



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

2021

**PROTOCOLO BASADO EN LA EVIDENCIA PARA EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DEL PACIENTE ADULTO CON DEPRESIÓN EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO NACIONAL DE COLOMBIA**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

LUISA FERNANDA MORALES PINILLA

**PROTOCOLO BASADO EN LA EVIDENCIA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL
PACIENTE ADULTO CON DEPRESIÓN EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO NACIONAL DE
COLOMBIA**

**EVIDENCE-BASED PROTOCOL FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ADULT PATIENTS
WITH DEPRESSION AT THE COLOMBIA NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL**

Quien realiza:

LUISA FERNANDA MORALES PINILLA

Director:

JOSÉ MANUEL CALVO

Codirector:

CARLOS FERNANDO GRILLO ARDILA

**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
BOGOTÁ, 2021**

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
ALCANCE, POBLACIÓN Y OBJETIVOS	7
METODOLOGÍA	10
DEPRESIÓN	19
CONSIDERACIONES DE MANEJO	22
CONTEXTUALIZACION DE LA EVIDENCIA	22
LINEAMIENTOS GENERALES	24
LINEAMIENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO	24
LINEAMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO	29
BIBLIOGRAFÍA	75
ANEXOS	88

SIGLAS

AGREE: Appraisal of Guidelines research and evaluation

APS: Atención Primaria de Salud

BDI: Inventario de Depresión de Beck

CIE-10: Código Internacional de Enfermedades en su 10ª versión

DSM 5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

ECC: Ensayo Clínico Controlado.

GPC: Guía de Práctica Clínica

HAMD: Escala de Evaluación para Depresión de Hamilton

ICSI: Instituto para la mejora de los sistemas clínicos.

IHD: Enfermedad cardíaca isquémica.

IPT: Terapia interpersonal.

MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg

MI: Infarto del miocardio.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OMS: Organización Mundial de la Salud

QALYs: Año de vida ajustado por calidad de vida.

SIRS: Inhibidores de la receptación de serotonina

SMD: Diferencia estandarizada de medias.

TCAS: Antidepresivos tricíclicos

TCC: Terapia Cognitivo Comportamental.

TCCC: Terapia Cognitivo Comportamental Computarizada.

TMS: Estimulación magnética transcraneal.

VNS: Estimulación del nervio vago.

RESUMEN

La atención oportuna y adecuada de las enfermedades más prevalentes, requiere entre otros aspectos, la implementación de estándares mínimos de atención en salud, que garanticen tanto a pacientes como a cuidadores, que se recibe y proporciona una atención segura, efectiva y eficiente. El presente documento, contiene las directrices metodológicas y las preguntas clínicas formuladas así como los lineamientos con una descripción breve de la evidencia que los soporta y que conforman el **“PROTOCOLO BASADO EN LA EVIDENCIA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE ADULTO CON DEPRESIÓN EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO NACIONAL DE COLOMBIA**

Palabras claves: Depresión, trastorno depresivo recurrente, episodio depresivo, protocolo, lineamientos.

ABSTRACT

The timely and adequate care of the most prevalent diseases requires, among other aspects, the implementation of minimum standards of health care, which guarantee both patients and caregivers that safe, effective and efficient care is received and provided. This document contains the methodological guidelines and the clinical questions formulated as well as the recommendations with a brief description of the evidence that supports them and that make up the "EVIDENCE-BASED PROTOCOL FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE ADULT PATIENT WITH DEPRESSION IN THE COLOMBIA NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL".

Keywords: Depression, recurrent depressive disorder, depressive episode, protocol, recommendations

ALCANCE, POBLACIÓN Y OBJETIVOS

Alcance

Población Diana

- **Población incluida**

Este protocolo basado en evidencia servirá de insumo para el abordaje diagnóstico de los pacientes mayores de 18 años con signos y síntomas sugestivos de depresión o trastorno depresivo recurrente que acuden al Hospital Universitario Nacional. Este documento también proporciona directrices entorno al cuidado de los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de episodio depresivo de leve a severo o trastorno depresivo recurrente en quienes se considere que en algún momento de su enfermedad pueden ser candidatos a intervenciones psicoterapéuticas y/o manejo farmacológico.

- **Población no incluida**

Pacientes menores de 18 años, mujeres gestantes o con depresión postparto. Este documento tampoco abarca el diagnóstico o el tratamiento de los pacientes con distimia, trastorno afectivo bipolar o con síntomas depresivos que sugieran otra comorbilidad psiquiátrica o el manejo de los pacientes en quienes la sintomatología se presente como efecto secundario a medicamentos o al consumo de sustancias psicoactivas.

Aspectos clínicos

Aspectos incluidos

- *Abordaje diagnóstico* del paciente mayor de 18 años con signos y síntomas sugestivos de depresión o trastorno depresivo recurrente
- *Tratamiento farmacológico* del paciente con diagnóstico confirmado de episodio depresivo de leve a severo o trastorno depresivo recurrente
- *Tratamiento no farmacológico* del paciente con diagnóstico confirmado de episodio depresivo de leve a severo o trastorno depresivo recurrente

Aspectos no incluidos

- *Prevención*
- *Tamización*
- *Rehabilitación*
- *Distimia o depresión estacional.*
- *Síntomas de discontinuación.*
- *Consideraciones especiales en población mayor, niños, según sexo ni mujeres en estado de gestación.*
- *Ideación o intento de suicidio, presencia de otras comorbilidades psiquiátricas ni consumo de SPA.*

Usuarios diana

Este protocolo tendrá como usuarios directos a los médicos especialistas adscritos al área de psiquiatría del Hospital Universitario Nacional. Este documento también podrá ser utilizado por profesionales pertenecientes a otras áreas del conocimiento tales como psicología, enfermería, medicina general y médicos que estén cursando estudios de especialidad.

También podrán ser usuarios de este protocolo los profesionales pertenecientes al área administrativa y todo actor del sistema, involucrado en el proceso de atención en salud de estos pacientes al interior del Hospital Universitario Nacional.

Ámbito asistencial

Este protocolo podrá ser utilizado en los servicios de consulta externa, hospitalización y consulta prioritaria del Hospital Universitario Nacional. El Hospital Universitario Nacional es una institución de alto nivel de complejidad ubicada en la ciudad de Bogotá y brinda atención a población adscrita al régimen contributivo del SGSSS.

Objetivo General:

Estandarizar los lineamientos para el abordaje diagnóstico de los pacientes mayores de 18 años con signos y síntomas sugestivos de depresión o trastorno depresivo recurrente, que acuden al Hospital Universitario Nacional. Con este documento también se busca disminuir la variabilidad injustificada en torno al tratamiento farmacológico y no farmacológico del paciente con diagnóstico de episodio depresivo de leve a severo o trastorno depresivo recurrente, apoyando la toma de decisiones en la práctica clínica, a través de la recopilación de las intervenciones más seguras y efectivas.

Objetivos Específicos:

1. Establecer la aproximación diagnóstica para confirmar la presencia y graduar la severidad del episodio depresivo actual que aqueja a los pacientes mayores de 18 años que asisten al servicio de hospitalización y consulta externa en el HUN.
2. Establecer los criterios para iniciar tratamiento no farmacológico de la población con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente acorde a la severidad del cuadro clínico.
3. Establecer los criterios para iniciar tratamiento farmacológico de los pacientes con diagnóstico confirmado de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente acorde a la severidad del cuadro clínico.
4. Establecer criterios para considerar aumento o cambio de manejo en paciente con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.

METODOLOGÍA

Conformación del grupo desarrollador

El grupo desarrollador estuvo conformado por expertos clínicos pertenecientes al área clínica de psiquiatría, medicina general, psicología y enfermería con experiencia en el manejo de los pacientes objeto de este protocolo basado en evidencia. Así mismo, el grupo desarrollador contó con el apoyo de profesionales con formación en epidemiología clínica; búsquedas sistemáticas de la literatura; medicina basada en la evidencia y desarrollo de estudios secundarios.

Declaración de los conflictos de interés

Todos los profesionales que participaron en la elaboración de este documento, declararon de antemano y por escrito sus potenciales conflictos de interés. Los participantes declaran no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema y no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados. La declaración de los conflictos de interés se encuentra en el anexo del presente protocolo.

Elaboración de las preguntas clínicas

Definido el alcance y los objetivos de este protocolo, el grupo desarrollador revisó los algoritmos de diagnóstico y tratamiento sugeridos por la Asociación Americana de Psiquiatría al igual que aquellos propuestos por otras entidades internacionales y regionales de reconocida experiencia en el tema. La revisión de los procesos que conforman la atención clínica de los pacientes con trastorno depresivo recurrente o episodio depresivo sirvió como herramienta para identificar los problemas existentes en la prestación de los servicios por parte de los profesionales de la salud.

De esta forma se identificó la existencia de variabilidad injustificada para el abordaje diagnóstico, y la carencia de un manejo escalonado y racional de la entidad, lo que sirvió de sustrato para la construcción de un listado preliminar de preguntas genéricas para ser incluidas en este documento. Posteriormente, se realizó un ejercicio de priorización no formal para definir el listado final de preguntas a incluir en este protocolo, favoreciendo la inclusión de preguntas con mayor evidencia disponible. Las preguntas genéricas priorizadas fueron convertidas a formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Desenlaces)

teniendo en cuenta su categoría y los tipos de estudios a elegir para dar solución a tales preguntas.

