaltenthaler, E., Shackley, P., Stevens, K., et al. (2002). A systematic review and economic evaluation of computerised cognitive behaviour therapy for depression and anxiety. *Health Technology Assessment*, 6, 1–89.
- Kaltzman, S., Bonanno, G. A. (2003). Trauma and bereavement: examining the impact of sudden and violent deaths. *Journal of Anxiety Disorders*, 17, 131–47.
- Kanai, T., Takeuchi, H., Furukawa, T.A., et al. (2003). Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychological Medicine*, 33, 839-845.
- Kasper, S., Volz, H.P., Möller, A., et al. (2008). 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. *European Neuropsychopharmacology*, 18, 803-813.

Kasper, S., Wehr, T.A., Bartko, J.J., et al. (1989). Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Archives of General Psychiatry*, 46, 823-833.

Katayama, K. (2006). The present situation regarding research into a certain electronic support group that aims to heal grief. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*, 53(6), 424-431.

Katon, W., Unutzer, J., Fan, M.Y. et al. (2006). Cost-effectiveness and net benefit of enhanced treatment for depression for older adults with diabetes and depression. *Diabetes Care*, 29, 265–270.

Katon, W.J., Von Korff, M., Lin, E.H.B., et al. (2004a). A randomised trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1042-1049.

Katon, W.J., Simon, G., Russo, J., et al. (2004b). Quality of depression care in a population-based sample of patients with diabetes and major depression. *Medical Care*, 42, 1222-1229.

Katon, W., Von Korff, M., Lin, E., et al. (1999). Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression: A randomised trial. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1109–1115.

Katon, W., Robinson, P., Von Korff, M., et al. (1996). A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Archives of General Psychiatry*, 53, 924-932.

Katon, W., Von Korff, M., Lin, E. et al. (1992). Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Medical Care*, 30, 67–76.

Kavoussi RJ et al (1997). Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry* ; 58(12).: 532-7.

Keller, M., Trivedi, M., Thase, M., Shelton, R., Kornstein, S., Nemeroff, C. et al. (2007). The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 1246-1256.

Keller, M. B., Kocsis, J. H., Thase, M. E., et al. (1998). Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *The Journal of American Medical Association*, 280(19), 1665-72.

Keller, M.B., Lavori, P.W., Rice, J., et al. (1986). The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of non-bipolar major depressive disorder: A prospective follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 143, 24–28.

Kendler, K.S., Gardner, C.O., Neale, M.C. et al. (2001). Genetic risk factors for major depression in men and women: Similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychological Medicine*, 31, 605–616.

Kendler, L. & Prescott, C. (1999). A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Archives of General Psychiatry*, 56, 39–44.

Kendrick, T., Chatwin, J., Dowrick, C., Tylee, A., Morriss, R., Peveler, R. et al. (2009). Randomised controlled trial to determine the clinical effectiveness and cost effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors plus supportive care, versus supportive care alone, for mild to moderate depression with somatic symptoms in primary care: the THREAD (THREshold for AntiDepressant response) study. *Health Technology Assessment*, 13, 22.

Kendrick, T., Simons, L., Mynors-Wallis, L., et al. (2006). Cost-effectiveness of

referral for generic care or problem-solving treatment from community mental health nurses, compared with usual general practitioner care for common mental disorders: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 189, 50-59.

Kennedy SH et al (2006). Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Canadian Journal of Psychiatry* ; 51(4).: 234-42.

Kennedy, S. H., & Emsley, R. (2006). Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 16(2), 93-100.  
doi:10.1016/j.euroneuro.2005.09.002

Kennedy, S. H., Rizvi, S., Fulton, K., & Rasmussen, J. (2008). A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(3), 329-333.  
doi:10.1097/JCP.0b013e318172b48c

Kennedy, S.H. and Rizvi, S. (2009). Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29(2), 157-164.

Kessing, L.V. (2007). Epidemiology of subtypes of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115 (Suppl. 433)., 85-89.

Kessing, L.V. & Anderson, P.K. (2005). Predictive effects of previous episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders. *Current Psychiatry Reports*, 7, 413-420.

Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Journal of the American Medical Association*, 289, 3095-3105.

Kessler, D., Bennewith, O., Lewis, G., et al. (2002). Detection of depression and

- anxiety in primary care: follow up study. *British Medical Journal*, 325, 1016-1017.
- Kessler RC, Andrews G, Mroczek D, et al. (1998). The World Health Organization Composite International Diagnostic Interview Short Form (CIDI-SF). *International Journal of Methods in Psychiatric*, 7, 181–195.
- Khan, N., Bower, P. & Rogers, A. (2007). Guided self-help in primary care mental health: meta-synthesis of qualitative studies of patient experience. *British Journal of Psychiatry*, 191, 206-211.
- Khan, A., Dager, S.R., Cohen, S., et al. (1991). Chronicity of depressive episode in relation to antidepressant-placebo response. *Neuropsychopharmacology*, 4, 125–130.
- Kiev, A., & Feiger, A. (1997). A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients. *Journal Clinical of Psychiatry*, 58, 146-52.
- King M, Walker C, Levy G, Bottomley C, et al (2008). Development and validation of a risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: the international PREDICT-D study. *Archives of General Psychiatry*, 65(12),1368-1376.
- Kipling, T., Bailey, M. & Charlesworth, G. (1999). The feasibility of a cognitive behavioural therapy group for men with mild/moderate cognitive impairment. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 27, 189–193.
- Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., et al. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *Public Library of Science Medicine*, 5, 260-268.
- Kisely, S., Gater, R. & Goldberg, D.P. (1995). Results from the Manchester Centre. In *Mental Illness in General Health Care: An International Study* (eds T.B. Üstün & N. Sartorius.), pp.175–191. Chichester: Wiley.

Klerman, G.L., Weissman, M.M., Rounsaville, B.J., et al. (1984). *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. New York, New York: Basic Books.

Knol, M. J., Twisk, J. W., Beekman, et al. (2006). Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*, 49(5), 837-45.

Kocsis, J., Thase, M., Trivedi, M., Shelton, R., Kornstein, S., Nemeroff, C. et al. (2007). Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 1014-1023.

Kool, S., Dekker, J., Duijsens, I.J., de Jonghe, F., & Puite, B. (2003). Efficacy of combined therapy and pharmacotherapy for depressed patients with or without personality disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, 11(3), 133-141.

Kornstein, S.G., Wohlreich, M.M., Mallinckrodt, C.H., et al. (2006). Duloxetine efficacy for major depressive disorder in male vs. female patients: data from 7 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 761-770.

Kornstein, S. G., Bose, A., Li, D., Saikali, K. G., & Gandhi, C. (2006). Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1767-1775.

Kovacs, M. (1996). Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 35, 705-715.

Kreider, M. S., Bushnell, W. D., Oakes, R., et al. (1995). A double-blind, randomized study to provide safety information on switching fluoxetine-treated patients to paroxetine without an intervening washout period. *Journal Clinical of Psychiatry*, 56, 142-145

Kroenke, K., Shen, J., Oxman, T.E. et al. (2008). Impact of pain on the outcomes of depression treatment: results of the RESPECT trial. *Pain*, 134, 209-215.

Kroenke, C.H., Bennett, G.G., Fuchs, C., et al. (2005). Depressive symptoms and prospective incidence of colorectal cancer in women. *American Journal of Epidemiology*, 162, 839-848.

Kroenke, K., Spitzer, R.L. & Williams, J.B. (2003). The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Medical Care*, 41, 1284-1292.

Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., & Löwe, B. (2010). The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *General Hospital Psychiatry*, 32(4), 345-359.

Kroenke, K., Wood, D. R., et al (1988). Chronic fatigue in primary care: prevalence, patient characteristics, and outcome. *Journal of the American Medical Association*, 260(7), 929-934.

Krupinski, J. & Tiller, J.W. (2001). The identification and treatment of depression by general practitioners. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 35, 827-832.

Kuehner (2005). An evaluation of the 'Coping with Depression Course' for relapse prevention with unipolar depressed patients. *Psychotherapy & Psychosomatics*, 74, 254-259.

Kupfer, D. J., Frank, E., Perel, J. M., et al. (1992). Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry*, 49, 769-773.

Kupfer, D.J. (1991). Long-term treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52 (Suppl. 5), 28-34.

Kurella, M., Kimmel, P.L., Young, B.S., et al. (2005). Suicide in the United States end-stage renal disease program. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16, 774-781.

Kurki, T., Hilesmaa, V., Raitasalo, R., et al (2000). Depression and anxiety in early

pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*;95:487-90.

Kuruvilla, G., Davidson, T., Mc Cabe, M.P., et al (2006). Treatment of depression in low-level care residential facilities for the elderly. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40 (Supplement1), A50.

Laine, K., Heikkinen, T., Ekblad, U., et al. (2003). Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Archives of General Psychiatry*, 60, 720–726.

Lampinen P, Heikkinen RL, Kauppinen M, et al (2006). Activity as a predictor of mental wellbeing among older adults. *Aging & Mental Health*, 10(5), 454–66.

Lancaster, S.G. & Gonzalez, J.P. (1989). Lofepramine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs*, 37, 123–140.

Larson, S.L., Clark, M.R. & Eaton, W.W. (2004). Depressive disorder as a long-term antecedent risk factor for incident back pain: a 13-year follow-up study from the Baltimore Epidemiological Catchment Area Sample. *Psychological Medicine*, 34, 211-219.

Larson, S.L., Owens, P.L., Ford, D. et al. (2001). Depressive disorder, dysthymic disorder and risk of stroke. 13 year follow up study from Baltimore ECA study. *Stroke*, 32, 1979–1983.

Lasa, L., Ayuso-Mateos, J. L., Vázquez, J. L. et al (2000). The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *Journal of Affective Disorders*, 57: 261-265.

Latham AE, Prigerson, H (2004). Suicidality and bereavement: Complicated grief as psychiatric disorder presenting greatest risk for suicide. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 34, 350–62.

- Lau, M.A., Segal, Z.V. & Williams, J.M.G. (2004). Teasdale's differential activation hypothesis: implications for mechanisms of depressive relapse and suicidal behaviour. *Behaviour Research & Therapy*, 42, 1001-1017.
- Layard, R. (2006). The case for psychological treatment centres. *British Medical Journal*, 332, 1030-1032.
- Lebowitz, B.D., Pearson, J.L., Schneider, L.S., et al. (1997). Diagnosis and treatment of depression in later life. Consensus statement update. *Journal of the American Medical Association*, 278, 1186–1190.
- Lee, A.S. & Murray, R.M. (1988). The long-term outcome of Maudsley depressives. *British Journal of Psychiatry*, 153, 741–751.
- Leff, J., Vearnals, S., Brewin, C.R., et al. (2000). The London Depression Intervention Trial. Randomised controlled trial of antidepressants vs. couple therapy in the treatment and maintenance of people with depression living with a partner: Clinical outcome and costs. *British Journal of Psychiatry*, 177, 95–100.
- Leinonen, E., Skarstein, J., Behnke, K. et al. (1999). Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *International Clinical Psychopharmacology*, 14 (6), 329–337.
- Leith, L.M. (1994). *Foundations of Exercise and Mental Health*. Morgantown, West Virginia: Fitness Information Technology.
- Lejoyeux, M. & Ades, J. (1997). Antidepressant discontinuation: A review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 (Suppl. 7), 11–15.
- Lejoyeux, M., Ades, J., Mourad, I., et al. (1996). Antidepressant withdrawal syndrome: Recognition, prevention and management. *CNS Drugs*, 5, 278–292.

Lemoine, P., Guilleminault, C., & Alvarez, E. (2007). Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(11), 1723-1732.

Lenox-Smith, A., Conway, P. & Knight, C. (2004). Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK. *Pharmacoeconomics*, 22, 311-319.

Leo, R.J. & Ligot, J. (2007). A systematic review of randomized controlled trials of acupuncture in the treatment of depression. *The Journal of Affective Disorders*, 97(1-3), 13-22.

Lépine, J.P. & Briley, M. (2004). The epidemiology of pain in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19: S3-S7.

Lepore, S.J. (1997). Expressive writing moderates the relation between intrusive thoughts and depressive symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology*, 73, 1030–1037.

Lesperance, F. & Frasure-Smith, N. (2000). Depression in patients with cardiac disease: A practical review. *Journal of Psychosomatic Research*, 48, 379–391.

Lester, B. M., Cuccia, J., Andreozzi, L., et al. (1993). Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 1253–1255.