PREGUNTAS PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE DEPRESIÓN

PREGUNTA 1: ¿Cuáles son los criterios más exactos / útiles para realizar el diagnóstico de depresión en pacientes con signos y síntomas sugestivos?		
POBLACIÓN	INTERVENCIÓN/COMPARACIÓN	DESENLACES
Pacientes mayores de 18 años con sospecha de depresión	Manual diagnóstico y estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5) Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) Cuestionario Breve de Salud del Paciente (PHQ-9)	Sensibilidad Especificidad

PREGUNTA 2: ¿Cuáles son las intervenciones psicoterapéuticas más seguras y efectivas para el tratamiento de depresión?		
POBLACIÓN	INTERVENCIÓN/COMPARACIÓN	DESENLACES
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de depresión	Terapia Cognitiva Terapia Comportamental Terapia Cognitivo Comportamental Terapia Psicodinámica Terapia Interpersonal Terapia Sistémica Psicoeducación Terapia enfocada en resolución de problemas Psicoterapia Breve Terapia Gestalt Logoterapia Terapia Dialéctica Conductual Terapia de aceptación y compromiso Biofeedback	Disminución severidad del episodio Remisión Recaída Incapacidad Hospitalización Calidad de vida Mortalidad Costo- efectividad Evento adverso Evento adverso no serio Tolerabilidad

--	--	--

PREGUNTA 3: ¿Cuáles intervenciones no farmacológicas son seguras y efectivas para el tratamiento de depresión? (Diferente a psicoterapia)		
POBLACIÓN	INTERVENCIÓN/COMPARACIÓN	DESENLACES
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de depresión	Dieta Ejercicio Higiene del sueño Medicina homeopática Terapia neural Hierba de San Juan Fototerapia Aromaterapia Musicoterapia Acupuntura Hipnosis Meditación Mindfulness Yoga Suplementos vitamínicos Terapia Electroconvulsiva Estimulación magnética transcraneal Estimulación del nervio vago Terapia Ocupacional	Disminución severidad del episodio Remisión Recaída Incapacidad Hospitalización Calidad de vida Mortalidad Costo- efectividad Evento adverso serio Evento adverso no serio Tolerabilidad (Interrupción por eventos adversos)

PREGUNTA 4: ¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas más seguras y efectivas para el tratamiento de depresión?		
POBLACIÓN	INTERVENCIÓN/COMPARACIÓN	DESENLACES
Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de depresión	Antidepresivos tricíclicos SIRS SIRNS IMAOs Amitriptilina Imipramina	Disminución severidad del episodio Remisión Recaída Incapacidad Hospitalización

Desipramina Nortriptilina Sertralina Fluoxetina Citalopram Escitalopram Paroxetina Fluvoxamina Duloxetina Venlafaxina Desvenlafaxina Mirtazapina Reboxetina Moclobemida Bupropion Trazodona Vortioxetina Agomelatina Buspirona Ketamina	Calidad de vida Mortalidad Costo- efectividad Evento adverso serio Evento adverso no serio Tolerabilidad (Interrupción por eventos adversos)
--	---

Búsqueda de la evidencia

Para identificar las guías de práctica clínica basadas en la evidencia que recopilaran la información relevante para responder las preguntas clínicas formuladas, se organizó una pesquisa en las siguientes bases de datos (ANEXO 1):

- PubMed/MEDLINE
- EMBASE (Plataforma Embase.com)
- LILACS (vía IAHx)
- Scielo

La búsqueda se estructuró utilizando una combinación términos libres y lenguaje controlado, teniendo presente variantes idiomáticas, sinónimos, etiquetas de campo (v.g. título y resumen, o descriptores de asunto, si aplicaba), y operadores booleanos. La búsqueda se actualizó el 09 de febrero de 2021, se implementó el uso de filtros sensibles para identificar guías de práctica clínica y no se limitó por tipo de idioma o fecha de publicación.

Luego, la búsqueda se extendió a bases de datos de organismos elaboradores y recopiladores de guías de práctica clínica, entre los cuales se encuentran:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC) en Alliance for the implementation of Clinical Practice Guidelines
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)- Ministerio de Salud de Nueva Zelanda
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- GuíaSalud
- Minsalud Colombia
- NHMRC Guidelines Group
- Royal College of Physicians
- ACCESSSS

Finalmente, se recurrió a motores de búsqueda genéricos (Epistemonikos, Tripdatabase, LILACS, Scielo, Embase, PubMed), se realizó búsqueda en el listado de las referencias bibliográficas seleccionadas y se consultó a expertos temáticos sobre guías potenciales no identificadas mediante la búsqueda estructurada de la evidencia. Las bitácoras de búsqueda se encuentran en el ANEXO 2 del presente documento y pueden ser consultadas para mayor detalle.

Selección de la literatura

La selección de la evidencia se realizó acorde al tipo de estudio (guías de práctica clínica basadas en evidencia) con el objeto de obtener información que contestara de forma directa y detallada las preguntas clínicas formuladas. Para ello, dos autores revisaron de forma independiente los resultados arrojados por la pesquisa, excluyendo mediante la lectura de título y resumen, aquellas referencias claramente no relevantes. Posteriormente, dos autores revisaron los alcances (v.g. diagnóstico y tratamiento), objetivos, la implementación de metodología GRADE (Group, 2004) y las intervenciones diagnósticas o terapéuticas, incluidas en los documentos para definir las guías a incluir. Finalmente, se utilizó como criterio de selección que la guía tuviese un puntaje global de 5 o más en el instrumento AGREE II (Research, 2009) (ANEXO 4), que la guía fuera recomendada por los evaluadores y que el valor para el dominio de rigor de la elaboración fuese 60% o más. De

esta forma, las guías con mejor calidad metodológica y con el contenido clínico más adecuado fueron seleccionadas para ser la base de los lineamientos del programa. El diagrama PRISMA para selección de la evidencia se encuentra en el ANEXO 3. No se presentaron discrepancias, y en caso de ser necesario estas se hubiesen resuelto mediante consenso o consulta a un tercer evaluador. Se adoptó la definición de guía sugerida por la Guía metodológica (Colombiano, 2014) la cual corresponde a “un documento informativo que incluye recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud”.

Después de una evaluación rigurosa se seleccionaron las siguientes guías para revisión y síntesis final.

Fuente	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	Guidelines International Network (GIN) powered by EBSCO	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
Nombre	Health Care Guideline Depression in Primary Care	Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts	Depression in adults: recognition and management Clinical guideline [CG90]
Autor	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	APA (US)	NICE (UK)
Fecha publicación	2016	2019	2020
URL	https://www.icsi.org/wp-content/uploads/2019/01/Dep.pdf	https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf	https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741

- **Depression in adults: recognition and management (CG90). NICE (UK):**

El Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidado del Reino Unido o sus siglas en ingles NICE, es una organización publica independiente responsable de proveer orientación para la promoción de la salud, prevención y tratamiento de las enfermedades mediante guias que cumplen estándares de calidad. Este documento esta dirigido a profesionales de la salud y personas con depresión, familiares y cuidadores; aborda la detección, manejo, seguimiento y prevención en adultos mayores de 18 años en atención a primaria y atención especializada, se fundamenta en una atención integral escalonada que se plasma en formulación de recomendaciones basadas en la evidencia. (Excellence, 2021)

- **Health Care Guideline Depression in Primary Care. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI):** Este instituto defiende la causa de la calidad de la atención medica y busca constantes mejoras mediante medicina basada en la evidencia para abordar y resolver algunos problemas de salud o de atención medica. Esta guia resume las prácticas basadas en la evidencia para screening, diagnostico, seguimiento y tratamiento de los pacientes adultos con depresión en atención primaria. (Improvement, ICSI. Guidelines., 2021).
- **Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts. APA (US):** La Asociación Americana de Psicología es la organización científica y profesional representante de la practica en psicología en Estados Unidos que busca promover la aplicación de la psicología mediante guias y estándares. La APA desarrollo esta guia de practica clínica para proveer recomendaciones para el tratamiento de trastornos depresivos, incluyendo depresión mayor, depresión subumbral y trastorno depresivo persistente en 3 cohortes: niños y adolescentes, adultos generales y adultos mayores. Revisiones sistemáticas y metanálisis, así como otro tipo de literatura y observación por parte de los profesionales sirvió como base para la guia. (Association A. P., 2021)

Síntesis de la evidencia

Después de la selección de los documentos, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y de exclusión, se procedió a la extracción y la síntesis de la información reportada implementando una aproximación textual narrativa. De acuerdo con los paradigmas establecidos en medicina basada en la evidencia (Patricia B. Burns, 2011).

Calificación de la evidencia

Posterior a la extracción de la evidencia que contestaran de manera detallada la información requerida para la pregunta, se dio inicio a la evaluación de la calidad de la evidencia aportada por los documentos. De esta forma, cada recomendación o direccionamiento entorno al ejercicio diagnóstico o al cuidado proporcionado, se acompaña de su respectiva calidad de la evidencia, acorde a los lineamientos de la metodología GRADE (Group, 2004).

Formulación de las recomendaciones

Finalmente, para la construcción de las recomendaciones, se realizó un consenso formal acorde a los lineamientos propuestos por la metodología RAND/UCLA el cuál brevemente propone:

- El envío de la síntesis, las tablas de evidencia y del primer borrador de las recomendaciones
- Una primera ronda de votación y análisis de los resultados. Los profesionales que no participaron en esta ronda de votación, no continuaron el proceso.
- Envío a los participantes de los resultados de la primera ronda de votación
- Reunión de trabajo para revisar la evidencia discutir las discrepancias entorno a las recomendaciones para las cuales no se alcanzó acuerdo.
- Segunda ronda de votación y análisis de los resultados
- Presentación de los resultados al grupo
- Selección y priorización de las recomendaciones trazadoras

En cuanto a la fortaleza de la recomendación, GRADE (Group, 2004) propone dos grados de recomendación “Fuerte” o “Condicional” (Group, 2004) (James Atkinson, 2007). Cuando los efectos deseables de una intervención sobrepasan claramente los efectos indeseables, el panel emitió una recomendación “Fuerte” (Group, 2004; James Atkinson, 2007). Por otra parte, cuando el balance entre los efectos deseables e indeseables de la intervención es menos claro ya sea en virtud de: la baja o muy baja calidad de la evidencia, la incertidumbre o variabilidad en los valores y preferencias, la preocupación entorno a que la intervención demanda un amplio consumo de recursos o bien, a causa de que la evidencia sugiere poca o estrecha diferencias entre los efectos deseables e indeseables de la intervención, el panel emitió una recomendación “Condicional” (Group, 2004; James Atkinson, 2007).

A partir de lo anterior, se logro consenso en 16 de los 19 lineamientos formulados inicialmente para el protocolo. Se excluyeron tres lineamientos para los cuales no se logro obtener consenso durante las dos rondas de votación (v.g uno relacionado con consideraciones a tener en cuenta a la hora de formular antidepressivos diferentes a SIRS, otro que aborda estimulación magnética transcraneal (TMS) y un tercero sobre otras

intervenciones como azafrán, suplementos nutricionales, cannabis medicinal, terapia de luz, acupuntura, yoga y tai-chi).

Tras una tercera votación se solicitó a quienes participaron en el consenso que escogieran los 10 lineamientos más importantes y que a futuro permitan medir la adherencia al presente protocolo (lineamientos trazadores), los cuales se resumen en la siguiente tabla:

LINEAMIENTOS TRAZADORES	
1.	Para realizar el diagnóstico de depresión se sugiere el uso de criterios establecidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM 5) y/o Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10).
2.	Intervenciones psicosociales de alta intensidad. Lineamiento: Para personas con síntomas depresivos subumbrales persistentes o depresión leve a moderada que no se beneficia de intervenciones de baja intensidad, ofrecer y discutir las siguientes intervenciones: -Terapia Cognitivo Comportamental. -Terapia Interpersonal - Activación Comportamental. - Terapia de Pareja (si relación contribuye).
3.	No usar antidepresivos de manera rutinaria para síntomas depresivos subumbrales persistentes o depresión leve, pero considerar su uso en pacientes: - Episodio depresivo moderado o severo. - Con historia previa de depresión moderada o severa. - Presentación inicial de síntomas depresivos subumbrales por un largo período de tiempo (al menos 2 años). - Síntomas depresivos subumbrales o depresión leve que persiste tras otras intervenciones.
4.	Discutir las opciones de tratamiento antidepresivo con la persona con depresión cubriendo: - Elección de antidepresivos. - Percepción de eficacia y tolerabilidad.
5.	Cuando se prescribe un antidepresivo se debe considerar como primera opción un SIRS.
6.	Si la respuesta es ausente o mínima tras 2 a 4 semanas con antidepresivo de primera línea, considerar: -Aumento de dosis. - Cambiar a otro antidepresivo. - Combinar antidepresivo con TCC.
7.	Si hay algo de mejoría tras 4 semanas, continuar tratamiento por otras 2 a 4 semanas y considerar cambio a otro antidepresivo si: - La respuesta no es la adecuada. - Hay efectos adversos. - La persona prefiere cambiar de tratamiento.
8.	Cuando se sugiere cambio de antidepresivo considerar las siguientes opciones en orden descendente: - Otro SIRS o antidepresivo de nueva generación. -TCAs o IMAOs.
9.	Cuando no hay respuesta a 3 antidepresivos se debe considerar depresión resistente al tratamiento y se debe adicionar a los antidepresivos alguno de los siguientes medicamentos. Opciones: - Carbonato de Litio. - Antipsicóticos. - Mirtazapina
10.	Para personas con depresión con síntomas psicóticos, considerar adicionar al tratamiento un medicamento antipsicótico.

Incorporación de las preferencias de pacientes

Este consenso incluye los valores y preferencias de los pacientes provenientes de los aportes realizados por la representante de los pacientes que integró el GD.

DEPRESIÓN

La Depresión se puede definir como un trastorno del estado de ánimo con tristeza y/o incapacidad de sentir placer como eje central para el diagnóstico, que puede acompañarse de síntomas psicomotores, somáticos y cognoscitivos como sentimientos de culpa, baja autoestima, cansancio, dificultad para concentrarse, alteración del sueño y/o del apetito y pensamientos de muerte o suicidio como propone la Organización Mundial de la Salud (OMS) (*Organización Mundial de la Salud, 2020*), o como una desregulación disruptiva del estado de ánimo como se plantea en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). (*Association, American Psychiatric, 2014*); que varía en su presentación según intensidad, duración y discapacidad que generan los síntomas (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Colciencias., 2013).

Es importante hablar de depresión ya que actualmente es el trastorno mental más frecuente en entornos comunitarios, afectando a 300 millones de personas en todo el mundo y es la mayor causa de discapacidad como se planteó en el marco de la campaña Depresión: Hablemos- Ginebra/Washington, 30 de marzo de 2017 (OMS/OPS)- (*Organización Panamericana de la Salud, 2017*). En general los estudios varían en cuanto a estimación de proporción de personas que a lo largo de su vida cursan con síntomas o se les realiza diagnóstico de depresión, con un aproximado de 4 a 10% para depresión mayor. En las Américas, cerca de 50 millones de personas vivían como depresión en el 2015, lo que corresponde al 5% de la población (*Organización Panamericana de la Salud, 2017*). El promedio de edad de presentación del primer episodio de depresión mayor ocurre a mediados de los años 20, aunque puede presentarse en cualquier momento desde la infancia hasta la edad adulta (*National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019*).

Para hablar de las cifras en Colombia se tiene como marco de referencia la Encuesta Nacional de Salud Mental del 2015 en el cual se plantea que de la población mayor de 18 años el 4% ha tenido algún trastorno mental en los últimos 12 meses, siendo la depresión la segunda más prevalente con un 1,9% (*Ministerio de Salud Y Protección Social de Colombia, Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, 2015*); por otra parte, los indicadores del Sistema Integrado de Información de Protección Social plantean un aumento significativo en el número de personas atendidas por algún trastorno mental y/o con diagnóstico de episodio depresivo moderado que en el año 2009 correspondía al 0,14% y para el 2018 ascendió a 0,34% de la población total de personas

atendidas en el sistema de salud (*Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, SISPRO, 2020*).

A la hora de hablar de la fisiopatología es importante tener en mente la marcada heterogeneidad que existe en cuanto a la presentación, curso y resultados de un episodio depresivo (*National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019*), lo que se ve reflejado en una amplia lista al hablar de factores asociados y un comportamiento multifactorial que incluye procesos a nivel genético, bioquímico, endocrinológico, neurofisiológico, psicológico y social, con una fuerte implicación endocrina dado su relación estrecha con enfermedades como diabetes, hipo e hipertiroidismo, enfermedad cardíaca, enfermedad de Addison o enfermedad de Cushing, entre otras (*National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019*); así como el planteamiento de una alteración estructural y funcional a nivel cerebral que ha tomado fuerza en los últimos años (*National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019*). Todo lo anterior se considera que determina vulnerabilidad que asociado a circunstancias sociales o experiencias personales hace que varíe la presentación en cada episodio de depresión (*National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019*).

La evidencia soporta hasta el momento que la prevalencia de la depresión se ve alterada principalmente por factores sociales y económicos como estar desempleado, pertenecer a estrato socioeconómico bajo, no tener educación formal o vivir en ambiente urbano (*National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019*), así como el género, factores genéticos, familiares, experiencias adversas, personalidad, estado marital divorciado, separado o vivir solo, así como otras circunstancias sociales (*National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019*). De la mano de estos factores de riesgo la depresión puede llegar a ser persistente, crónica e incapacitante pues se estima cerca de 1.5 millones de años de vida ajustados a discapacidad perdidos cada año en occidente como resultado de depresión, con una relación clara en cuanto a severidad del cuadro y repercusión en el desempeño laboral, escolar, social con afectación de la vida marital y familiar (*National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019*) y en el peor de los casos dado las dificultades que genera para afrontar la vida diaria puede llevar al suicidio, lo que ha planteado una relación en la que se estima que el hecho de padecer de depresión aumenta el riesgo de suicidio hasta en cuatro veces comparado con la población general (*Organización Mundial de la Salud, 2020*), (*National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019*).

Por otra parte, la depresión se puede manifestar con síntomas somáticos por lo que son pacientes que consultan frecuentemente a medicina general lo que genera altos costos al sistema de salud (*Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Colciencias., 2013*), así como un mayor detrimento en el estado de salud de la persona en comparación a enfermedades crónicas como artritis, angina, asma y diabetes (*Moussavi, 2007*); y de igual

manera, puede empeorar el pronóstico y aumento de mortalidad de enfermedades crónicas de base (Cassano, 2002).

A la hora de hablar de la atención y manejo del trastorno depresivo, a pesar de que existen diferentes modalidades terapéuticas se sabe que del 50-90% de quien padece la enfermedad no recibe tratamiento, siendo una de las causas la falta de personal capacitado, evaluación inexacta, así como la estigmatización de los trastornos mentales a nivel comunitario y clínico que se ve reflejado en mayores gastos al sistema de salud y que hoy en día se posiciona como principal causa de discapacidad a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud, 2020). En virtud de esta carga de enfermedad la OMS establece que todos los países consideren la salud mental como una prioridad y entre las acciones propuestas en el Plan de Acción Integral Sobre Salud Mental se incluye el incorporar las intervenciones de salud mental a las políticas, estrategias e intervenciones sanitarias y del desarrollo (Organización Mundial de la Salud, 2013). Es así como cobra importancia la realización de un protocolo que recopile los lineamientos para un abordaje oportuno y acertado de la depresión. El presente trabajo pretende realizar una revisión y selección de la evidencia de mejor calidad para el desarrollo de dichos lineamientos según conocimientos actualizados que guíen la atención de los pacientes con sospecha o diagnóstico de depresión y así mismo se optimicen los procesos de diagnóstico y manejo, y se impacte de manera positiva la calidad de vida de quienes padecen una de las patologías de mayor importancia en salud pública en Colombia y en el mundo.

CONSIDERACIONES DE MANEJO

Hasta el momento la adopción de modelos complejos de atención interdisciplinaria colaborativa se ha relacionado con mejores resultados a largo plazo en el control de las enfermedades. De esta manera desde el ámbito de la salud mental los modelos de atención escalonada y colaborativo como se propone en algunas guías, ha mostrado tener impacto en la adherencia al tratamiento, calidad de vida, resultados de la depresión y un mejor uso de los recursos de salud que se ha visto en ensayos clínicos aleatorizados (Gilbody S, 2006) (Hunkeler EM, 2006) (Simon GE, 2001) (Katon W V. K., 1999) según las consideraciones descritas en las recomendaciones a la hora de su implementación . De igual manera, es importante que dicho manejo sea adaptable y fruto de una decisión compartida según las necesidades y preferencias de cada paciente y según la accesibilidad a las intervenciones, abordando aspectos como relación riesgo-beneficio y costo-efectividad, sin dejar de lado el contexto psicosocial en el que esta inmerso cada paciente. (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014) (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Colciencias., 2013)

CONTEXTUALIZACION DE LA EVIDENCIA

Para aplicar las recomendaciones al contexto del Hospital Universitario Nacional se realizaron los siguientes cambios o consideraciones a partir de las guías revisadas:

- Dado la limitada disponibilidad de recursos físicos, económicos y humanos de algunas intervenciones psicosociales como parte fundamental de la implementación de las recomendaciones se debe evaluar la accesibilidad a estas. Y se considero importante su mención con miras a su posible implementación como parte de la optimización del manejo ofrecido actualmente.