Lewinsohn, P.M., Graf, M. (1973). Pleasant activities and depression. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 41, 261-268.

Lewinsohn, P.M., Solomon, A., Seeley, J.R., et al. (2000). Clinical implications of "subthreshold" depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 345-351.

Lewinsohn, P.M. (1975). The behavioural study and treatment of depression. In *Progress in Behavior Modification*, (eds M. Hersen, R.M. Eisler & P. M. Miller), Vol. 1, pp.19–64. New York, New York: Academic Press.

Lewinsohn, P.M., Clarke, G.N. & Hoberman, H.M. (1989). The coping with depression course: review and future directions. *Canadian Journal of Behavioral Science*, 21, 470-493.

Lewinsohn, P.M., Munoz, R.F., Youngren, M.A., et al. (1986). *Control Your Depression* (2nd edn). Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall.

Lewinsohn, P.M., Antonuccio, D.O., Steinmetz-Breckenridge, J.L., et al. (1984). *The Coping with Depression Course: A Psychoeducational Intervention for Unipolar Depression*. Eugene, Oregon: Castalia Publishing.

Li, J., Laursen, T.M., Precht, D.H., Olsen, J. & Mortensen, P.B. (2005). Hospitalization for mental illness among parents after the death of a child. *The New England Journal of Medicine*; 352, 1190–1196.

Licht, R.W. & Qvitzau, S. (2002). 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*, 161, 143-151.

Lin, E.H.B., Katon, W., Von Korff, M. et al. (2003). Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 290, 2428-2429.

Lin, K.K., Sandler, I.N., Ayers, T.S., Wolchik, S.A & Luecken, L.J. (2004). Resilience in parentally bereaved children and adolescents seeking preventive services. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*; 33, 673–683.

Linde, K., Berner, M.M., Kriston, L., et al. (2008). St John's Wort for major

depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008. Art No:CD000448.DOI10.1002/14651858.CD000448.pub3.

Linde, K. & Mulrow, C.D. (2004). St John's wort for depression (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, Issue 1. Chichester: Wiley.

Linde, K., Ramirez, G., Mulrow, C.D., Pauls, A., Weidenhammer, W. & Melchart, D. (1996). St John's wort for depression—an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *British Medical Journal*, 313, 253-58.

Licht, R.W. & Qvitzau, S. (2002). 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*, 161, 143-151.

Lichtman, J.H., Bigger, Jr J.T., Blumenthal, J.A. et al. (2008). Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American heart association prevention committee of the council on cardiovascular nursing, council on clinical cardiology, council on epidemiology and prevention, and interdisciplinary council on quality of care and outcomes research: endorsed by the American psychiatric association. *Circulation*, 118, 1768-1775.

Lin, P.Y. & Su, K.P. (2007). A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *Journal Clinical of Psychiatry*, 68(7).1056-1061.

Livingstone, M.G. & Livingstone, H.M. (1996). Monoamine oxidase inhibitors: An update on drug interactions. *Drug Safety*, 14, 219–227.

Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Díaz, J.L., De la Caámara, C. (1995). The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza Study. *Archives of General Psychiatry*, 52, 497–506.

Lobo, A., Pérez-Echeverría, M. J., & Artal, J. (1986). Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychological Medicine*, 16(1), 135-140.

Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badía, X., & Baró, E. (2002). 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. *Medicina Clínica*, 118, 493-499.

Loh, A., Leonhart, R., Wil s, C.E., Simon, D., Härter, M. (2007). The impact of patient participation on adherence and clinical outcome in primary care of depression. *Patient Education and Counseling*, 65(1), 69-78.

Loke, Y.K., Trivedi, A.N. & Singh S. (2008). Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Alimentary Pharmacology Therapy*, 27, 31-40.

Lôo, H., Hale, A., & D'haenen, H. (2002). Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *International Clinical Psychopharmacology*, 17(5), 239-247.

López-Torres-Hidalgo, J. D., Galdón-Blesa, M. P., Fernández-Olano, C., Escobar-Rabadán, F., Montoya-Fernández, J., Boix-Gras, C., Montes-Lozano, M. J., et al. (2005). Diseño y validación de un cuestionario para la detección de depresión mayor en pacientes ancianos. *Gaceta Sanitaria*, 19(2), 103-112.

Lovell, K., Bower, P., Richards, D., et al. (2008). Developing guided self-help for depression using the Medical Research Council complex interventions framework: a description of the modelling phase and results of an exploratory randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*, 8, 91-109.

Lovell, K. & Richards, D. (2000). Multiple access points and levels of entry

(MAPLE).: Ensuring choice, accessibility and equity for CBT services. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 28, 379–392.

Lovestone, S. & Kumar, R. (1993). Postnatal psychiatric illness: the impact on partners. *British Journal of Psychiatry*, 163, 210–216.

Löwe, B., Unützer, J., Callahan, C.M., Perkins, A.J & Kroenke, K. (2004). Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Medical Care*, 42(12), 1194-1220.

Löwe, B., Unützer, J., Callahan, C. M., Perkins, A. J., & Kroenke, K. (2004). Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Medical Care*, 42(12), 1194-1201.

Ludman, E.J., Katon, W., Russo, J. et al. (2004). Depression and diabetes symptom burden. *General hospital psychiatry*, 26, 430-436.

Luecken, L.J. (2000). Attachment and loss experiences during childhood are associated with adult hostility, depression, and social support. *Journal of psychosomatic research*, 49, 85–91.

Luecken, L.J. & Appelhaus. (2006). Early parental loss and salivary cortisol in young adulthood: The moderating role of family environment. *Development and Psychopathology*, 18, 295–308.

Lund, D.A., Caserta, M.S. & Dimond, M.F. (1993). *The course of spousal bereavement in later life*. In: Stroebe MS, Stroebe W, Hansson RO, eds. *Handbook of bereavement: Theory, research, and intervention*. New York: Cambridge University Press, 240–54.

MacDonald, T.M., McMahon, A.D., Reid, I.C., et al. (1996). Antidepressant drug use in primary care: A record linkage study in Tayside, Scotland. *British Medical Journal*, 313, 860–861.

Macmillan, H.L., Patterson, C.J. & Wathen, C.N. (2005). Screening for depression in primary care: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Canadian Medical Association Journal*, 172, 33-35.

Magnusson, A. & Partonen, T. (2005). The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder. *CNS Spectrums*, 10, 625-634.

The MaGPIe Research Group (2005a). The effectiveness of case-finding for mental health problems in primary care. *British Journal of General Practice*, 55, 665-669.

The MaGPIe Research Group (2005b). Do patients want to disclose psychological problems to GPs? *Family Practice*, 22, 631-637.

Maina, G., Forner, F., Bogetto, F. (2005). Randomized controlled trial comparing brief dynamic and supportive therapy with waiting list condition in minor depressive disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74, 43-50.

Malhi, G.S., Adams D., Porter R. et al (2009). Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119 (Suppl. 439)., 8-26.

Malhi, G.S., Parker, G.B., & Greenwood, J. (2005). Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 111, 94-105.

Mallen, C. & Peat, G. (2008). Screening older people with joint pain for depression in primary care. *British Journal of General practice*, 58, 687-692.

Malpass, A., Shaw, A., Sharp, D. et al. (2009). "Medication career" or "moral career"? The two sides of managing antidepressants: a meta-ethnography of patients' experience of antidepressants. *Social science & medicine*, 68(1)., 154-168.

Malt, U.F., Robak, O.H., Madsbu, H.P. et al. (1999). The Norwegian naturalistic

treatment study of depression in general practice (NORDEP). – I: Randomised double-blind study. *British Medical Journal*, 318, 1180–1184.

Marangell, L.B., Martinez, J.M., Zboyan, H.A. et al. (2003). A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 996-998.

Markowitz, J.S., DeVane, C.L., Liston, H.L., et al. (2000). An assessment of selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation symptoms with citalopram. *International Clinical Psychopharmacology*, 15, 329–333.

Marks, I.M., Mataix-Cols, D., Kenwright, M., et al. (2003). Pragmatic evaluation of computer- aided self-help for anxiety and depression. *British Journal of Psychiatry*, 183, 57–65.

Marriott, M. & Kellett, S. (2009). Evaluating a cognitive analytic therapy service; practice-based outcomes and comparisons with person-centred and cognitive-behavioural therapies. *Psychology & Psychotherapy*, 82, 57-72.

Martin, A., Rief, W., Klaiberg, A., & Braehler, E. (2006). Validity of the Brief Patient Health Questionnaire Mood Scale (PHQ-9) in the general population. *General Hospital Psychiatry*, 28(1), 71-77.

Martéau, T.M. (1989). Psychological costs of screening. *British Medical Journal*, 299, 27.

Martinez, C., Rietbrock, S., Wise, L., et al. (2005). Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *British Medical Journal*, 330, 389-395.

Martínez, E., Díaz-Chávez, G., García, J. A., Gil, P. (1993). Escala de Yesavage reducida: su validez para detectar trastornos afectivos. *Revista española de Geriatría y Gerontología*, 28 (Supl 1), 28.

Martínez de la Iglesia, J., Onís Vilches, M. C., Dueñas Herrero, R., Albert Colomer, C., Aguado Taberné, C., Luque Luque R. (2002). Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam*, 12(10), 26-40.

Martínez, R., Bourgeois, M., Peyre F. et al (1991). Estudio de la validación de la escala de depresión de Montgomery y Asberg. *Revista de la Asociación Española de Neuro-psiqiatría*, 11: 9-14.

Mavandadi, S., Ten Have, T.R., Katz, I.R. et al. (2007). Effect of depression treatment on depressive symptoms in old adulthood: the moderating role of pain. *Journal of the American Geriatric Society*, 55, 202–211.

May, C.M., Allison, G., Chapple, A., et al. (2004). Framing the doctor-patient relationship in chronic illness: a comparative study of general practitioners' accounts. *Sociology of Health and Illness*, 26, 135-158.

McCrae, R.R. & Costa, P.T. (1993). Psychological resilience among widowed men and women: a 10-year follow-up of a national sample. In: Stroebe MS, Stroebe W, Hansson RO, eds. *Handbook of bereavement: Theory, research, and intervention*. New York: Cambridge University Press, 196–207.

McCrone, P., Chisholm, D., Knapp, M., et al. (the INCAT Study Group). (2003). Cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European Journal of Neurology*, 10, 687-694.

McElhatton, P. R. (1994). The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reproductive Toxicology*, 8, 461–475.

McGivney, S.A., Mulvihill, M. & Taylor, B. (1994). Validating the GDS depression screenin the nursing home. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42(5), 490–492.

McGrath, P.J., Stewart, J.W., Fava, M. et al. (2006). Tranylcypromine versus venla-

- faxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1531–1541.
- McGrath, P. J., Stewart, J. W., Quitkin, F. M., Chen, Y., Alpert, J. E., Nierenberg, A. A., et al. (2006). Predictors of relapse in a prospective study of fluoxetine treatment of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1542-1548.
- McGrath, P.J., Stewart, J.W., Nunes, E.V., et al. (1993). A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *American Journal of Psychiatry*, 150, 118–123.
- McLaughlin, T., Hogue, S.L. & Stang, P.E. (2007). Once-daily bupropion associated with improved patient adherence compared with twice daily bupropion in treatment of depression. *American Journal of Therapeutics*, 14 (2), 221–225.
- McNeil, J.K., LeBlanc, E.M. & Joyner, M. (1991). The effect of exercise on depressive symptoms in the moderately depressed elderly. *Psychology and Aging*, 6, 487-488.
- McPartlin, G., Reynolds, A., Anderson, C., Casoy, J. (1998). A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. *Primary Care Psychiatry*, 4(3), 127-132.
- Mead, G.E., Morley, W., Campbell, P., et al. (2008). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. No.: CD004366.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Current Problems in Pharmacovigilance*, 26, 11-12
- Meier, C.R., Schlienger, R.G. & Jick, H. (2001). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52, 179–184.

Meijer, W.E.E., Bouvy, M.L., Heerdink, E.R., et al. (2001). Spontaneous lapses in dosing during chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *British Journal of Psychiatry*, 179, 519–522.

Melfi, C.A., Chawla, A.J., Croghan, T.W. et al. (1998). The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1128-1132.

Meltzer, H., Bebbington, P., Brugha, T., et al. (2000). The reluctance to seek treatment for neurotic disorders. *Journal of Mental Health*, 9, 319–327.