- Teniendo en cuenta la complejidad de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Nacional se hace énfasis en las posibles interacciones medicamentosas o efectos adversos de las intervenciones farmacológicas propuestas.
- Dentro de las intervenciones farmacológicas planteadas como tercera opción se incluyen el grupo farmacológico de IMAOs (moclobemida, fenelzina), sin embargo, es importante tener presente que hasta el momento no son medicamentos disponibles en el país, pero se mencionan dado su posible introducción en los próximos años.
- En los estudios revisados respecto a manejo farmacológico se hace mención de medicamentos como mianserin, reboxetina, pindolol, levomilnacipran, vilazolona, vortioxetina, dosulepina, sin embargo, es importante resaltar que hasta el momento no se encuentran disponibles en el país.
- Adicionalmente, dado la limitada disponibilidad de atención oportuna que se puede presentar en aquellos casos que se requiere seguimiento semanal o mas frecuente se generan recomendaciones condicionadas sobre la implementación de intervenciones psicosociales ante episodio depresivo moderado.

LINEAMIENTOS GENERALES

LINEAMIENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO

PREGUNTA 1

¿Cuál es la herramienta más útil para establecer el diagnóstico de depresión en pacientes con signos y síntomas sugestivos?

- 1. Para realizar el diagnóstico de depresión, la literatura considera el uso de los criterios establecidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) y/o la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Pues hasta el momento se consideran el gold estándar según la evidencia revisada (Improvement, 2016) (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019)***

El uso de los criterios diagnósticos del DSM-5 (Association, American Psychiatric, 2014) o CIE-10 (Organización Panamericana de la Salud, Oficina Sanitaria Panamericana., 1992) se considera punto de buena practica con calidad de la evidencia de baja a moderada pues ayudan no solo para realizar un diagnóstico correcto sino a dirigir con precisión las intervenciones basadas en la evidencia que sobrepasan los potenciales riesgos.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM- 5

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

- A. Cinco o más de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) Estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o placer.
1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas.
 2. Disminución importante del interés o placer por todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi todos los días.
 3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso.
 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
 5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días
 6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
 7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada casi todos los días.
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días.
 9. Pensamientos de muerte recurrentes, ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- C. El efecto no se puede atribuir a efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.
- D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CIE-10

EPISODIO DEPRESIVO

En los episodios típicos, el paciente sufre un decaimiento del ánimo, con reducción de su energía y disminución de su actividad. Se deteriora la capacidad de disfrutar, el interés y la concentración, y es frecuente un cansancio importante, incluso después de la realización de un esfuerzo mínimo. Habitualmente el sueño se halla perturbado, en tanto que disminuye el apetito. Casi siempre decaen la autoestima y la confianza en sí mismo, y a menudo aparecen ideas de culpa o de ser inútil, incluso en las formas leves. El decaimiento varía poco de un día al siguiente, es discordante con las circunstancias y puede acompañarse de los así llamados síntomas “somáticos”, tales como la pérdida de interés y de los sentimientos placenteros, el despertar matinal con varias horas de antelación a la hora matinal, el empeoramiento de la depresión en horas de la mañana, marcado retraso psicomotor, agitación, pérdida de apetito, de peso y de libido.

TRASTORNO DEPRESIVO RECURRENTE

Trastorno caracterizado por episodios repetidos de depresión, como los descritos para el episodio depresivo, sin ninguna historia de otros episodios distintos en los que hubiera habido elevación del ánimo y aumento de la energía

En ambos casos, se recomienda que tanto con el CIE-10 como con el DSM 5, la severidad del cuadro se fundamente en el número de episodios, la intensidad de los síntomas y el grado de deterioro funcional, lo que se corresponde en el CIE-10 con los códigos F320-F325, F329, F330-F3342, F339, F341, F0631-4, F328, F329.

Tanto para el episodio depresivo como para el trastorno depresivo recurrente, el episodio debe tener al menos una duración de dos semanas y cumplir los siguientes criterios.

CRITERIOS ESPECIFICADORES DE SEVERIDAD CIE-10

EPISODIO DEPRESIVO Incluye episodios únicos de:

-**EPISODIO DEPRESIVO LEVE:** Por lo común están presentes dos o tres de los síntomas antes descritos. El paciente está generalmente tenso, pero probablemente será apto para continuar con la mayoría de sus actividades.

-**EPISODIO DEPRESIVO MODERADO:** Por lo común están presentes cuatro o más de los síntomas antes descritos y el paciente probablemente tenga grandes dificultades para continuar sus actividades ordinarias.

-**EPISODIO DEPRESIVO GRAVE SIN SÍNTOMAS PSICÓTICOS:** En el que varios de los síntomas característicos son marcados y angustiantes, especialmente la pérdida de autoestima y las ideas de inutilidad y de culpa. Son frecuentes las ideas y acciones suicidas y usualmente se presenta una cantidad de síntomas “somáticos”.

-**EPISODIO DEPRESIVO GRAVE CON SÍNTOMAS PSICÓTICOS:** Similar al descrito, pero con la aparición de alucinaciones, delirios, retraso psicomotor, o de un estupor tan grave que

imposibilita las actividades sociales corrientes; puede generar riesgos para la vida del paciente, por suicidio o por efecto de la deshidratación o de la inanición. Las alucinaciones y los delirios pueden ser o no congruentes con el ánimo.

- OTROS EPISODIOS DEPRESIVOS: Depresión atípica.

CRITERIOS ESPECIFICADORES DE SEVERIDAD DSM-5

Especificar la gravedad actual: la gravedad se basa en el número de síntomas del criterio, la gravedad de estos síntomas y el grado de discapacidad funcional:

- **Leve:** presencia de pocos síntomas o sólo los necesarios para cumplir los criterios diagnósticos (5 o 6 síntomas), la intensidad de los síntomas causa malestar, pero es manejable y los síntomas producen deterioro leve en el funcionamiento social o laboral.
- **Moderada:** el número de síntomas, la intensidad de los síntomas y/o el deterioro funcional están entre los especificados para leve o grave.
- **Grave:** el número de síntomas supera notablemente los necesarios para hacer el diagnóstico, la intensidad de los síntomas causa gran malestar.

Se ha discutido y planteado que los criterios son similares más no idénticos (características de criterios diferentes), pues ambos requieren la persistencia de los síntomas por al menos 2 semanas con afectación de la funcionalidad lo que, de hecho, enmarca la severidad del cuadro. En lo que respecta al CIE-10, estos criterios se fundamentan en un enfoque dimensional teniendo en cuenta un recuento de los síntomas, el compromiso del rol social y la duración de los síntomas como la alteración funcional. Una desventaja de esta aproximación, radica en que la presentación de los síntomas es equivalente en todas las personas, restándole valor al componente subjetivo al tiempo que no contempla la duración ni el curso de los mismo. Por su parte, los criterios DSM 5 resaltan la importancia del componente subjetivo, realizando un acercamiento más categorial. Es por ello, que estos criterios son la base para la mayor parte de la investigación sobre el tratamiento y las guías propuestas (*National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019*).

Según la literatura revisadas (*National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019*) (Improvement, 2016) la evidencia apoya el uso de ambas herramientas teniendo en cuenta las ventajas y desventajas de cada una, dejando a libertad del clínico la selección. No hay que olvidar que, a la hora de seleccionar el instrumento en cuestión, el profesional asistencial debe tener presente: la naturaleza multidimensional de la depresión; que el instrumento pueda aplicarse sin distorsiones o simplificación excesiva; que sus términos se entiendan fácilmente y que facilite la generación de recomendaciones clínicas. Siendo clave y de mayor importancia la aplicación correcta del instrumento para lo que se sugiere

entrenamiento y educación apropiados para no caer en el error de utilizarlas como lista de chequeo pues es prudente recordar, que el diagnóstico de depresión debe ir más allá del cumplimiento de los criterios diagnósticos previamente descritos, evaluando aspectos fundamentales mediante la historia clínica del paciente la cual debe incluir (Improvement, 2016):

- **De la enfermedad actual:** Determinar la presentación gradual o abrupta, severidad de los síntomas y grado de alteración funcional pues el cuadro puede tener un curso heterogéneo. Esclarecer la presencia de predictores de pobre resultado como grado alto de severidad e ideación suicida desde la valoración inicial, bajo nivel educacional y evaluar estresores psicosociales como perdida significativa, conflictos, dificultades financieras, cambios en la vida, abuso. Considerar duración y severidad de los estresores psicosociales.
Revisión de medicamentos y consumo de sustancias psicoactivas puede proveer una explicación para ciertos síntomas depresivos.

ALGUNOS MEDICAMENTOS O SUSTANCIAS PSICOACTIVAS
Uso de medicamentos como esteroides, interferón alfa, metildopa o terapia hormonal
Abuso de alcohol o hipnóticos
Abstinencia a cocaína, ansiolíticos y anfetaminas.
Adicionalmente pueden aparecer reacciones idiosincráticas a otros medicamentos.

- **De la historia previa:** Determinar número y severidad de episodios previos, respuesta a tratamiento e intentos de suicidio previos. Preguntar por condiciones psiquiátricas concurrentes. (Esto adicionalmente permite entender factores de riesgo y pronóstico). Es importante considerar diagnósticos médicos diferenciales que pueden imitar o causar directamente síntomas de depresión. Una revisión de antecedentes y revisión breve por sistemas usualmente es suficiente para descartar trastornos médicos que causen depresión como demencia, delirium, hipotiroidismo, enfermedad de Parkinson, ECV, entre otras.
Además, es importante tener en cuenta condiciones que pueden impactar en el tratamiento farmacológico como hiperplasia prostática, anormalidades en conducción cardiaca y alteración en función hepática.
- **Examen físico general y enfocado.**

- **Considerar test de laboratorio según:** Revisión por sistemas o hallazgos al examen físico, en pacientes mayores, en primer episodio en mayor de 40 años o cuando la depresión no responde a manejo rutinario.

Adicionalmente se sugiere tener en mente los diagnósticos diferenciales como patologías orgánicas, trastornos ansiosos, trastorno de adaptación, trastorno afectivo bipolar, trastorno de estrés postraumático, entre otros.

LINEAMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO

PREGUNTA 2:	¿Cuáles son las intervenciones psicoterapéuticas más seguras y efectivas, para el tratamiento de población adulta con diagnóstico de depresión?
--------------------	---

El objetivo del tratamiento del trastorno depresivo debe ser lograr remisión o lograr que el paciente este predominantemente libre de síntomas (Kroenke K, 2001). La decisión se debe tomar de manera compartida con el paciente en un proceso basado en la confianza e incorpora los valores, prioridades y objetivos del paciente en cuanto a riesgos y beneficios de las opciones de tratamiento pues esto lleva a mejorar la adherencia y resultado del tratamiento (O'Connor AM, 2007) (Improvement, 2016).

INTERVENCIONES PSICOSOCIALES DE BAJA INTENSIDAD

2. ***La literatura revisada (The American Psychological Association , 2019) (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) recomienda que para personas con síntomas depresivos subumbrales persistentes o depresión de leve a moderada, se debe ofrecer uno o más de las siguientes intervenciones psicosociales de baja intensidad, guiadas por personal capacitado:***
 - ***Autoayuda individual guiada basado en principios de terapia cognitivo comportamental (TCC)***
 - ***Terapia Cognitivo Comportamental computarizada (TCCC)***
 - ***Programa de actividad física grupal estructurada.***

La literatura revisada con calidad de la evidencia de baja a moderada, sugiere que la decisión se debe guiar por la preferencia de los pacientes. Pues hasta el momento no se soporta que algún modelo en particular tenga ventaja específica sobre las otras, a parte del hecho de que TCCC y autoayuda guiada se basan en principios comportamentales cognitivos

y que la actividad física debe darse en formato grupal. Todas las intervenciones requieren de supervisión para ser efectivas y hay recomendaciones específicas en cuanto a su realización (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019).

AUTOAYUDA GUIADA INDIVIDUAL BASADA EN PRINCIPIOS DE TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL (TCC):

Esta intervención incluye activación comportamental y técnica de resolución de problemas. Respecto a eficacia, se incluyeron 9 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), en general las intervenciones realizadas incluían material escrito de soporte, eran administradas por personal entrenado que adicionalmente revisaban el progreso y los resultados durante 6 a 8 sesiones (cara a cara o vía telefónica) durante aproximadamente 9 a 12 semanas; las intervenciones se agruparon según la naturaleza del apoyo ofrecido a los pacientes y se evaluaron las siguientes estrategias: con frecuencia de soporte por terapeuta de 10 a 50 minutos por sesión, frecuentes pero mínima duración del soporte no mas de 2 horas en total, autoayuda/ psicoeducacion guiada grupal, autoayuda con soporte por correo. La evidencia indica que la autoayuda guiada tiene un efecto benéfico en personas con depresión leve y síntomas subumbrales. Un estudio se enfoco especificamente en terapia de resolucion de problemas e indico que esta intervencion tiene un efecto significativo en reduccion de score de depresion (calificado por medico: SMD -0.66, IC 95% -1.21, -0.12, autoreporte: SMD -0.69; IC 05% -1.24, -0.14) cuando se compara con placebo. Solo dos estudios compararon la autoayuda guiada individual con tutorías frecuentes y de larga duración con grupos control (Brown, 1984) (Richards, 2008) respectivamente. Hay evidencia insuficiente para indicar un efecto claro de algún grupo específico, pero algunos estudios sugieren que hay efecto favorable con autoayuda guiada con soporte por terapeuta presencial, aunque el resultado no es significativo y el IC es amplio cuando se compara con lista de espera de control (Score BDI: SMD -0.28; IC 95% -1.08, 0.53) y de manera similar cuando se compara con tratamiento usual (Score BDI: SMD -0.27; IC 95% -0.88, 0.34). Pero también se ha encontrado evidencia clara de 6 estudios (Williams, 2008) que indica que la autoayuda guiada con soporte frecuente pero mínima duración tiene efecto en reducción síntomas depresivos autoreportados cuando se compara con lista de espera (SMD -0.98; IC -1.50, 0.47).

Un análisis de costo simple combinado con evidencia clínica limitada sugiere que intervenciones de autoayuda guiadas pueden ser costo-efectivas comparadas con tratamiento control o usual. Se encontro un estudio de costoefectividad especificamente de la terapia de resolucion de problemas, en el cual se comparo con cuidado usual, los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron con un primer episodio de depresion (33%) o de otros trastornos mentales, el seguimiento duro 26 semanas, se incluyeron costos como cuidado por enfermeria, cuidado primario, psiquiatria, trabajo social y tiempo de

productividad perdido en relación al trabajo. La diferencia de costo promedio fue de 315 euros por paciente ($p < 0.001$), pero la mezcla de población dificulta la interpretación. No se recomienda como intervención separada, sino como parte de las intervenciones de baja intensidad en el tratamiento de depresión (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019).

TERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTAL COMPUTARIZADA (TCCC):

Este tipo de terapia se caracteriza porque se proporciona a través de un programa autónomo de computadora. Respecto a medidas de eficacia, se incluyeron 7 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) con 1676 participantes, los cuales compararon TCCC con grupo control, el cual fue variado: lista de espera, tratamiento usual, psicoeducación online, TCC tradicional, TCC grupal, información y discusión. La intervención de TCCC debía incluir una explicación del modelo de TCC, fomentar tareas entre sesiones, tener un monitoreo activo de los patrones del pensamiento, ser administrado por personal entrenado y quien de igual manera revisara el progreso y los resultados, típicamente las sesiones se llevaron a cabo durante 9 a 12 semanas. Los pacientes incluidos en los estudios tuvieron predominantemente síntomas depresivos en rango de leve a moderado; de los estudios solo la mitad aproximadamente (53%) cumplían criterios mientras que el resto no tenía un diagnóstico formal de depresión por lo que se considera que los resultados se deben interpretar con precaución. Cuando se incluyó grupo control no activo, el resultado final mostró un tamaño de efecto de pequeño a medio (SMD -0.40%; IC 95%, IC -0.58, -0.22) favoreciendo TCCC en pacientes con un rango amplio de severidad de síntomas depresivos. En el seguimiento, la evidencia de la efectividad de TCCC fue más limitada. 2 estudios (Christensen, 2004) (Spek, 2007) compararon TCCC y un control activo y mostraron que, tras 12 meses de seguimiento, TCCC tiene un tamaño de efecto muy pequeño en reducción de score de autoreporte de depresión (SMD -0.02; IC 95% -0.22 y 0.17) y no fue clínicamente importante. Cuando se compara TCCC con controles activos (psicoterapia y TCC grupal) los resultados que se observaron al final, no identificaron diferencias clínicamente importantes.

Por otra parte, se incluyeron 2 estudios económicos (McCrone, 2003) (Kaltenthaler, 2008) que comparaban software Beating the Blues vs cuidado usual en personas con diagnóstico de depresión, depresión mixta con ansiedad y trastornos ansiosos tratados en atención primaria en UK. Las mediciones se basaron en medición de score BDI, días libres de depresión y años ajustados a calidad (QALYs) y costos en relación a contacto con grupo de salud mental, atención primaria, servicios de hospitalización, otros servicios y medicamentos, así como el costo de adquirir el software; los autores concluyen que el software Beating the Blue tiene una alta probabilidad de ser costo-efectivo y es

recomendado como tratamiento para pacientes con depresión pero es importante tener en cuenta las siguientes limitaciones: sensibilidad del análisis pues solo tuvo en cuenta el costo del programa y este es el factor mas incierto, de igual manera el método por el que se estimo QALYs también fue problemático, por otro lado el cumplimiento y tasa de recaída se basaron en supuestos debido a la falta de datos relevantes lo que sugiere precaución al hacer inferencias sobre la relativa efectividad de los paquetes de TCCC. No obstante, la comparación del tamaño del efecto en cada caso indica que TCCC puede ofrecer beneficios similares en personas con depresión cuando se compara con otros tratamientos como lista de espera y tratamiento usual. Se plantea que otros paquetes de TCCC son similares en efectividad como Beating the Blue, pero con menor costo, por lo que pueden tener mejor rendimiento en cuanto a costo-efectividad en comparación al manejo usual. En el estudio de McCrone se realizo analisis economico y se demostro que la probabilidad de que esta intervencion sea costoefectiva es mayor de 80% teniendo en cuenta reduccion de BDI y dias libres de depresión. Mientras que en el estudio de Kaltenthaler se tuvo en cuenta otros costos como soporte clínico y se encontro que de igual manera TCCC fue mas costoefectiva que el tratamiento usual.

PROGRAMA DE ACTIVIDAD FISICA GRUPAL ESTRUCTURADA:

La evidencia sugiere que la actividad física recomendada para la población general es una herramienta útil para tratar los síntomas depresivos (Dunn AL, 2005) (Babyak M, 2000). El ejercicio funciona como monoterapia o como coadyuvante de farmacoterapia en depresión moderada y se considera que puede ser prometedor como terapia adyuvante en la depresión resistente al tratamiento en población femenina y hay un pequeño pero creciente cuerpo de evidencia de que tiene algunos atributos a largo plazo de índole preventiva (Schuch FB, 2011) (Improvement, 2016).