Menkes, D.B. & McDonald, J.A. (2000). Interferons, Serotonin & neurotoxicity. *Psychological Medicine*, 30, 259-268.

MeReC. (2002). Specific issues in depression. *MeReC Briefing*, 17, 1-5.

MHRA. (2010). Fluoxetine: possible small risk of congenital cardiac defects, similar to that with paroxetine. *Drug Safety Update*, 3(8)., 4. [Free Full-text]

MHRA (2006). Updated prescribing advice for Venlafaxine (Efexor/Efexor XL). Available at <http://www.mhra.gov.uk/> (accessed May 2009).

MHRA (2004). *Report of the Committee on Safety of Medicine's Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants*.

Mian, A.I. (2005). Depression in pregnancy and the postpartum period: balancing adverse effects of untreated illness and treatment risks. *Journal of Psychiatric Practice*, 11, 389-396.

Michelson, D., Fava, M., Amsterdam, J., et al. (2000). Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 176, 363-368.

Middleton, W., Burnett, P., Raphael, B. & Martinek, N. (1996). The bereavement

- response: a cluster analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 169, 167–71.
- Milgrom, J., Gemmill, A.W., Bilszta, J.L. et al. (2008). Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. *Journal Affective of Disorders*, 108, 147-157.
- Miller, P., Chilvers, C., Dewey, M., et al. (2003). Counselling versus antidepressant therapy for the treatment of mild to moderate depression in primary care: Economic analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 19, 80–90.
- Mills, M. & Pound, A. (1996). Mechanisms of change: The Newpin Project. *Mrace Bulletin*, 2, 3–7. Mindham, R.H. (1982). Tricyclic antidepressants. In *Drugs in Psychiatric Practice* (ed. P. Tyrer). Cambridge: Cambridge University Press.
- Ministry of Health British Columbia. (2004). Guidelines and Protocols Advisory Committee - Depression - Diagnosis and Management. Recuperado Noviembre 2, 2010, a partir de [http://www.bcguidelines.ca/gpac/guideline\\_mdd.html](http://www.bcguidelines.ca/gpac/guideline_mdd.html)
- Mitchell, A. J., Rao, S., & Vaze, A. (2010). Do primary care physicians have particular difficulty identifying late-life depression? A meta-analysis stratified by age. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79(5), 285-294. doi:10.1159/000318295
- Mitchel , A. J., Coyne, J. C. (2007). Do ultra-short screening instruments accurately detect depression in primary care? A pooled analysis and meta-analysis of 22 studies. *The British Journal of General Practice*, 57(535), 144-151.
- Mitchell, A.J. & Subramaniam, H. (2005). Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1588-1601.
- Mitchell, P.B. (1997). Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Safety*, 17, 390–406.

Moclobemide 150mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SPC). - electronic Medicines Compendium (eMC). (s.d.). Recuperado Marzo 2, 2010, a partir de

<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21719/SPC/Moclobemide+150mg+Tablets/>

Mohr, D.C., Hart, S. & Vella, L. (2007). Reduction in disability in a randomised controlled trial of telephone-administered cognitive behaviour therapy. *Health Psychology*, 26, 554–563.

Möller, H.J., Baldwin, D.S., Goodwin, G., et al. (2008). Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258, 3-23.

Moore, R. & Garland, A. (2003). *Cognitive Therapy for Chronic and Persistent Depression*. Chichester: Wiley.

Moore, G.A., Cohn, J.F., Campbell, S.B. (2001). Infant affective responses to mother's still face at 6 months differentially predict externalizing and internalizing behaviors at 18 months. *Developmental psychology*, 37(5), 706–714.

Mohr, D.C., Hart, S. & Vella, L. (2007). Reduction in disability in a randomised controlled trial of telephone-administered cognitive behaviour therapy. *Health Psychology*, 26, 554–563.

Montgomery, S. A., & Kasper, S. (2007). Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *International Clinical Psychopharmacology*, 22(5), 283-291. doi:10.1097/YIC.0b013e3280c56b13

Moraga, A.V. & Rodriguez-Pascual, C. (2007). Accurate diagnosis of delirium in elderly patients. *Current Opinion in Psychiatry* , 20(3), 262–267.

Morgan, O., Griffiths, C., Baker, A., et al. (2004). Fatal toxicity of antidepressants in England and Wales, 1993–2003. *Health Statistics Quarterly*, 23, 18–24.

Mork, A., Kreilgaard, M. & Sanchez, C. (2003). The R-Enantiomer of Citalopram

counteracts Escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology*, 45, 167-717.

Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., et al. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, 370, 851-858.

Mucci, M. (1997). Reboxetine: A review of antidepressant tolerability. *Journal of Psychopharmacology*, 11 (Suppl. 4), S33-S37.

Mueller, T.I., Lavori, P.W., Keller, M.B. et al. (1994). Prognostic effect of the variable course of alcoholism on the 10-year course of depression. *The American journal of psychiatry*, 151, 701-706.

Mukaino, Y., Park, J., White, A. & Ernst, E. (2005). The effectiveness of acupuncture for depression-a systematic review of randomised controlled trials. *Acupuncture in Medicine*, 23(2), 70-76.

Murphy, S.A., Das Gupta, A., Cain, K.C. et al. (1999). Changes in parents' mental distress after the violent death of an adolescent or young adult child: a longitudinal prospective analysis. *Death studies*, 23, 129-159.

Murphy, S.A., Johnson, L.C., Chung, I. & Beaton, R.D. (2003). The prevalence of PTSD following the violent death of a child and predictors of change 5 years later. *Journal of traumatic stress*, 16, 17-25.

Murphy, S.A., Johnson, L.C., Wu, L., Fan, J.J. & Lohan, J. (2003). Bereaved parents' outcomes 4 to 60 months after their children's deaths by accident, suicide, or homicide: a comparative study demonstrating differences. *Death studies*, 27, 39-61.

Murray, C.J. & Lopez, A.D. (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1436-1442.

Murray, C.J.L., Lopez, A.D. & Jamison, D.T. (1994). The global burden of disease in

1990: Summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bulletin of the World Health Organization*, 72, 495–509.

Murray, L. & Cooper, P. (1997). Effects of postnatal depression on infant development. *Archives of Disease in Childhood*. 77(2), 99-101.

Musselman, D.L., Evans, D.L. & Nemeroff, C.B. (1998). The relationship of depression to cardiovascular disease: Epidemiology, biology, and treatment. *Archives of General Psychiatry*, 55, 580–592.

Muñoz, P. E., Vázquez, J. L., Rodríguez Insausti, F., Pastrana, E., & Varo, J. (1979). [Spanish adaptation of the General Health Questionnaire (G.H.Q.) of D. P. Goldberg (a method for identifying psychiatric cases in the community)]. *Archivos de Neurobiología*, 42(2),139-58.

Mynors-Wallis, L. M., Gath, D. H., Day, A. et al (2000). Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *British Medical Journal*, 320, 26-30.

Mynors-Wallis, L. M., Gath, D. H., Lloyd-Thomas, A. R., & Tomlinson, D. (1995). Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. *British Medical Journal*, 310, 441-445.

National Center for Education Statistics (1997). *Adult Literacy in America: A First Look at the Results of the National Adult Literacy Survey*. US Department of Education.

National Collaborating Centre for Mental Health (2009). *The Treatment and Management of Depression in Adults with Chronic Physical Health Problems (partial update of CG23)*. Leicester & London: British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists

National Collaborating Centre for Mental Health (2004). *Depression: Management of*

*Depression in Primary and Secondary Care.* Leicester & London: British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists.

National Institute for Clinical Excellence, NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care - NICE guidance. London, UK: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists. National Institute for Clinical Excellence, NICE (2010).

National Institute for Health and Clinical Excellence (2007). *Depression: Management of depression in primary and secondary care*, Clinical Guideline 23 (amended). London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

National Collaborating Centre for Mental Health (2007a). *Antenatal and postnatal mental health*. The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance. The British Psychological Society and the The Royal College of Psychiatrists.

National Institute for Clinical Excellence (2004). *Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care – NICE guidance*. Clinical Guideline 23 (CG023). London: National Institute for Clinical Excellence.

National Institute for Clinical Excellence (2004). *Anxiety: Management of Anxiety (Panic Disorder, with or without Agoraphobia, and Generalised Anxiety Disorder). in Adults in Primary, Secondary and Community Care*. Clinical Guideline 22 (CG022). London: National Institute for Clinical Excellence.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2009). *The Guidelines Manual*. London: National Institute for Clinical Excellence.

NICE Guideline 42. *Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care*. 2007b.

National Screening Committee (2006). *Postnatal depression screening*. National Screening Committee, UK.

Neimeyer RA, Hogan NS (2001). *Quantitative or qualitative? Measurement issues in the study of grief*. In: Stroebe MS, Hansson RO, Stroebe W, Schut H, eds. *Handbook of bereavement research: Consequences, coping, and care*. Washington DC: American Psychological Association, 2001: 89–118.

Nemeroff, C.B., Entsuah, R., Benattia, I., et al. (2008). Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with Venlafaxine versus SSRIs. *Biological Psychiatry*, 63, 424-434.

Nemeroff, C.B., Thase, M. E., & EPIC 014 Study Group. (2007). A double-blind, placebo controlled comparison of venlafaxine and fluoxetine treatment in depressed outpatients. *Journal of Psychiatric Research*, 41(3-4), 351-9.

Newman, S.C., Sheldon, C.T. & Bland, R.C. (1998). Prevalence of depression in an elderly community sample: a comparison of GMS-AGECAT and DSM-IV diagnostic criteria. *Psychological Medicine*, 28, 1339–1345.

New Zealand Guidelines Group, NCG. Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care. Wellington, NZ: New Zealand Guidelines Group. 2008.

New Zealand Ministry of Health. (1999). Physical Activity: a joint statement by the Minister of Sport, Fitness and Leisure and the Minister of Health. Recuperado Noviembre 2, 2010, a partir de <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/693?Open>

New Zealand Guidelines Group. (1996). Guidelines for the treatment and management of depression by primary healthcare professionals. National Health Committee, National Advisory Committee on Health and Disability. Recuperado Noviembre 2, 2010, a partir de [http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp\\_guideline\\_popup.cfm?&guidelineID=39](http://www.nzgg.org.nz/guidelines/dsp_guideline_popup.cfm?&guidelineID=39)

Nezu, A.M., Nezu, C.M. & Perri, M.G. (1989). *Problem-Solving Therapy for Depression: Theory Research and Clinical Guidelines*. New York, New York: Wiley.

Nezu, A.M. (1987). A problem-solving formulation of depression: A literature review and proposal of a pluralistic model. *Clinical Psychology Review*, 7, 121–144.

NHS CRD (1993). The treatment of depression in primary care. *Effective Health Care*, 1(5), 1-12.

Nicholson, A., Kuper, H. & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal*, 27, 2763-2774.

Nielsen, E., Brown, G.W. & Marmot, M. (1989). Myocardial infarction. In *Life Events and illness*, (eds G.W. Brown and T. Harris). London: Unwin Hyman.

Nierenberg, A.A., Farabaugh, A.H., Alpert, J.E., et al. (2000). Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1423-28.

Nierenberg, A.A., McLean, N.E., Alpert, J.E., et al. (1995). Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1500-1503.

Nirenberg, A.A. & Amsterdam, J.D. (1990). Treatment-resistant depression: Definition and treatment approaches. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, 39–47.

Nolen, W.A., Haffmans, P.M., Bouvy, P.F. et al. (1993). Hypnotics as concurrent medication in depression. A placebo-controlled, double-blind comparison of flunitrazepam and lor-metazepam in patients with major depression, treated with a (tri).cyclic antidepressant.. *The Journal of Affective Disorders*, 28(3)., 179-188.

NTIS (2005). *Treatment of depression in pregnancy*. TOXBASE. National Teratology Information Service, Regional Drugs and Therapeutics Centre.

Nuechterlein, K.H. & Dawson, M.E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 300–312.

- Nulman, I., Rovet, J., Stewart, D. E. et al. (2002). Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1889–1895.
- Nutt, D.J. (2002). Tolerability and safety aspects of mirtazapine. *Human Psychopharmacology*, 17 (Suppl. 1), S37–S41.
- Oates, M. (2003). Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. *British Medical Bulletin*, 67, 219–229.
- Oberlander, T. F., Grunau, R., Mayes, L., Riggs, W., Rurak, D., Papsdorf, M., Misri, S., et al. (2008). Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function in 3-month old infants with prenatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant exposure. *Early Human Development*, 84(10), 689-697. doi:10.1016/j.earlhumdev.2008.06.008
- Oberlander, T. F., Warburton, W., Misri, S. et al. (2006). Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Archives of General Psychiatry*, 63, 898–906.
- O'Connor, M.F., Allen, J. & Kaszniak, A.W. (2002). Autonomic and emotion regulation in bereavement and depression. *Journal of psychosomatic research*, 52, 183–185.
- Oerlemans, M. E., van den Akker, M., Schuurman, A, G. et al. (2007). A meta-analysis on depression and subsequent cancer risk. *Clinical Practice and Epidemiology Mental Health*, 3, 29.
- Ogrodniczuk, J.S., Piper, W.E., Joyce, A.S. et al. (2003). Differentiating symptoms of complicated grief and depression among psychiatric outpatients. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 48, 87–93.
- O'Hara, M. W. & Swain, A. M. (1996). Rates and risk of postpartum depression a

- meta-analysis. *International Review of Psychiatry*, 8, 37–54.
- Ohira, T., Iso, H., Satoh, H. et al. (2001). Prospective study of stroke among Japanese. *Stroke*, 32, 903 – 908.
- Olié, J. P., & Kasper, S. (2007). Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 10(5), 661-673. doi:10.1017/S1461145707007766
- Orive, M., Padierna, J. A., Quintana, J. M., Las-Hayas, C., Vrotsou, K., & Aguirre, U. (2010). Detecting depression in medically ill patients: Comparative accuracy of four screening questionnaires and physicians' diagnoses in Spanish population. *Journal of Psychosomatic Research*, 69(4), 399-406.
- Ormel, J., Von Korff, M., Oldehinkel, T., et al. (1999). Onset of disability in depressed and non- depressed primary care patients. *Psychological Medicine*, 29, 847–853.
- Ormel, J., Kempen, G.I., Penninx, B.W. et al. (1997). Chronic medical conditions and mental health in old people. *Psychological Medicine*, 27, 1065-1067.
- Ormel, J. & Costa e Silva, J.A. (1995). The impact of psychopathology on disability and health perceptions. In *Mental Illness in General Health Care. An International Study* (eds T.B. Üstün & N. Sartorius), pp.335–346. Chichester: Wiley.
- O'Rourke, N., Cappeliez, P. & Neufeld, E. (2007). Recurrent depressive symptomatology and physical health: a 10-year study of informal caregivers of persons with dementia. *Canadian Journal Psychiatry*, 52(7), 434-441.
- Osgood-Hynes, D.J., Greist, D.H., Marks, I.M., et al. (1998). Self-administered psychotherapy for depression using a telephone-accessed computer system plus booklets: An open US–UK study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 358–365.

Ostler, K., Thompson, C., Kinmonth, A.L.K., et al. (2001). Influence of socio-economic deprivation on the prevalence and outcome of depression in primary care: The Hampshire Depression Project. *British Journal of Psychiatry*, 178, 12–17.

Ostrom, M., Eriksson, A., Thorson, J., et al. (1996). Fatal overdose with citalopram. *Lancet*, 348, 339–340.

Ownby, R.L., Crocco, E., Acevedo, A. et al. (2006). Depression and risk for alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of general psychiatry*, 63, 530-538.

Oxman, T.E., Dietrich, A.J., Williams, J.W. Jr. & Kroenke, K. (2002). A three-component model for reengineering systems for the treatment of depression in primary care. *Psychosomatics*, 43, 441-450.

Palmer, S.C. & Coyne, J.C. (2003). Screening for depression in medical care: Pitfalls, alternatives, and revised priorities. *Journal of Psychosomatic Research*, 54, 279–287.

Parkes, C.M., Weiss, R.S. (1983). *Recovery from bereavement*. New York: Basic Books.

Parkes, C. M. (2006). *Love and loss: the roots of grief and its complications*. Hove, UK: Routledge.

Parkes, C. M. (1996). *Bereavement: Studies of grief in adult life*. (3rd edn). New York: Routledge.

Parkes, C. M., Laungani, P., Young, B. (1997). *Death and bereavement across cultures*. London: Routledge.

Parkes, C. M. (2005). Complicated grief: a symposium. *Omega*, 52.

Parkes, C. M. (1998). Editorial comments. *Bereavement Care*; 17, 18.

Paroxetine 30mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SPC). - electronic Medicines Compendium (eMC). (s.d.). Recuperado Diciembre 12, 2009, a partir de <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/23051/SPC/Paroxetine+30mg+Tablets/>

Pastuszak, A., Schick-Boschetto, B., Zuber, C., Feldkamp, M., Pinelli, M., Sihn, S., Donnenfeld, A., et al. (1993). Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 269(17), 2246-2248.

Patel, R. R., Murphy, D. J. & Peters, T. J. (2005). Operative delivery and postnatal depression: a cohort study. *British Medical Journal*, 330, 879.

Patten, S. B., Barbui, C. (2004). Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73(4), 207-215.

Patten, S.B. (2001). Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *Journal of Affective Disorders*, 63, 35-41.

Patten, S.B. (1991). Are the Brown and Harris "vulnerability factors" risk factors for depression? *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 16, 267-271.

Paykel, E.S., Scott, J., Teasdale, J.D., et al. (1999). Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. *Archives of General Psychiatry*, 56, 829-835.

Paykel, E.S., Ramana, R., Cooper, Z., et al. (1995). Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychological Medicine*, 25, 1171-1180.

Paykel, E.S., Freeling, P. & Hollyman, J.A. (1988b). Are tricyclic antidepressants useful for mild depression? A placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*, 21, 15-18.

Pearlstein, T. (2008). Perinatal depression: treatment options and dilemmas. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 33, 302-318.

Peckham, C.S. & Dezateux, C. (1998). Issues underlying the evaluation of screening programmes. *British Medical Bulletin*, 54, 767-778.

Pennebaker J, Zech E, Rimé, B (2001). *Disclosing and sharing emotion: psychological, social, and health consequences*. In: Stroebe MS, Hansson RO, Stroebe W, Schut H, ed. *Handbook of bereavement research: Consequences, coping, and care*. Washington, DC: American Psychological Association: 517–43.

Pennix, B.W., Beekman, A.T., Honig, A., et al. (2001). Depression and cardiac mortality: Results from a community-based longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*, 58, 221–227.

Perahia, D. G., Gilaberte, I., Wang, F., Wiltse, C. G., Huckins, S. A., Clemens, J. W. et al. (2006). Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebocontrolled study. *British Journal of Psychiatry*, 188, 346-353.

Perahia, D.G., Kajdasz, D.K., Desaiah, D. & Haddad, P.M. (2005). Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 89 (1-3), 207–212.

Personne, M., Sjoberg, G. & Persson, H. (1997). Citalopram overdose – review of cases treated in Swedish hospitals. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*, 35, 237–240.

Personne, M., Sjoberg, G. & Persson, H. (1997). Citalopram toxicity. *Lancet*, 350, 518–519.

Peselow, E.D., Filippi, A.M., Goodnick, P., et al. (1989). The short- and long-term efficacy of paroxetine HCl: A. Data from a six-week double-blind parallel design trial vs. imipramine and placebo. *Psychopharmacology Bulletin*, 25, 267–271.

Peveler, R., Kendrick, T., Buxton, M., et al. (2005). A randomised controlled trial to

compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Health Technology Assessment*, 9, 1-134.

Peveler, R., George, C., Kinmonth, A.L., et al. (1999). Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 319, 612-615.

Pignone, M.P., Gaynes, B.N., Rushton, J.L., et al. (2002). Screening for depression in adults: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 136, 765-776.

Pilgrim, D. & Dowrick, C. (2006). From a diagnostic-therapeutic to a social-existential response to "depression". *Journal of Public Mental Health*, 5, 6-12.

Pilgrim, D. & Bentall, R. (1999). The medicalisation of misery: a critical realist analysis of the concept of depression. *Journal of Mental Health*, 8, 261-274.

Pilkington, K., Kirkwood, G., Rampes, H., Fisher, P. & Richardson, J. (2005). Homeopathy for depression: a systematic review of the research evidence. *Homeopathy*, 94(3), 153-163.

Pilkington, K., Kirkwood, G., Rampes, H. & Richardson, J. (2005). Yoga for depression: The research evidence. *Journal Affective of Disorders*, 89(1-3), 13-24.

Pilu, A., Sorba, M., Hardoy, M. C., Floris, A. L., Mannu, F., Seruis, M. L., et al. (2007). Efficacy of physical activity in the adjunctive treatment of major depressive disorders: Preliminary results. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3, 8.

Pinto-Meza, A., Serrano-Blanco, A., Peñarrubia, M. T., Blanco, E. & Haro, J. M. (2005). Assessing depression in primary care with the PHQ-9: can it be carried out over the telephone? *Journal of General Internal Medicine*, 20(8), 738-742.

Plummer, S., Ritter, S.A.H., Leach, R.E., et al. (1997). A controlled comparison of the

ability of practice nurses to detect psychological distress in patients who attend their clinics.  
*Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 4, 221–223.

Pollock, K. & Grime, J. (2002). Patients' perceptions of entitlement to time in general practice consultations for depression: a qualitative study. *British Medical Journal*, 325, 687-690.

Pollock, B.G., Laghrissi-Thode, F. & Wagner, W.R. (2000). Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 137–140.

Popay, J., Kowarzik, U., Mallinson, S., et al. (2007). Social problems, primary care and pathways to at the individual level. Part I: the GP perspective help and support: addressing health inequalities. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 61, 966-971.

Posternak, M.A. & Zimmerman, M. (2007). Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials. *British Journal of Psychiatry*, 190, 287-292.

Posternak, M.A. & Zimmerman, M. (2005). Is there a delay in the antidepressant effect? *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 148-158.

Posternak, M.A., Solomon, D.A., Leon, A.C., et al. (2006). The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy. *Journal of Nervous & Mental Disorders*, 194, 324-329.

Posternak, M.A. & Miller, I. (2001). Untreated short-term course of major depression: A meta- analysis of outcomes from studies using wait-list control groups. *Journal of Affective Disorders*, 66, 139–146.

Price, L.H., Carpenter, L.L. & Rasmussen, S.A. (2001). *Drug combination strategies*. In *Treatment Resistant Mood Disorders* (eds J.D. Amstredam, M. Hornig & A.A. Nierenberg), pp.194–222. Cambridge: Cambridge University Press.

- Prien, R. F., Kupfer, D. J., Mansky, P. A., et al (1984). Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1096-1104.
- Priest, R.G., Vize, C., Roberts, A., et al. (1996). Lay people's attitudes to treatment of depression: Results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *British Medical Journal*, 313, 858-859.
- Prigerson, H.G. & Jacobs, S.C. (2001). Perspectives on care at the close of life. Caring for bereaved patients: "all the doctors just suddenly go". *JAMA: The journal of the American Medical Association*, 286, 1369-1376.
- Prigerson, H.G., Frank, E., Kasl, S.V. et al. (1995). Complicated grief and bereavement-related depression as distinct disorders: preliminary empirical validation in elderly bereaved spouses. *The American Journal of Psychiatry*, 152, 22-30.
- Prigerson, H., Silverman, G.K., Jacobs, S., Maciejewski, P., Kasl S.V. & Rosenheck, R. (2001). Traumatic grief, disability and the underutilization of health services: a preliminary look. *Primary Psychiatry*, 8, 61-69.
- Prigerson, H. & Maciejeski, P. (2005). A call for sound empirical testing and evaluation of criteria for complicated grief proposed for DSM-V. *Omega*, 52, 9-19.
- Prigerson, H. & Jacobs, S. (2001). *Traumatic grief as a distinct disorder: a rationale, consensus criteria, and a preliminary empirical test*. In: Stroebe MS, Hansson RO, Stroebe W, Schut H, eds. *Handbook of bereavement research: consequences, coping, and care*. Washington, DC: American Psychological Association: 613-45.
- Prigerson, H., Silverman, G.K., Jacobs, S., Maciejewski, P., Kasl, S.V. & Rosenheck, R. (2001). Traumatic grief, disability and the underutilization of health services: a preliminary look. *Primary Psychiatry*, 8, 61-69.

Prince, M., Patel, V., Saxena, S. *et al.* (2007). No health without mental health.

*Lancet*, 370, 859–877.

Prince, M., Harwood, R.H., Blizzard, R.A. *et al.* (1998). Impairment, disability & handicap as risk factors for late life depression. *Psychological Medicine*, 27, 311–321.