La revisión realizada para las guías NICE (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), identificaron 59 ECA, de los cuales 25 cumplieron criterios de inclusión. El principal criterio de exclusión fue que no fuera ECA o que no incluyera pacientes con depresión. Principalmente comparaban actividad física con no realizar actividad física como control, lista de espera, placebo en forma de pastillas, psicoterapia, farmacoterapia, varias combinaciones de tratamiento; adicionalmente se compararon diferentes clases de actividad física que se dividieron en actividad física aeróbica y no aeróbica como entrenamiento de resistencia. La evidencia revisada mostro una diferencia pequeña entre actividad aeróbica y no aeróbica. Algunos estudios sugieren un tamaño de efecto grande para entrenamiento combinado aeróbico y de resistencia en comparación a si se usan por separado (Cooney GM, 2013), pero en general se considera que hay estudios insuficientes para evaluar tipos específicos de actividad física de manera separada. Hay una gran cantidad de características en los estudios incluidos, algunos mostraron que la actividad física fue

mas efectiva en reducir síntomas subumbrales y leves de depresión que control sin actividad física, aunque el efecto se redujo en el seguimiento. El gran efecto se observo tras 13 a 36 sesiones, pero hubo un beneficio observable con sesiones iguales o menores a 12 (Cooney GM, 2013). En 8 estudios adicionales evaluados que realizaron seguimiento, se observo que los beneficios se pierden si se detiene el ejercicio.

Se realizo comparación entre programas grupales e individuales, la evidencia indica que la actividad física grupal es efectiva en depresión subumbral y leve pues tiene efecto benéfico en reducir score de autoreporte de depresión al final del tratamiento (SMD -0.94, IC 95% -1.29, -0.59). La información se presenta en grupo de datos relativamente grande lo que hace que sea difícil de interpretar, dado que hay un gran número de factores que se deben incluir como variabilidad en la población, de las intervenciones de actividad física y los comparadores, teniendo en cuenta esto, los datos sugieren que la actividad física es mas efectiva en reducir síntomas depresivos que control sin actividad física (SMD -1.26; IC 95% -2.12, 0.41), pero al comparar con antidepresivos parece que no hay diferencia sin embargo el IC es muy amplio para score administrado por clínicos (SMD -0.75; IC 95% -1.79, 0.28), por lo que la evidencia es insuficiente para identificar cualquier efecto diferencial. Es importante tener en cuenta que los pacientes que tomaron antidepresivos fueron más propensos a dejar el tratamiento de manera temprana (RR 1.59; IC 95% 0.89, 2.9). Al comparar actividad física con placebo los estudios fueron escasos, con IC muy amplio y hay evidencia insuficiente para hacer una conclusión clara. Al comparar actividad física con intervenciones psicosociales o psicológicas para depresión sugiere que no hay diferencias importantes, pero es difícil interpretar la información dado el ancho de IC (score de autoreporte SMD -0.23; IC 95% -0.68, 0.21). En general, la evidencia indica que la actividad física grupal es efectiva en el tratamiento de la depresión subumbral y leve; adicionalmente el modo grupal suele ser el preferido para realizar actividad física en aquellos casos en que se pregunto a la población evaluada.

No se encontraron estudios de costo-efectividad de programas de actividad física estructurados para pacientes con depresión subumbral, leve o moderada. La evidencia describe intervenciones realizadas de manera individual y grupal bajo supervisión de una persona capacitada, el programa usualmente se realiza de 2 a 3 veces a la semana por 45 minutos o una hora por un periodo de 10 a 14 semanas. Los estudios no incluyeron costo del entrenador, según cálculos se considera que el costo por persona puede variar de 765 a 2142 euros por grupo de 5 a 6 personas, lo que daría costo por persona de 128 a 428 euros. A partir de esto, es difícil evaluar si esta intervención es costo-efectiva dado que depende del impacto en el uso de recursos posteriores y no solo durante la ejecución de las intervenciones, pero dado el bajo costo de los programas de actividad física grupal, es posible que sea mas costo-efectivo que los programas individuales para pacientes con depresión subumbral y de leve a moderada.

HIGIENE DE SUEÑO:

Adicionalmente la guía NICE (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), como punto de buena practica sugiere que ***a toda persona con depresión se le debe ofrecer recomendaciones sobre higiene del sueño*** que incluya: Establecer tiempo de sueño y tener una hora de despertar regular, evitar comer, tomar o fumar en exceso antes de dormir, crear un ambiente apropiado para dormir.

INTERVENCIONES PSICOLOGICAS DE ALTA INTENSIDAD

3. La literatura revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) (The American Psychological Association , 2019) (Improvement, 2016) recomienda que para personas con síntomas depresivos subumbrales persistentes o depresión leve a moderada que no se beneficia de intervenciones de baja intensidad, ofrecer y discutir las siguientes intervenciones psicológicas de alta intensidad:

- ***Terapia Cognitivo Comportamental (TCC)***
- ***Terapia Interpersonal (IPT)***
- ***Activación Comportamental (evidencia es menos robusta que para TCC o IPT).***
- ***Terapia Comportamental de Pareja para personas que tienen un patrón regular y cuando la relación puede contribuir al desarrollo o mantenimiento de la depresión o cuando incluir a la pareja se considera que tiene un potencial beneficio terapéutico.***

O Un antidepresivo (se abordará mas adelante).

La evidencia revisada (The American Psychological Association , 2019) (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) con calidad moderada, no recomienda una monoterapia especifica dado que los estudios han mostrado efectos similares entre las psicoterapias (TCC, psicoterapia basada en mindfulness (MBCT) y psicoterapia interpersonal (IPT)). Según la literatura revisada (Improvement, 2016) que incluye una recopilación de ECA y metanálisis muestra que varias psicoterapias: IPT, psicodinámica, TCC, activación conductual, terapia de resolución de problemas y terapia cognitiva basada en atención plena (mindfulness) o psicoterapias breves son eficaces para reducir los síntomas depresivos (Cuijpers P, 2014b) (Churchill R, 2013) (van Hees ML, 2013) (Jakobsen JC, 2012a) (McCarney RW, 2012) (Pim Cuijpers T. D., 2011b) (Jakobsen JC H. J., 2011a), sin embargo es importante tener en cuenta que algunos de estudios tuvieron sesgos de selección y potencial error en aleatorización. Algunos ECA y metanálisis analizaron si una psicoterapia especifica es mejor que otra o mejor para una subpoblación según edad, gravedad o comorbilidades. Al mirar estudios grandes, parece que no hay evidencia para recomendar una psicoterapia sobre las otras (Pim Cuijpers E. K., 2014a) (Flückiger C, 2014) (Okumura Y,

2014) (Churchill R, 2013) (van Hees ML, 2013) (Jakobsen JC H. J., 2012a) (McCarney RW, 2012) (Pim Cuijpers G. A., 2011a) (Jakobsen JC H. J., 2011a). Hay resultados mixtos respecto a la eficacia de los diferentes tipos de psicoterapia ante depresión grave. En general los estudios revisados, sugieren que las intervenciones deben ser dadas por personal competente, deben tener una estructura y duración de la intervención determinada, se sugiere que estas intervenciones reciban supervisión de manera regular, se usen medidas de resultado de manera rutinaria y que el paciente participe en el seguimiento y evaluación de su tratamiento (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019).

TERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTAL:

La TCC ha mostrado que puede reducir recaída, ayudando a los pacientes con sus creencias relacionadas con la depresión (*Teasdale, 2001*) (Improvement, 2016). Adicionalmente, al ser una psicoterapia enfocada puede reducir los síntomas significativamente y restaurar el funcionamiento psicosocial y ocupacional en pacientes con depresión mayor (*Leichsenring, 2004*) (Improvement, 2016).

Respecto a eficacia, un total de 68 estudios se identificaron (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), se incluyeron 46 ECA, siendo la mayor evidencia en cuanto a psicoterapia, se excluyeron algunos estudios dado que incluían población sin diagnóstico de depresión, los autores reemplazaron las personas que abandonaron el estudio o más del 50% de los pacientes abandonaron el estudio. Respecto a TCC, la duración del tratamiento típicamente fue de 16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses con 2 sesiones por semana por las primeras 2 a 3 semanas para personas con depresión de moderada a severa.

En los estudios que comparaban TCC versus antidepresivos, hubo 16 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) que reportaron efectividad en comparación con antidepresivos. Los resultados de score para depresión en el postratamiento (BDI: SMD -0.06; IC 95% -0.24 a 0.12, HRSD: SMD 0.05; IC 95% -0.06 a 0.15) no fueron significativamente diferentes y tuvieron IC relativamente estrechos, lo que sugiere una amplia equivalencia entre TCC y antidepresivos. Sin embargo, en el seguimiento a los 12 meses, la evidencia de 3 ensayos (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) indica que TCC tiene un efecto medio significativo (BDI: -0.41, IC 95% -0.76, -0.07; HRSD: SMD -0.50; IC 95% -0.84, -0.15) sobre los antidepresivos. Y hay mayor riesgo de discontinuación (RR 0.75; IC 95% 0.63, 0.91) en el grupo de los antidepresivos. En un seguimiento a 1 año en el ensayo (Sona Dimidjian, 2006) indicó que las personas que tuvieron terapia cognitivo comportamental fueron menos propensas a recaer en el seguimiento que aquellas que recibieron tratamiento con antidepresivos (RR 0.82; IC 95% 0.60, 1.11).

En combinación con antidepresivos versus antidepresivos solos, se incluyeron 9 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019). La combinación de TCC con

antidepresivos mostro tener riesgo bajo de discontinuación comparado con antidepresivos solos (RR 0.81; IC 95% 0.65, 1.01). Hay evidencia de que combinar el tratamiento tiene efecto medio significativo en reducción de score de autoreporte de depresión (SMD -0.38; IC 95% -0.62, -0.14) y reporte clínico (SMD -0.46; IC 95% -0.61, -0.31), en el seguimiento a 12 meses se tienen datos limitados, lo que introduce cierta incertidumbre sobre la efectividad relativa a largo plazo de la combinación de estos tratamientos. En comparación con TCC sola, se incluyeron 6 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) de los cuales no fue posible identificar beneficio de adicionar antidepresivos a TCC (BDI en postratamiento: SMD -0.17, IC 95% -0.44, 0.10). Esto sugiere que, aunque el conjunto de datos sobre TCC y antidepresivos respalda el tratamiento combinado, el beneficio clínico podría derivarse de la TCC sola, adicionalmente se considera que TCC individual es una buena opción para personas que tienen recaída a pesar de medicamento antidepresivo y para personas con historia significativa de depresión y síntomas residuales a pesar del tratamiento.