Proudfoot, J., Ryden, C., Everitt, B., *et al.* (2004). Clinical efficacy of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 185, 46-54.

Qaseem, A., Snow, V., Denberg, T. D., Forciea, M. A., & Owens, D. K. (2008). Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 149(10), 725-733.

Quintana, J. M., Padierna, A., Esteban, C., Arostegui, I., Bilbao, A., Ruiz, I. (2003). Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107(3), 216-221.

Quitkin, F.M., Petkova, E., McGrath, P.J., *et al.* (2003). When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? *American Journal of Psychiatry*, 160, 734-740.

Quitkin, F.M., Harrison, W., Stewart, J.W., *et al.* (1991). Response to phenelzine and imipramine in placebo non-responders with atypical depression. A new application of the crossover design. *Archives of General Psychiatry*, 48, 319–323.

Quitkin, F.M., Rabkin, J.D., Markowitz, J.M., *et al.* (1987). Use of pattern analysis to identify true drug response. A replication. *Archives of General Psychiatry*, 44, 259–264.

Rabins, P. (1996). Barriers to diagnosis and treatment of depression in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 4, 79-84.

Radloff, L.S. (1977). The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1, 385-401.

- Raine, R., Lewis, L., Sensky, T., et al. (2000). Patient determinants of mental health interventions in primary care. *British Journal of General Practice*, 50, 620–625.
- Ramachandani, P. & Stein, A. (2003). The impact of parental psychiatric disorder on children. *British Medical Journal*, 327, 242–243.
- Ramana, R., Paykel, E.S., Surtees, P.G., et al. (1999). Medication received by patients with depression following the acute episode: adequacy and relation to outcome. *British Journal of Psychiatry*, 174, 128–134.
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero-Villafafila, A. (1988). A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of Psychiatry Research*, 22 (1), 21-8.
- Ramos Brieva, J. A., Lafuente López, R., Montejo Iglesias, M. L., Moreno Sarmiento, A., Ponce de León Hernández, C., Méndez Barroso, R., Cordero Villafáfila, A. (1991). Valor predictivo de la escala de Zung en la depresión geriátrica. *Actas Luso Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 19(2), 122-6.
- Ramos Brieva, J. A., Montejo Iglesias, M. L., Lafuente López, R., Ponce de León Hernández, C., Moreno Sarmiento, A.(1991). Validación de la Geriatric Depression Screening Scale. *Actas Luso Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines* 19(3), 74-7.
- Range, L.M. & Knott, E.C. (1997). Twenty suicide assessment instruments: Evaluation and recommendations. *Death Studies*, 21, 25–58.
- Rapaport, M. H., Bose, A., & Zheng, H. (2004). Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 44-49.
- Raphael, B., Minkov, C. & Dobson, M. (2001). *Psychotherapeutic and pharmacological intervention for bereaved persons*. In: Stroebe MS, Hansson RO, Stroebe W, Schut H, eds. *Handbook of bereavement research: Consequences, coping, and care*. Washington, DC: American Psychological Association: 587–612.

Rapp, S.R. & Davis, K.M. (1989). Geriatric depression: physicians' knowledge, perceptions, and diagnostic practices. *Gerontologist*, 29, 252-257.

Rasmussen, S.L., Overo, K.F. & Tanghoj, P. (1999). Cardiac safety of citalopram: Prospective trials and retrospective analyses. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, 407–415.

Ravindran, A.V., Guelfi, J.D., Lane, R.M. & Cassano, G.B. (2000). Treatment of dysthymia with sertraline: a double-blind, placebo-controlled trial in dysthymic patients without major depression. *Journal Clinical of Psychiatry*, 61, 821-827.

Richards, D.A. & Suckling, R. (2008). Improving access to psychological therapy: The Doncaster demonstration site organisational model. *Clinical Psychology Forum*, 181, 9-16.

Richards, D. & Whyte, M. (2008). Reach Out: National Programme Student Materials To Support the Delivery of Training for Practitioners Delivering Low Intensity Interventions. London: Rethink.

Richards, D., Richards, A., Barkham,M. et al. (2002). PHASE: a 'health technology' approach to psychological treatment in primarymental health care. *Primary Health Care Research and Development*, 3,159-168.

Richardson, R., Richards, D.A., & Barkham, M. (2008). Self-help books for people with depression: A scoping review. *Journal of Mental Health*, 17, 543-552.

Ridge, D. & Ziebland, S. (2006). 'The old me could never have done that': how people give meaning to recovery following depression. *Qualitative Health Research*, 16, 1038-1053.

Rinaldi, M., Perkins, R., Glynn, E., et al. (2008). Individual placement and support: from research to practice. *Advances in Psychiatric Treatment*, 14, 50-60.

Ringdahl, E.N., Pereira, S.L. & Delzell, J.E. (2004). Treatment of primary insomnia.

*Journal of the American Board of Family Practice* 17(3), 212-219.

Rittner, H.L., Brack, A. & Stein, C. (2003). Pro-algesic and analgesic actions of immune cells. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 16, 527-533.

Roberts, D., Bernard, M., Misca, G., et al. (2008). *Experiences of Children and Young People Caring for a Parent with a Mental Health Problem*. Research Briefing No. 24. London: Social Care Institute for Excellence.

Robertson, E., Grace, S., Wallington, T. et al. (2004). Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *General Hospital Psychiatry*, 26, 289–295.

Robins, L.N., Helzer, J.E., Croughan, J. & Ratcliff, K.S. (1981). National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule: its history, characteristics, and validity. Archives of *General Psychiatry*, 38, 381–389.

Rodin, I. & Thompson, C. (1997). Seasonal Affective Disorder. *Advances in Psychiatric Treatment*, 3, 352-359.

Rodríguez Testal, J. F., Valdés M., Benítez, M. M. (2003). Propiedades psicométricas de la escala geriátrica de depresión (GDS): análisis procedente de cuatro investigaciones. *Revista española de Geriatría y Gerontología* 38(3), 132-144.

Rogers, A., May, C. & Oliver, D. (2001). Experiencing depression, experiencing the depressed: the separate worlds of patients and doctors. *Journal of Mental Health*, 10, 317-333.

Rogers A., Hassell, K. & Nicolaas, G. (1999). *Demanding Patients? Analysing the Use of Primary Care*. Milton Keynes: Open University Press.

Rogers, C.R. (1986). Rogers, Kohut and Erikson. A personal perspective on some similarities and differences. *Person-Centered Review*, 1, 125–140.

- Roose, S.P. (2003). Treatment of depression in patients with heart disease. *Biological Psychiatry*, 54, 262–268.
- Roose, S.P. (2001). Depression, anxiety, and the cardiovascular system: The psychiatrist's perspective. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (Suppl. 8), 19–22.
- Roose, S.P., Laghrissi-Thode, F., Kennedy, J.S., et al. (1998a). Comparison of paroxetine to nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *Journal of the American Medical Association*, 279, 287–291.
- Roose, S.P., Glassman, A.H., Attia, E., et al. (1998b). Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *American Journal of Psychiatry*, 155, 660–665.
- Roose, S.P. & Glassman, A.H. (1989). Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with and without heart disease. *Journal of Clinical Psychiatry Monograph*, 7, 1–19.
- Roose, S.P., Glassman, A.H., Giardina, E.G.V., et al. (1987). Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Archives of General Psychiatry*, 44, 273–275.
- Rosenbaum, J.F., Fava, M., Hoog, S.L., et al. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomised clinical trial. *Biological Psychiatry*, 44, 77–87.
- Rosenblatt, P.C. & Wallace, B.R. *African American grief*. New York: Routledge, 2005.
- Rosengard, C. & Folkman, S. (1997). Suicidal ideation, bereavement, HIV serostatus and psychosocial variables in partners of men with AIDS. *AIDS Care*, 9, 373–384.

- Rosenthal, N.E., Sack, D.A., Gillin, J.C., et al. (1984). Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of General Psychiatry*, 41, 72-80.
- Ross, B.M., Seguin, J. & Sieswerda, L.E. (2007). Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: Which disorder and which fatty acid? *Lipids in Health and Disease*, 6 (21).
- Rost, K., Nutting, P; Smith, J.L. et al. (2002). Managing depression as a chronic disease: a randomised trial of ongoing treatment in primary care. *British Medical Journal*, 325(7370), 934-937.
- Rost, K., Williams, C., Wherry, J., et al. (1995). The process and outcomes of care for major depression in rural family practice settings. *Journal of Rural Health*, 11, 114–121.
- Rost, K., Humphrey, J. & Kelleher, K. (1994). Physician management preferences and barriers to care for rural patients with depression. *Archives of Family Medicine*, 3, 409–414.
- Rotter, D.L., Hall, J.A., Kern, D.E., et al. (1995). Improving physicians' interviewing skills and reducing patients' emotional distress. A randomised clinical trial. *Archives of Internal Medicine*, 155, 1877–1884.
- Roth, A.J., Kornblith, A.B., Batel-Copel, L., et al. (1998). Rapid screening for psychological distress in men with prostate carcinoma. *Cancer*, 82, 1904-1908.
- Roth, A. & Fonagy, P. (1996). *What Works for Whom: A Critical Review of Psychotherapy Research*. New York, New York: Guilford.
- Rotherham-Borus, M.J., Weiss, R., Alber, S. & Lester, P. (2005). Adolescent adjustment before and after HIV-related parental death. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*; 73, 221–228.
- Rowe, S.K. & Rapaport, M.H. (2006). Classification and treatment of sub-threshold depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 19, 9-13.

Royal College of Psychiatrists (2008). *Mental Health and Work*. London: Royal College of Psychiatrists.

Royal College of Psychiatrists (1997). *Benzodiazepines: Risks, Benefits or Dependence. A re-evaluation*. Council Report CR59. London: Royal College of Psychiatrists.

Rozzini, R., Boffelli, S., Franzoni, S. et al. (1996). Prevalence and predictors of depressive symptoms in a nursing home. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11, 629–634.

Rubin, S.S. & Mankinson, R. (2001). *Parental response to child loss across the life cycle: clinical and research perspectives*. In: Stroebe MS, Hansson RO, Stroebe W, Schut H, eds. *Handbook of bereavement research: consequences, coping, and care*. Washington DC: American Psychological Association, 219–40.

Rubin, S.S. & Yasien-Esmael, H. (2004). Loss and bereavement among Israeli's Muslims: acceptance of God's will, grief, and the relationship to the deceased. *Omega*; 49, 149–162.

Rudolph, R.L., Fabre, L.F., Feighner, J.P. et al. (1998). A randomized, placebo-controlled, dose response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *Journal Clinical of Psychiatry*, 59, 116–122.

Rugulies, R. (2002). Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 23, 51-61.

Ruhe, H.G., Huyser, J., Swinkels, J.A. & Schene, AH. (2006). Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(12), 1836–1855.

Ruigómez, A., García Rodríguez, L.A. & Panés, J. (2007). Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*, 5, 465-469.

Rush, A.J. (2007). STARD: What have we learned? *The American Journal of Psychiatry*, 164(29), 201-203.

Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., et al. (2006a). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1905–1917.

Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R. et al. (2006b). Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *The New England Journal of Medicine*, 354(12), 1231–1242.

Rush, A. J., Zimmerman, M. et al. (2005). Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features. *Journal of Affective Disorders*, 87(1), 43-55.

Rush, A.J., Trivedi, M. & Fava, M. (2003). STAR\*D Treatment Trial for Depression. *American Journal of Psychiatry*, 160, 237.

Rush, A.J. (1999). Strategies and tactics in the management of maintenance treatment for depressed patients. *Journal Clinical of Psychiatry*, 60, 21-26.

Salamero, M., Marcos, T.(1991). Factor study of the Geriatric Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86, 283-286.

Salamero, M., Boget, T., Garolera, M. et al (1999). Test psicológicos, neuropsicológicos y escalas de valoración. En: Soler PA, Gascón J eds. RTM-II: *Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales*. Barcelona: Masson S.A., 383.

Sánchez-López, M. D. P., & Dresch, V. (2008). The 12-Item General Health Questionnaire (GHQ-12): reliability, external validity and factor structure in the Spanish population. *Psicothema*, 20(4), 839-843.

Sanz, J., Vázquez C. (1998). Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para

la depresión de Beck. *Psicothema*, 10(2), 303-318

Sainsbury Centre for Mental Health (2007). *Mental Health at Work: Developing the Business Case* (Policy Paper 8). London: Sainsbury Centre for Mental Health.

Salminen, J.K., Karlsson, H., Hietala, J., et al. (2008). Short-term psychodynamic psychotherapy and fluoxetine in major depressive disorder: A randomized comparative study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 77, 351-357.

Sartorius, N. (2002). Eines der letzten Hindernisse einer verbesserten psychiatrischen Versorgung: Das Stigma psychischer Erkrankung [One of the last obstacles to better mental health care: The stigma of mental illness]. *Neuropsychiatrie*, 16, 5–10.

Sartorius, N. (2001). The economic and social burden of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (Suppl. 15), 8–11.

Sateia, M. & Nowell, P.D. (2004). Insomnia. *Lancet*, 364(9449), 1959-1973.

Sauer, W.H., Berlin, J.A. & Kimmel, S.E. (2001). Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*, 104, 1894–1898.

Say, R., Murtagh, M. & Thomson, R. (2006). Patients' preference for involvement in medical decision making: a narrative review. *Patient Education and Counseling*, 60, 102–114.

Scharf, M.B., Hirschowitz, J., Zemlan F.P. et al. (1986). Comparative effects of Limbitrol and amitriptyline on sleep efficiency and architecture. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47(12), 587-591.

Schachter, H.M., Kourad, K., Merali, Z. et al. (2005). Effects of Omega-3 Fatty Acids on Mental Health: Summary of Evidence Report/Technology Assessment, No. 116 . Recuperado Noviembre 2, 2010, a partir de <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/o3mentsum.htm>

Schaefer, J.A. & Moos, R.H. (2001). *Bereavement experiences and personal growth*.

In: Stroebe MS, Hansson RO, Stroebe W, Schut H, eds. *Handbook of bereavement research: consequences, coping, and care*. Washington DC: American Psychological Association, 2001: 145–67.

Scharlach, A.E. (1991). Factors associated with filial grief following the death of an elderly parent. *American Journal of Orthopsychiatry*, 61, 307–13.

Schatzberg, A.F., Kremer, C., Rodrigues, H.E., Murphy, G.M Jr. (2002).

Mirtazapine vs. Paroxetine Study Group. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, 541-50.

Schmidt, M.E., Fava, M., Zhang, S. et al. (2002). Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 1: dose increase. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 71(4), 190–194.

Schoenbaum, M., Unützer, J., McCaffrey D. et al. (2002). The effects of primary care depression treatment on patients' clinical status and employment. *Health Services Research*, 37(5), 1145-1158.

Scholey, K.A. & Woods, B.T. (2003). A series of brief cognitive therapy interventions with people experiencing both dementia and depression: a description of techniques and common themes. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 10, 175–185.

Schulz, R., Boerner, K., Shear K. et al. (2006). Predictors of complicated grief among dementia caregivers: a prospective study of bereavement. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(8), 650-658.

Schut, H.A., Stroebe, M.S.; van den Bout, J., de Keijser, J. (1997). Intervention for the bereaved: gender differences in the efficacy of two counselling programmes. *British Journal of Clinical Psychology*; 36, 63–72.

Schutte-Rodin, S., Broch, L., Buysse, D. et al. (2008). Clinical guideline for the

evaluation and management of chronic insomnia in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 4(5), 487-504.

Scott, K.M., Bruffaerts, R., Simon, G.E. et al. (2007). Obesity and mental disorders in the general population: results from the World Mental Health Surveys. *International Journal of Obesity*, 32, 192–200.

Scott, J., Teasdale, J.D., Paykel, E.S., et al. (2000). Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *British Journal of Psychiatry*, 177, 440-446.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2006). Management of patients with dementia. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network;

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2010). Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline.

Sechter D, Troy S, Paternetti S, Boyer P. (1999). A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in outpatients. *European Psychiatry*, 14(1), 41-48.

Segal, Z., Teasdale, J. & Williams, M. (2002). *Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Depression*. New York, New York: Guilford Press.

Segal, N.L. & Roy, A. (2001). Suicidal attempts and ideation in twins whose co-twins' deaths were non-suicides: replication and elaboration. *Personality and individual differences*, 31, 445-452.

Segraves, R.T., Kavoussi, R., Hughes, A.R. et al. (2000). Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* , 20(2), 122-128.

Serby, M. & Yu, M. (2003). Overview: Depression in the elderly. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 70, 38–44.

Seva-Diaz, A (1982). La depresión y su evaluación. En: Rabassa, B. (ed). *Estudio sociológico "libro blanco": la depresión en España*. Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. Lederle eds., 75-84.

Shah, R., Uren, Z., Baker, A., et al. (2001). Trends in deaths from drug overdose and poisoning in England and Wales 1993–1998. *Journal of Public Health Medicine*, 23, 242–246.

Shakespeare, J. (2001). *Evaluation of Screening for Postnatal Depression Against the National Screening Committee Handbook Criteria*. National Screening Committee, UK.

Shelton, R. (2006), Management of major depressive disorders following failure of antidepressant treatment. *Primary Psychiatry*, 12(4), 73-82.

Sher, J. (2006). Alcohol consumption and suicide. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 99(1), 57–61.

Sikkema, K.J., Hansen, N.B., Kochman, A., Tate, D.C. & Difranceisco, W. (2004). Outcomes from a randomized controlled trial of a group intervention for HIV positive men and women coping with AIDS-related loss and bereavement. *Death Studies*; 28, 187–209.

Sikkema, K.J., Hansen, N.B., Meade, C.S., Kochman, A. & Lee, R.S. (2005). Improvements in health-related quality of life following a group intervention for coping with AIDS-bereavement among HIV-infected men and women. *Quality of Life Research*, 14, 991–1005.

Silber, M.H. (2005). Clinical practice. Chronic insomnia. *New England Journal of Medicine* 353(8), 803-810.

Simon, G. (2006). Collaborative care for depression: is effective in older people, as IMPACT trial shows. *British Medical Journal*, 332, 249-250.

Simon, G.E. & Savarino, J. (2007). Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1029-1034.

Simon, G.E., Savarino, J., Operksalski, B., et al. (2006). Suicide risk during antidepressant treatment. *American Journal of Psychiatry*, 163, 41-47.

Simon, G.E., Ludman, E.J., Tutty, S., et al. (2004). Telephone psychotherapy and telephone care management for primary care patients starting antidepressant treatment: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 292, 935-942.

Simon, G.E., Von Korff, M., Heiligenstein, J.H., et al. (1996). Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants. *Journal of the American Medical Association*, 275, 1897–1902.

Simon, G., Von Korff, M. & Lin, E. (2005). Clinical and functional outcomes of depression treatment in patients with and without chronic medical conditions. *Psychological Medicine*, 35, 271–279.

Simon, G., Von Korff, M., Piccinelli, M., Fullerton, C. & Ormel, J. (1999). An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *The New England Journal of Medicine*; 341, 1329–1334.

Simonton D. (1988). *Great psychologists and their times*. Washington, DC: American Psychological Association.

Simpson, S., Corney, R., Fitzgerald, P., et al. (2003). A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of psychodynamic counselling for general practice patients with chronic depression. *Psychological Medicine*, 33, 229-239.

Sinclair, D. & Murray, L. (1998). Effects of postnatal depression on children's adjustment to school. Teacher's reports. *British Journal of Psychiatry*, 172, 58–63.

Singh, N. A., Clements, K. M., & Fiatarone, M. A. (1997). A randomized controlled trial of the effect of exercise on sleep. *Sleep*, 20, 95-101.

Singleton, N., Bumpstead, R., O'Brien, M., et al. (2001). *Psychiatric Morbidity Among Adults Living in Private Households, 2000*. London: The Stationery Office.

Sir, A., D'Souza, R.F., Uguz, S. et al. (2005). Randomised trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1312-1320.

Sivojelezova, A., Shubaiber, S., Sarkissian, L. et al. (2005). Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193, 2004-2009.

Sklar, F.H.S. (1991). Close friends as survivors: Bereavement patterns in a "hidden" population. *Omega*, 21, 103-112.

Skodol, A.E., Oldman, J.M. & Gallaher, P.E. (1999). Axis II comorbidity of substance use disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *American Journal of Psychiatry*, 156, 733-738.

Smit, F., Beekman, A., Cuijpers, P. et al. (2004). Selecting key variables for depression prevention: results from a population-based prospective epidemiological study. *Journal of Affective Disorders*, 81, 241-249.

Smith, C. A., Hay, P. P., & Macpherson, H. (2010). Acupuncture for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (1), CD004046.  
doi:10.1002/14651858.CD004046.pub3

Smith, W.T., Londborg, P.D., Glaudin, V. et al. (2002). Is extended clonazepam cotherapy of fluoxetine effective for outpatients with major depression? *Journal of Affective Disorder*, 70(3), 251-259.

Snaith, R. P., Harrop, F. M., Newby, D. A. et al (1986). Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *British Journal of Psychiatry*; 148: 601-604.

Sobell, M. & Sobell, L. (2000). Stepped care as a heuristic approach to the treatment of alcohol problems. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 573-579.

Sohr-Preston, S.L. & Scaramella, L.V. (2006). Implications of timing of maternal depressive symptoms for early cognitive and language development. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 9(1), 65–83.

Soler, J., Pérez-Sola, V., Puigdemont, D., Pérez-Blanco, J., Figueres, M., & Alvarez (1997). Estudio de validación del Center for Epidemiologic Studies-Depresion (CES-D) en una población española de pacientes con trastornos afectivos. *Actas Luso Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 25, 243-249.

Sokero, T. P., Melartin, T. K., Rytsala, H. J. et al. (2005). Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with DSM-IV major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 186, 314-318.

Solomon, D.A., Keller, M.B., Leon, A.C., et al. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 157, 229-233.

Souter, M.A. & Miller, M.D. (2007). Do animal-assisted activities effectively treat depression? A meta-analysis. *Anthrozoos*, 20(2), 167-80.

Spector, A., Orrell, M., Davies, S. et al. (1999). Developing an evidence based therapy programme. *The Journal of Dementia Care*, 7, 28–32.

Spek, V., Nyklicek, I., Cuijpers, P., & Pop, V. (2008). Predictors of outcome of group and internet-based cognitive behavior therapy. *Journal of Affective Disorders*, 105, 137-145.

Spek, V., Cuijpers, P., Nyklicek, I., Smits, N., Riper, H., Keyzer, J. & Pop, V. (2008).

One-year follow-up results of a randomized controlled clinical trial on internet-based cognitive behavioural therapy for subthreshold depression in people over 50 years. *Psychological Medicine*, 38, 635-639.

Spek, V., Nyklicek, I., Smits, N., Cuijpers, P., Riper, H., Keyzer, J. et al. (2007).

Internet-based cognitive behavioural therapy for subthreshold depression in people over 50 years old: A randomized controlled clinical trial. *Psychological Medicine*, 37, 1797-1806.

Spigset, O., Carleborg, L., Norstrom, A. et al. (1996). Paroxetine level in breast milk.

*The Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 39.

Spigset, O., Carieborg, L., Ohman, R. et al. (1997). Excretion of citalopram in breast milk. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 44, 295–298.

Spitzer, R.L., Williams, J.B., Kroenke, K., et al. (1994). Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *Journal of the American Medical Association*, 272, 1749–1756.

Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., et al. (1999) Validation and utility of a self-report version of the PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Journal of the American Medical Association*, 282, 1737–1744.

Stassen, H.H., Delini-Stula, A. & Angst, J. (1993). Time course of improvement under antidepressant treatment: A survival-analytical approach. *European Neuropsychopharmacology*, 3, 127–135.

Stein, M.B., Cox, B.J., Afifi, T.O. et al. (2006). Does comorbid depressive illness magnify the impact of chronic physical illness? A population-based perspective. *Psychological Medicine*, 36, 587-596.

Steinberg, M., Munro, C.A., Samus Q. et al. (2004). Patient predictors of response to treatment of depression in Alzheimer's disease: the DIADS study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 144–150.