Hay una pequeña evidencia de 2 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) de efectividad de TCC cuando se compara con placebo mas manejo clínico. Hay un efecto pequeño en reducción de score de depresión en favor de TCC (score de autoreporte de depresión: SMD -0.15, IC 95% -0.51, 0.21 y score de reporte clínico: SMD -0.32, IC 95% -0.68, 0.04) cuando se compara con placebo mas manejo clínico. Pero el resultado no fue significativo y los IC fueron muy amplios por lo que la evidencia no es concluyente.

En comparación con otras terapias diseñadas para depresión, se incluyeron 3 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) que comparaban con activación comportamental sin diferencia clínicamente importante identificada (BDI 0.34; IC 95% -0.26, IC 95% -0.26, 0.95; HRSD -0.03; IC 95% -0.62, 0.57). El seguimiento a un año evaluado en el ensayo (Sona Dimidjian, 2006) indica que las personas que recibieron terapia cognitivo comportamental tuvieron menor probabilidad de recaída después del tratamiento en comparación con los tratados previamente con antidepresivos (RR 0.82; IC 95%, 0.60, 1.11). 4 estudios (Sona Dimidjian, 2006) lo compararon con IPT, nuevamente no hay diferencia clínicamente importante entre estas dos (BDI 0.21, IC 95% -0.01, 0.41; HRSD 0.13; IC 95% -0.06, 0.32) y la evidencia, aunque limitada sugiere que IPT puede ser tan efectiva como TCC en el tratamiento de depresión.

En cuanto a estudios de costo-efectividad se encontró una revisión sistemática de literatura (JAN SCOTT, 2003) que evaluó la costo-efectividad de TCC mas antidepresivos y manejo clínico comparado con antidepresivos y manejo clínico solo. En general, TCC grupal fue significativamente mas costosa que el tratamiento estándar con una diferencia promedio de 779 por persona ($p < 0.01$). Los autores concluyeron que en pacientes con depresión que es resistente a tratamiento estándar, la terapia cognitiva comportamental adyuvante fue mas costosa, pero mas efectiva que tratamiento clínico intensivo solo, no solo para

depresión de intensidad severa sino también para moderada y a partir de esto se sugiere su uso por ser mas costo-efectiva.

TERAPIA INTERPERSONAL:

Respecto a medidas de eficacia, se identificaron 22 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), se excluyeron 8 por causas como que no se reportaban adecuadamente los resultados, no todos los pacientes cumplían con diagnóstico de depresión o no había un grupo control claro. Respecto a la IPT, la duración del tratamiento estuvo en rango de 16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses. 3 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) realizaron la comparación con TCC, 3 lo evaluaron en fase de continuación de tratamiento o tratamiento de mantenimiento y solo uno lo comparo con placebo; en este ultimo estudio se observo que hay un efecto significativo de pequeño a mediano (SMD -0.43; IC 95% -0.79, 0.07 y RR 0.73, IC 95% 0.56, 0.93) para IPT en reducción de depresión clínicamente medida en postratamiento y hay un riesgo aumentado de discontinuación en el grupo de placebo (RR 0.57, IC 95% 0.33, 0.99). 4 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) la compararon con cuidado usual incluyendo medicamentos, la evidencia indica un efecto significativo de IPT en score de autoreporte en el postratamiento (SMD -0.69; IC 95% -1.22, -0.16). Un estudio (Charles F. Reynolds III, Ellen Frank, James M. Perel, & al, 1999) que evaluó combinación de IPT mas antidepressivos en comparación con IPT sola mostro una diferencia significativa en disminución de score de depresión clínicamente medida (RR 2.26; IC 95% 1.03, 4.97). Como manejo tras resolución de síntomas agudos y de tratamiento de mantenimiento, la evidencia (H C Schulberg 1, 1996) muestra un efecto de pequeño a mediano en reducción de score de depresión tras 4 meses de tratamiento cuando se compara con el tratamiento usual. 2 estudios (Frank, 1990) (Reynolds1990) sugieren que combinar IPT y antidepressivos tiene menor riesgo de recaída cuando se compara con IPT mas placebo (RR 0.17, IC 95% 0.01, 3.51).

Hasta el momento en el que se realizo la revisión para guías NICE (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), no había evidencia de estudios de costo-efectividad. Lo anterior limito el realizar recomendaciones de alcance amplio en relación a IPT, pero para muchos pacientes con depresión de leve a moderada, IPT es una buena alternativa a TCC.

ACTIVACION COMPORAMENTAL:

En relación a medidas de eficacia, se encontraron (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) 6 estudios que comparaban la activación comportamental, 2 se excluyeron por falta de datos extraíbles o porque no era claro el número de pacientes incluidos, la duración del tratamiento usualmente estuvo en rango de 16 a 20 sesiones durante 3 a 4 meses. En cuanto a los resultados, no se identificaron diferencias clínicamente importantes entre TCC y activación comportamental (BDI: 0.34; IC 95% -0.26, 0.95; HRSD: -

0.03; IC 95% -0.62, 0.57), aunque de esta evidencia no es posible sacar conclusiones sobre la eficacia relativa de los tratamientos dado el número limitado de estudios. Adicionalmente, 2 metanálisis (Improvement, 2016) que combinaron 50 estudios han demostrado que la activación comportamental produce mejoría de la depresión comparable a otros tratamientos como TCC y en el seguimiento ha mostrado que la mejoría persiste tras su discontinuación (Mazzucchelli T, 2009) (Pim Cuijpers A. v., 2007). La evidencia sugiere que activación comportamental versus placebo no hay diferencias significativas en la reducción de score de depresión (autoreporte BDI: SMD 0.07; IC 95% -0.61, 0.75 y reporte clínico HRSD: SMD 0.06; IC 95% -0.62, 0.73), en este caso el estudio que se utilizó es de tamaño mediano y el IC es amplio lo que dificulta sacar conclusiones firmes. Algunos estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) la han comparado con otras intervenciones como tratamiento de soporte que consiste en una discusión no directiva en la que se anima al paciente a contar sus experiencias, este estudio favorece la activación comportamental (BDI: SMD -0.69; IC 95% -1.52, 0.14), aunque este resultado no es significativo y debe interpretarse con precaución.

En comparación con antidepresivos, existe evidencia limitada (Sona Dimidjian, 2006) que sugiere bajo riesgo de discontinuación en las personas que recibieron antidepresivos al comparar con las que recibieron activación comportamental (RR 0.31; IC 95% 0.12, 0.83). En términos de score de depresión, el resultado fue no significativo, pero tiende a favorecer el grupo de antidepresivos ante diagnóstico de depresión de moderada intensidad (score de autoreporte: SMD 0.15; IC 95% -0.47, 0.78 y reporte clínico de SMD 0.14; IC 95% -0.49, 0.77) y ante depresión de intensidad severa (score de autoreporte SMD 0.24, IC 95% -0.29, 0.76 y score de reporte clínico: SMD -0.04; IC 95% -0.56, 0.49). Parece que hay una pequeña o no diferencia entre activación comportamental y antidepresivos en términos de tasa de recaída al año. Hasta el momento que se realizaron las guías (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) (Improvement, 2016), no había evidencia de costo-efectividad de activación comportamental para personas con depresión. Por lo anterior, aunque no se considera una opción directa al comparar con TCC o IPT, si se debe tener en cuenta como una opción dado la presencia de efectos adversos que se pueden presentar con otras intervenciones como los medicamentos antidepresivos y parece que es una opción que puede ser particularmente útil en pacientes mayores (Pim Cuijpers A. v., 2007), sin dejar de lado que hasta el momento tiene limitada evidencia.

TERAPIA DE PAREJA:

En cuanto a evidencia de eficacia, se incluyeron 6 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) que basaban la psicoterapia en principios comportamentales y un curso de terapia de 15 a 20 sesiones durante 5 a 6 meses, 2 de los cuales demostraron un efecto grande significativo en reducir score de autoreporte de depresión en el

postratamiento (SMD -1.35; IC 95% -1.95, -0.75) cuando se compara con lista de espera. En un estudio de gran tamaño se comparo con TCC individual, no hubo diferencia significativa en riesgo de discontinuación (RR 1.22; IC 95% 0.55, 2.71) o score de depresión postratamiento (BDI: SMD -0.10; IC 95% -0.58, 0.38; HRSD: -0.07, IC 95% -0.69, 0.55), lo que sugiere un efecto muy similar a TCC, aunque hay estudios que sugieren que tras un año el efecto no se mantiene. Dos estudios (Guy Bodenmann, 2008) (Foley, 1989) la compararon con IPT, pero fueron estudios de tamaño pequeño y con un IC amplio, lo que hace que sea difícil hacer una comparación de las dos intervenciones. Solo se encontró un estudio de costo-efectividad que sugiere que puede ser costo-efectivo al comparar con antidepresivos en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor. A partir de lo anterior, no se considera como alternativa directa a TCC o IPT, sino que su enfoque es para pacientes con relaciones establecidas donde la relación juega un rol en el desarrollo, mantenimiento o resolución de la depresión, porque estos problemas fueron típicos en los pacientes que ingresaron a los ensayos revisados para las guías (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) (The American Psychological Association, 2019).