- Stein, A., Gath, D.H., Bucher, J. et al. (1991). The relationship between post-natal depression and mother-child interaction. *British Journal fo Psychiatry*, 158, 46–52.
- Stewart, J.W., Quitkin, F.M., Liebowitz, M.R., et al. (1983). Efficacy of desipramine in depressed outpatients. Response according to research diagnosis criteria diagnoses and severity of illness. *Archives of General Psychiatry*, 40, 202-207.
- Stiles, W.B., Barkham, M., Mellor-Clark, J., et al. (2008). Effectiveness of cognitive-behavioural, person-centred and psychodynamic therapies in UK primary-care routine practice: replication in a larger sample. *Psychological Medicine*, 38, 677-688.
- Stockley, I.H. (Ed.). (2002). *Drug interactions*. 6th edn. London. The Pharmaceutical Press.
- Strik, J.J., Honig, A., Lousberg, R., et al. (2000). Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: Findings from a double- blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatic Medicine*, 62, 783–789.
- Stroebe, M., Schut, H. & Stroebe, W. (2005). Attachment in coping with bereavement: a theoretical integration. *Review of General Psychology*, 9, 48–66.
- Stroebe, M., Schut, H.& Stroebe, W. (2007). Health outcomes of bereavement. *Lancet*, 370, 1960–1973.
- Stroebe, M. & Schut, H. (1999). The dual process model of coping with bereavement: rationale and description. *Death Studies*, 23, 197–224.
- Stroebe, M., Folkman, S., Hansson, R.O. & Schut, H. (2006). The prediction of bereavement outcome: development of an integrative risk factor framework. *Social Science & Medicine*, 63, 2446–2451.
- Stroebe, M., Stroebe, W. & Abakoumkin, G. (2005). The broken heart: Suicidal ideation in bereavement. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 2178–2180.

Stroebe MS, Hansson RO, Stroebe W, Schut HAW (2001). *Handbook of bereavement research: consequences, coping and care*. Washington DC: American Psychological Association.

Stroebe, M. S., Hansson, R. O., Schut, H., & Stroebe, W. (2008). *Handbook Of Bereavement Research And Practice: Advances in Theory and Intervention* (1º ed.). American Psychological Association (APA).

Stroebe W, Schut H. *Risk factors in bereavement outcome: a methodological and empirical review*. In: Stroebe MS, Stroebe W, Hansson RO, Schut H, eds. *Handbook of bereavement research: consequences, coping, and care*. Washington, DC: American Psychological Association, 2001: 349–71.

Stroebe, W., Schut, H. & Stroebe, M.S. (2005). Grief work, disclosure and counseling: do they help the bereaved? *Clinical Psychology Review*, 25, 395–414.

Suicide among older persons--United States, 1980-1992. (1996). *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 45(1), 3-6.

Suri, R., Altshuler, L., Hellemann, G. et al. (2007). Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth *American Journal of Psychiatry*, 164(8), 1206–1213.

Surkan, P.J., Peterson, K.E; Hughes, M.D. et al. (2006). The role of social networks and support in postpartum women's depression: a multiethnic urban sample. *Matern Child Health Journal*, 10, 375–383.

Surtees, P.G. (1995). In the shadow of adversity: The evolution and resolution of anxiety and depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 166, 583–594.

Sutton, L.J. (1994). *What it is to Lose One's Mind*. Paper presented at 10th International Conference of Alzheimer's Disease International, University of Edinburgh.

- Szegedi, A., Jansen, W.T., Van Willigenburg, A.P.P., et al. (2009). Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: A meta-analysis including 6562 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 344-353.
- Szegedi, A., Muller, M.J., Anhelescu, I., et al. (2003). Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 413-420.
- Taddio, A., Ito, S. & Koren, G. (1996). Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk. *Journal of Clinical Pharmacology*, 36, 42–47.
- Tamminga, C.A., Nemeroff, C.B., Blakely, R.D., et al. (2002). Developing novel treatments for mood disorders: Accelerating discovery. *Biological Psychiatry*, 52, 589–609.
- Taylor, D., Paton, C. & Kapure, S. (2009). The Maudsley prescribing guidelines. London: Informa Healthcare.
- Taylor, D., Stewart, S. & Connolly, A. (2006). Antidepressant withdrawal symptoms – telephone calls to a national medication helpline. *Journal of Affective Disorders*, 95, 129-133.
- Taylor, D., Kerwin, R. and Paton, C. (2005). The Maudsley 2005-2006 prescribing guidelines. 8th edn. Taylor & Francis, London.
- Taylor, D., Paton, C. and Kerwin, R. (2003). The South London and Maudsley NHS Trust: 2003 Maudsley prescribing guidelines. 7th edn. London: Martin Dunita.
- Taylor, D. (1995). Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. Interactions and therapeutic uses. *British Journal of Psychiatry*, 167, 575–580.

Taylor, M. J., Carney, S., Geddes, J., & Goodwin, G. (2003). Folate for depressive disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (2), CD003390.  
doi:10.1002/14651858.CD003390

Taylor, M. J., Wilder, H., Bhagwagar, Z., & Geddes, J. (2004). Inositol for depressive disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (2), CD004049.  
doi:10.1002/14651858.CD004049.pub2

Teasdale, T.W. & Engberg, A.W. (2001). Suicide after stroke: a population study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 55, 863-866.

Teasdale, T.W. & Engberg, A.W. (2001). Suicide after traumatic brain injury: a population study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 71, 436-440.

Tejero, A., Guimerá, E. M., Farré, J. M., Peri, J. M. (1986). Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Revista del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, 13, 233-238.

Teri, L. (1994). Behavioral treatment of depression in patients with dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 8, 66–74.

Teri, L., Logsdon, R.G., Uomoto, J. et al. (1997). Behavioral treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 52(4), 159–166.

Thase ME et al (2006). A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *Journal of Clinical Psychopharmacology*; 26(5), 482-8.

Thase ME et al (2005). Remission rates following antidepressant therapy with

bupropion or Selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*; 66(8), 974-81.

Thase, M.E. (2002). Studying new antidepressants: If there were a light at the end of the tunnel, could we see it? *Journal of Clinical Psychiatry*, 63 (Suppl. 2), 24-27.

Thase, M.E. & Rush, A.J. (1997). When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant non-responders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58 (Suppl. 13), 23-29.

Thase, M.E., Mallinger, A.G., McKnight, D., et al. (1992). Treatment of imipramine-resistant recurrent depression. IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 149, 195-198.

The MacArthur Initiative on Depression Primary Care - About the Initiative. Recuperado Noviembre 2, 2010, a partir de <http://www.depression-primarycare.org/clinicians/toolkits/>

The PROP Group. (2005). *Some views of people with dementia. In Perspectives on Rehabilitation and Dementia* (ed. M. Marshall), London: Jessica Kingsley Publishers.

Thielke, S.M., Fan, M.Y., Sullivan, M. et al. (2007). Pain limits the effectiveness of collaborative care for depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 699-707.

Thiels, C., Schmidt,U., Treasure, J., et al. (1998). Guided self change for bulimia nervosa incorporating use of a self-care manual. *American Journal of Psychiatry*, 155, 947-953.

Thomson, R., Edwards, A. & Grey, J. (2005). Risk communication in the clinical consultation. *Clinical Medicine*, 5, 465-469.

Thompson, C., Thompson, S. & Smith, R. (2004). Prevalence of seasonal affective

disorder in primary care; a comparison of the seasonal health questionnaire and the seasonal pattern assessment questionnaire. *Journal of Affective Disorders*, 78, 219-226.

Thompson, C., Ostler, K., Peveler, R.C., et al. (2001). Dimensional perspective on the recognition of depressive symptoms in primary care: The Hampshire Depression Project 3. *British Journal of Psychiatry*, 179, 317-323.

Thompson, C., Kinmonth, A.L., Stevens, L., et al. (2000). Effects of good practice guidelines and practice-based education on the detection and treatment of depression in primary care. Hampshire Depression Project randomised controlled trial. *Lancet*, 355, 185-191.

Thompson, C. & Thompson, C.M. (1989). The prescribing of antidepressants in general practice: II. A placebo-controlled trial of low-dose dothiepin. *Human Psychopharmacology*, 4, 191-204.

Thompson, L.W., Breckenridge, J.N., Gallagher, D. & Peterson, J.A. (1984). Effects of bereavement on self-perceptions of physical health in elderly widows and widowers. *The Journals of Gerontology*, 39, 309-314.

Thoren, P., Floras, J.S., Hoffmann, P., et al. (1990). Endorphins and exercise: Physiological mechanisms and clinical implications. *Medical Science, Sports and Exercise*, 22, 417-428.

Tiemens, B., Ormel, J., Jenner, J.A., et al. (1999). Training primary-care physicians to recognise, diagnose and manage depression: Does it improve patient outcomes? *Psychological Medicine*, 29, 833-845.

Tint, A., Haddad, P.M. & Anderson, I.M. (2008). The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomized study. *Journal of Psychopharmacology*, 22, 330-332.

Treasure, J., Schmidt, U., Troop, N., et al. (1996). Sequential treatment for bulimia

nervosa incorporating a self-care manual. *British Journal of Psychiatry*, 168, 94-98.

Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., et al. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: Implications for clinical practice. *American Journal of Psychiatry*, 163, 28-40.

Tuunainen, A., Kripke, D. F., & Endo, T. (2004). Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (2), CD004050.  
doi:10.1002/14651858.CD004050.pub2

Unutzer, J., Katon, W., Callahan, C.M., et al. (2002). Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: A randomised controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 288, 2836–2845.

U.S. Food and Drug Administration. (2007). Antidepressant Medicines, Depression and other serious Mental Illnesses, and Suicidal Thoughts or Actions. Rockville, MD: U.S. Food and Drug Administration; Recuperado Septiembre 9, 2007 a partir de:  
[www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/antidepressants\\_MG\\_2007.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/antidepressants_MG_2007.pdf)

U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2009). The Smoking Cessation Aids Varenicline (Marketed as Chantix) and Bupropion (Marketed as Zyban and Generics): Suicidal Ideation and Behavior. *FDA Drug Safety Newsletter > Post-market Reviews*, 2(1). Recuperado a partir de  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm110235.htm#TheSmokingCessationAidsVareniclineMarketedasChantixandBupropionMarketedasZybanandGenerics:SuicidalideationandBehavior>

Üstün, T.B. & Sartorius, N. (eds). (1995). *Mental Illness in General Health Care: An International Study*. Chichester: Wiley.

Valdoxan -EMEA/H/C/000915 -II/0004. (2010). Recuperado Septiembre 12, 2010, a partir de  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000915/WC500046227.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf)

Van, H.L., Schoevers, R.A. & Dekker, J. (2008). Predicting the outcome of antidepressants and psychotherapy for depression: a qualitative, systematic review. *Harvard Review of Psychiatry*, 16, 225-234.

Vance, J.C., Boyle, F.M., Najman, J.M. & Thearle, M.J. (2002). Couple distress after sudden infant or perinatal death: a 30-month follow-up. *The Journal of Paediatrics and Child Health*, 38, 368–372.

Van den Bergh, B.R.H., Mennes, M., Oosterlaan, J. et al. (2005). High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15- year-olds. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(2), 259–269.

Van, d. Broek, W.W., Birkenhager, T. K., Mulder, P. G., Bruijn, J. A., & Moleman, P. (2006). Imipramine is effective in preventing relapse in electroconvulsive therapy-responsive depressed inpatients with prior pharmacotherapy treatment failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 263-268.

Van der Kooy, K., van Hout, H., Marwijk, H. et al. (2007). Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and metaanalysis. *International Journal Geriatric Psychiatry*, 22(7), 613-626.

Van Der Burght, M. (1994). *Citalopram Product Monography*. Copenhagen, Denmark: H Lundbeck A/S.

Vanelle, J.M., Attar-Levy, D., Poirier, M.F., Bouhassira, M., Blin, P. & Olie, J.P. (1997). Controlled efficacy study of fluoxetine in dysthymia. *The British Journal of Psychiatry*, 170, 345-350.

Van Marwijk, H.W., Wallace, P., de Bock, G.H. et al. (1995). Evaluation of the

feasibility, reliability and diagnostic value of shortened versions of the geriatric depression scale. *British Journal of General Practice*, 45(393), 195–199.

Van Melle, J.P., De Jonge, P., Spijkerman, T.A. et al. (2004). Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 66, 814 – 822.

Van Os, T.W., van den Brink, R.H., Tiemens, B.G., Jenner, J.A., van der Meer, K. & Ormel, J. (2005). Communicative skills of general practitioners augment the effectiveness of guideline-based depression treatment. *Journal of affective disorders*, 84(1), 43-51.

Van Os, T.W., Van den Brink, R.H., Tiemens, B.G., et al. (2004). Are effects of depression management training for general practitioners on patient outcomes mediated by improvements in the process of care? *Journal of Affective Disorders*, 80, 173-179.

Van Straten, A., Tiemens, B., Hakkaart, L., et al. (2006). Stepped care vs. matched care for mood and anxiety disorders: a randomized trial in routine practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 468-476.

Van Baarsen, B., van Duijn, M.A., Smit, J.H., Snijders, T.A. & Knipscheer, K.P. (2001-02). Patterns of adjustment to partner loss in old age: the widowhood adaptation longitudinal study. *Omega*, 44, 4–36.

Van Weel-Baumgarten, E. M., Schers, H. J., van den Bosch, W. J. et al. (2000). Long-term follow-up of depression among patients in the community and in family practice settings. A systematic review. *Journal of Family Practice*, 49(12), 1113-1120.

Vázquez, C. (1995). Evaluación de trastornos depresivos y bipolares. En Roa A. (ed). *Evaluación en psicología clínica y de la salud*. Madrid: CEPE; 163-209.

Vázquez, C., Jiménez, F.(2000). Depresión y manía. En: Bulbena, A., Berrios G, Fernández de Larrinoa P (eds). *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Barcelona: Masson S.A. 2000; p 271-272.

Velazquez, C., Carlson, A., Stokes, K.A., et al. (2001). Relative safety of mirtazapine overdose. *Veterinary and Human Toxicology*, 43, 342–344.

Versiani, M., Moreno, R., Ramakers-van Moorsel, C.J. et al. (2005). Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS Drugs*, 19(2), 137- 46.

Vieta E, Bobes J, Ballesteros J, González-Pinto A, Luque A, Ibarra N; & Spanish Group for Psychometric Studies (GEEP)(2008). Validity and reliability of the Spanish versions of the Bech-Rafaelsen's mania and melancholia scales for bipolar disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*;117(3), 207-15.

Von Korff, M., Scott, K., & Gureje, O. (2008). Mind, Body, and Health: Global perspectives on Mental Disorders and Physical Illness from the World Mental Health Surveys. (in press).

Von Korff, M., Katon, W., Lin, E.H. et al. (2005). Potentially modifiable factors associated with disability among people with diabetes. *Psychosomatic Medicine*, 67, 233–240.

Von Korff, M. & Simon, G. (1996). The relationship between pain and depression. *British Journal of Psychiatry*, 30, 101-108.

Von Korff, M. (1999). Pain management in primary care: An individualized stepped-care approach. In *Psychosocial Factors in Pain* (eds R.J. Gatchel & D.C. Turk), pp. 360-373. New York, New York: Guilford Press.

Waddell, G. & Burton A. K. (2006). *Is Work Good for your Health and Well-being?* London: The Stationery Office.

Wagner, E.H. & Groves, T. (2002). Care for chronic diseases. *British Medical Journal*, 325, 913-914.

Wagner, H. & Bladt, S. (1994). Pharmaceutical quality of hypericum extracts. *Journal*

*of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 7 (Suppl. 1), S65–S68.

Walraven, C., van Mamdani, M.M., Wells, P.S., et al. (2001). Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: Retrospective cohort study. *British Medical Journal*, 323, 655–658.

Wancata, J., Alexandrowicz, R., Marquart, B. et al. (2006). The criterion validity of the geriatric depression scale: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(6), 398–410.

Wang, Z.-J., Lin, S.-M. & Hu, M.L. (2004). Contents of hypericin and pseudohypericin in five commercial products of St John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 84, 395-397.

Waraich, P., Goldner, E.M., Somers, J.M., et al. (2004). Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49, 124-138.

Ward, E., King, M., Lloyd, M., et al. (2000). Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. I: Clinical effectiveness. *British Medical Journal*, 321, 1383–1388.

Watson, J.C., Gordon, L.B., Stermac, L., et al. (2003). Comparing the effectiveness of process- experiential with cognitive-behavioral psychotherapy in the treatment of depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71, 773-781.

Waugh, J. & Goa, K.L. (2003). Escitalopram: A review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs*, 17, 343–362.

Weihs, K.L., Settle, E.C. Jr., Batey, S.R. et al. (2000). Bupropion sustained release

- versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *Journal Clinical of Psychiatry*, 61, 196-202.
- Weinberg, M.K. & Tronick, E.Z. (1998). The impact of maternal psychiatric illness on infant development. *Journal Clinical of Psychiatry*, 59 Suppl 2, 53–61.
- Weissman, A. M., Levy, B. T., Hartz, A. J. et al. (2004). Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 1066–1078.
- Weinmann, S., Becker, T. & Koesters, M. (2008). Re-evaluation of the efficacy and tolerability of venlafaxine V SSRIs: meta-analysis. *Psychopharmacology*, 196, 511-520.
- Weissman, M.M. (2007). Cognitive therapy and interpersonal psychotherapy: 30 years later. *American Journal of Psychiatry*, 164, 693-696.
- Weissman, M.M., Markowitz, J.C. & Klerman, G.L. (2000). *Comprehensive Guide to Interpersonal Psychotherapy*. New York, New York: Basic Books.
- West, C.G., Reed, D.M. & Gildengorin, G.L. (1998). Can money buy happiness? Depressive symptoms in an affluent older population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46, 49–57.
- Westrin, A. & Lam, R.W. (2007). Seasonal affective disorder: a clinical update. *Annals of Clinical Psychiatry*, 19, 239-246.
- Wheatley, D.P., van Moffaert, M., Timmerman, L. et al . (1998). Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *Journal Clinical of Psychiatry*, 59, 306-12.
- Whitmyer, V.G., Dunner, D.L., Kornstein, S.G. et al. (2007). A comparison of initial duloxetine dosing strategies in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(12)., 1921-1930.

- Whitfield, G., Williams, C. & Shapiro, D. (2001). Assessing the take up and acceptability of a self- help room used by patients awaiting their initial outpatient appointment. *Behavioral and Cognitive Psychotherapy*, 29, 333-343.
- Whooley, M.A., de Jonge, P., Vittinghoff, E. et al. (2008). Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with Coronary heart disease, *Journal of the American Medical Association*, 300, 2379-2388.
- Whooley, M.A., Avins, A.L., Miranda, J., et al. (1997). Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *Journal of General Internal Medicine*, 12, 439–445.
- Whyte, I.M., Dawson, A.H. & Buckley, N.A. (2003). Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM*, 96, 369–374.
- Wichers, M. & Maes, M. (2002). The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5, 375-388.
- Wilfley, D.E, MacKenzie, K.R., Welch, R.R., et al. (2000). Interpersonal Psychotherapy for Group. New York, New York: Basic Books.
- Wijngaards-de Meij L., Stroebe, M., Schut, H. et al. (2005). Couples at risk following the death of their child: predictors of grief versus depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73, 617–623.
- Williams, J.M, Russell, I. & Russell, D. (2008). Mindfulness-based cognitive therapy: further issues in current evidence and future research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76, 524-529.
- Williams, J.W., Katon, W., Lin, E. et al. (2004). The effectiveness of depression care

management on depression and diabetes related outcomes in older patients with both conditions. *Annals of Internal Medicine*, 140, 1015–1024.

Williams, J.W., Jr, Kerber, C.A., Mulrow, C.D., et al. (1995). Depressive disorders in primary care: Prevalence, functional disability, and identification. *Journal of General Internal Medicine*, 10, 7–12.

Wilson, K. C. M., Mottram, P. G., & Vassilas, C. A. (2008). Psychotherapeutic treatments for older depressed people. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (1), CD004853. doi:10.1002/14651858.CD004853.pub2

Wilson, K., Mottram, P., Sivanranthan, A., et al. (2001). Antidepressant versus placebo for depressed elderly (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software.

Winokur, G., Coryell, W. & Keller, M. (1993). A prospective study of patients with bipolar and unipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50, 457–465.

Wisner, K. L., Perel, J. M. & Findling, R. L. (1996). Antidepressant treatment during breast-feeding. *The American Journal of Psychiatry*, 153, 1132–1137.

Wittchen, H.U., Schuster, P. & Lieb, R. (2001). Comorbidity and mixed anxiety-depressive disorder: clinical curiosity or pathophysiological need? *Human Psychopharmacology*, 16 (Suppl.1), S21-S30.

Wohlrreich, M.M., Mallinckrodt, C.H., Watkin, J.G. et al. (2005). Immediate switching of antidepressant therapy: results from a clinical trial of duloxetine. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17, 259–268.

Wolpe, J. (1979). The experimental model and treatment of neurotic depression. *Behaviour Research and Therapy*, 17, 555–565.

Wolpe, J. (1971). Neurotic depression: Experimental analogue, clinical syndromes and

- treatment. *American Journal of Psychotherapy*, 25, 362–368.
- Worden JW (2001). Grief counseling and grief therapy: A handbook for the mental health practitioner, 3rd Edn. New York: Springer Publishing Co.
- World Bank (1993). *World Development Report: Investing in Health Research Development*. Geneva, Switzerland: World Bank.
- World Health Organization (2002). *The World Health Report 2002; Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva, Switzerland: WHO.
- World Health Organization. (1990). *Composite international diagnostic interview* (CIDI), Ver. 1.0. Geneva: WHO.
- World Health Organisation (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva, Switzerland: WHO.
- Wortman C, Silver R (2001). The myths of coping with loss revisited. In: Stroebe MS, Hansson RO, Stroebe W, Schut H, ed. *Handbook of bereavement research: consequences, coping, and care*. Washington, DC: American Psychological Association, 405–29.
- Wright, J. H., Wright, A. S., Albano, A. M., Basco, M. R., Goldsmith, L. J., Raffield, T. et al. (2005). Computer-assisted cognitive therapy for depression: maintaining efficacy while reducing therapist time. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1158-1164.
- Wright, S., Dawling, S. & Ashford, J. J. (1991). Excretion of fluvoxamine in breast milk. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 31, 209.
- Wulsin, L.R. & Singal, B.M. (2003). Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosomatic medicine*, 65, 201-10.

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., et al. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.

Yildiz, A., Pauler, D.K. & Sachs, G.S. (2004). Rates of study completion with single versus split daily dosing of antidepressants: a metaanalysis. *Journal of Affective Disorders*, 78(2), 157–162.

Yyldyz, A. & Sachs, G.S. (2001). Administration of antidepressants. Single versus split dosing: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 66(2-3), 199–206.

Zajecka, J., Fawcett, J., Amsterdam, J., et al. (1998). Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: A randomised, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 193–197.

Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R, Dubo, E.D., et al. (1998). Axis I comorbidity of Borderline Personality Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 155, 1733-1739.

Zettel, L.A. & Rook, K.S. (2004). Substitution and compensation in the social networks of older widowed women. *Psychology and Aging*, 19, 433–443.

Ziedonis, D.M. & Kosten, T.R. (1991). Pharmacotherapy improves treatment outcome in depressed cocaine addicts. *Journal of psychoactive drugs*, 23, 417-425.

Zigmond, A.S. & Snaith, R.D. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.

Zimmerman, M., McGlinchey, J.B., Posternak, M.A., et al. (2008). Remission in depressed outpatients: More than just symptom resolution? *Journal of Psychiatric Research*, 42, 797–801.

Zimmerman, M., Chelminski, I., McGlinchey, J.B., et al. (2006). Diagnosing major

depressive disorder X: can the utility of the DSM-IV symptom criteria be improved? *Journal of Nervous Mental Disorders*, 194, 893-897.

Zimmerman, M. & Thongy, T. (2007). How often do SSRIs and other new-generation antidepressants lose their effect during continuation treatment? Evidence suggesting the rate of true tachyphylaxis during continuation treatment is low. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(8), 1271-1276.

Zimovane 7.5mg & Zimovane LS 3.75mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SPC) - electronic Medicines Compendium (eMC). (s.d.). Recuperado Noviembre 2, 2010, a partir de

<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/1675/SPC/Zimovane+7.5mg%26+Zimovane+LS+3.75mg+film-coated+tablets/>

Zispin SolTab 15mg, 30mg and 45mg Orodispersible Tablets - Summary of Product Characteristics (SPC) - electronic Medicines Compendium (eMC). (s.d.). Recuperado Noviembre 2, 2010, a partir de

<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21573/SPC/Zispin+SolTab+15mg%2c+30mg+and+45mg+Orodispersible+Tablets/>

Zung, W.W.K. (1965). A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*, 12, 63–70.

Zunzunegui, M.V; Beland, F., Llacer, A. & Leo`n, V. (1998). Gender differences in depressive symptoms among Spanish elderly. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 33, 195–205.









*“El esfuerzo  
bien merece un camino  
y una meta”*

S. I. Z. 2011