4. Para personas con depresión que declinan a manejo con antidepresivos, TCC, IPT, activación comportamental o terapia comportamental de pareja, considerar:

- **Consejería para personas con síntomas depresivos subumbrales persistentes o depresión de moderada a severa.**
- **Psicoterapia psicodinámica breve para personas con depresión leve a moderada.**

CONSEJERIA:

Al evaluar eficacia, la evidencia revisada incluía 5 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), de los cuales se excluyeron 4 por no cumplir criterios de diagnóstico de depresión o porque hubo preocupación entorno a los métodos de elección de la población del estudio. Un estudio (N Bedi, 2000) comparo la efectividad de la consejería versus antidepresivos y no hubo diferencia significativa (score de autoreporte de depresión al final: SMD 0.04; IC 95% -0.38, 0.47 y score de reporte clínico al final: RR 1.20; IC 95% 0.80, 1.81), aunque hubo algunas diferencias en el score base de los grupos lo que sugiere interpretar la información con precaución y no soporta conclusión de que la consejería y los antidepresivos sean equivalentes. En seguimiento a 12 meses, sugiere que hubo reducción en score de reporte clínico en el grupo de los antidepresivos en comparación con consejería (RR 1.41; IC 95% 1.08, 1.83). Estos resultados deben tratarse con cautela ya que la introducción del elemento de preferencia del paciente dio lugar a diferencias considerables en las medidas iniciales. La comparación de consejería versus TCC incluyo un estudio (Jeanne C Watson, 2003) (RHONDA N. GOLDMAN, 2006), pero se considera que la evidencia es insuficiente por tamaño pequeño de los estudios o IC muy

amplio para sacar una conclusión definitiva sobre la efectividad relativa de estos dos tratamientos (para score BDI postratamiento: SMD 0.04; IC 95% -0.38, 0.47). Dos estudios (RHONDA N. GOLDMAN, 2006) (Greenberg, 1998), compararon dos tipos diferentes de consejería, una centrada en el cliente versus enfoque emocional, en este caso se favorece al enfoque emocional (score BDI: SMD 0.64; IC 95% -0.02, 1.29), el otro comparo la consejería centrada en el cliente versus consejería centrada en el proceso, la evidencia muestra que no hay diferencia significativa en reducción de score de autoreporte de depresión (SMD 0.13; IC 95%, -0.57, 0.82). Estos dos estudios son de pequeño tamaño y los pacientes incluidos tenían rango de depresión de leve a moderada en su mayoría, por ende, los resultados deben interpretarse con precaución. En general la evidencia para la consejería es muy limitada y la interpretación de los resultados es complicada por los diferentes modelos terapéuticos en cada estudio.

Se encontraron 3 estudios (Friedli, 2000) (Miller, 2003) (Simpson, 2003) que evaluaron costo-efectividad al comparar con cuidado usual; con seguimiento promedio de 9 meses, se evaluaron costos directos de hospitalización y otros costos no relacionados al servicio de salud como disminución en productividad y cuidado de los hijos; no se encontró diferencia significativa entre los dos grupos. Los autores concluyeron que no es una intervención costo-efectiva a corto plazo dado los costos indirectos. Cuando se comparo con antidepresivos, no hubo diferencia significativa a los 12 meses en costos totales promedio por persona y mas allá de los 12 meses se determino que la consejería es mas costosa, por lo que en este caso se concluye que es costo-efectiva en pacientes con depresión de leve a moderada en un periodo de 12 meses, pero mas allá de 12 meses los antidepresivos son los mas costo-efectivos. A partir de lo anterior surge un panorama inconsistente respecto a efectividad de esta intervención y dado el aumento de evidencia que soporta otras intervenciones en este caso no se realizo recomendación como primera opción y se debe discutir con la persona la incertidumbre de la efectividad de estas intervenciones en el tratamiento de depresión, sin embargo en el caso que se considere su uso se propone rango de 6 a 10 sesiones durante 8 a 12 semanas pues fueron los esquemas utilizados en la mayoría de los estudios previamente expuestos.

PSICOTERAPIA PSICODINAMICA BREVE:

La evidencia revisada tuvo en cuenta 17 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), se incluyeron 10 estudios que cumplían criterios de inclusión, dentro de la razón de exclusión de los otros 7 se encontraron que no eran ECC, no se reportaron los resultados, se incluyeron pacientes sin diagnóstico de depresión y se reemplazaron a los desertores durante el estudio. Dos estudios (Gallagher-Th, 1994) (Shapiro, 1994) realizaron la comparación con TCC y un estudio la comparo con activación comportamental. La psicoterapia en los estudios incluyo rango de 10 a 30 sesiones. Hubo problemas con datos

no extraíbles y múltiples comparadores limitaron el análisis. Un estudio (Van, 2008) mostro efecto medio significativo (SMD 0.43, IC 95% 0.03, 0.82) favoreciendo los antidepresivos como comparador en reducción de score evaluado clínicamente al final. Por otro lado, el resultado para los estudios (Jouko K Salminen, 2008) no mostraron diferencia significativa entre psicoterapia psicodinámica breve y antidepresivos (SMD 0.03; IC 95% -0.52, 0.58) pero su amplio IC y tamaño del estudio dificulta una visión clara de la comparación. Un estudio (McLean, 1979) mostro mayor riesgo de discontinuación en aquellos tratados con psicoterapia psicodinámica breve en comparación a terapia comportamental (RR 3.02; IC 95% 1.07, 8.50). Otro estudio de seguimiento (Giuseppe Maina, 2008) mostro que al adicionar esta psicoterapia al manejo con antidepresivos se observaba un efecto medio a grande significativo a los 24 meses (SMD 0.52; IC 95% 0.10, 0.95) en reducción de score de depresión evaluado clínicamente cuando se compara con antidepresivos solos. (Kool, 2003) realizo la comparación en pacientes con y sin trastorno de personalidad, el resultado sugiere que *es mas efectiva en pacientes diagnosticados con depresión y trastorno de personalidad que en aquellos sin trastorno de personalidad* (SMD -1.15 IC 95% -1.62, -0.69 y SMD 1.50: IC 95% 0.81, 2.18 respectivamente) pero el tamaño de la muestra sin trastorno de personalidad fue pequeño por lo que se sugiere precaución en la interpretación de los resultados. Se encontró un estudio de costo-efectividad en comparación con manejo usual durante 6 meses, se evaluaron costos directos e indirectos de la atención, pero los hallazgos no fueron estadísticamente significativos (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019).

En resumen, se tiene un conjunto de datos débiles que se caracteriza por hallazgos contradictorios y difíciles de interpretar, usualmente por grupo pequeños de comparación lo que lleva a hallazgos inconsistentes y no se cuenta con evidencia en situaciones específicas como seguimiento a largo plazo y prevención de recaída, por lo que se dejo como una opción cuando el paciente declina ante manejo con TCC, IPT, activación comportamental o terapia de pareja, se sugiere que en caso de que se utilice la duración del tratamiento debe estar usualmente en rango de 16 a 20 sesiones durante 4 a 6 meses pues fueron los esquemas con mejores resultados aunque sigue siendo discutido su papel dado la creciente evidencia respecto a otras intervenciones.

PREGUNTA 3:	¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas más seguras y efectivas, para el tratamiento de población adulta con diagnóstico de depresión?
--------------------	--

5. La evidencia revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) (The American Psychological Association, 2019) (Improvement, 2016) recomienda

no usar antidepresivos de manera rutinaria para síntomas depresivos subumbrales persistentes o depresión leve porque la relación riesgo beneficio es pobre, pero considerar su uso en pacientes con:

- ***Episodio depresivo moderado o severo.***
- ***Historia previa de depresión moderada o severa o***
- ***Presentación inicial de síntomas depresivos subumbrales que se han presentado por un largo periodo de tiempo (típicamente al menos 2 años) o***
- ***Síntomas depresivos subumbrales o depresión leve que persiste tras otras intervenciones.***

Respecto a los medicamentos antidepresivos, la adherencia al tratamiento y lograr los objetivos clínicos es más importante que la selección de un medicamento específico (Association, 2010). El estudio de (Katon W, 1996) encontró que, mejorando la actitud en relación a los antidepresivos, así como la habilidad de los pacientes de disminuir los efectos adversos relacionados a los medicamentos son factores claves en promover una mejor adherencia en el tratamiento de mantenimiento y mayor probabilidad en prevenir recaídas. La evidencia revisada establece que la efectividad general de los medicamentos antidepresivos es generalmente equivalente entre y dentro de la clase de medicamentos (Association, 2010) (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019). Sin embargo, la evidencia demuestra claras diferencias en la respuesta de cada paciente y los efectos secundarios causados por cada clase de antidepresivos y por cada agente de manera individual, por lo que la decisión se debe individualizar en cada caso.

Un metanálisis (Improvement, 2016) de eficacia en tratamiento agudo durante 3 meses encontró que la magnitud del beneficio de los medicamentos antidepresivos aumenta con la gravedad de los síntomas depresivos del paciente. Si los síntomas iniciales son mínimos o se califican como depresión leve o moderada los beneficios pueden no diferir significativamente del placebo. Por lo que estos estudios sugieren que para pacientes con cuadros a corto plazo y menos graves la modificación comportamental y modificaciones del estilo de vida pueden ser suficientes. Mientras que, para los pacientes con síntomas más severos, los autores encontraron que el beneficio de los medicamentos sobre el placebo es sustancial (Fournier JC, 2010). Datos significativos soportan la eficacia de los antidepresivos en prevención de recurrencia de episodio depresivo mayor y aunque es necesario realizar más estudios, los hallazgos indican que los pacientes que tienen mayor riesgo de episodios futuros han tenido múltiples episodios previos o eran pacientes mayores en el momento del episodio inicial (Keller MB, 1998), por lo que estos pacientes son candidatos para tratamiento a largo plazo e inclusive de por vida pues el análisis sugiere que se reducen las tasas de recurrencia hasta en un 70% cuando los pacientes continúan los medicamentos por 3 años después del último episodio (RMA., 2001) (JF., 1993).

6. ***La evidencia revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) recomienda discutir las opciones de tratamiento antidepresivo con la persona con depresión, cubriendo:***
 - ***Elección de antidepresivo, incluyendo cualquier evento adverso y posibles interacciones con medicamentos concomitantes o problemas de salud física.***
 - ***Su percepción de eficacia y tolerabilidad de cualquier antidepresivo que previamente ha tomado.***
7. ***Cuando se prescribe un antidepresivo, normalmente suele ser SIRS en su forma genérica porque son igual de efectivos que otros antidepresivos y tiene una relación de riesgo beneficio favorable. También tener en cuenta:***
 - ***SIRS se han relacionado con riesgo aumentado de sangrado, especialmente en pacientes mayores o en personas que toman otros medicamentos que tienen el potencial de daño de la mucosa gastrointestinal o interfiere con la coagulación. en particular considerar prescribir un medicamento gastroprotector en pacientes mayores que toman AINES o aspirina.***
 - ***Fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina se asocian con alta propensión para interacción con medicamentos en comparación a los otros SIRS.***
 - ***Paroxetina se asocia con alta incidencia de síntomas de discontinuación en comparación con los otros SIRS.***

En general, la evidencia revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) con calidad moderada, muestra que es similar el nivel de efectividad entre los antidepresivos revisados, no hay superioridad importante clínicamente. SIRS y otros antidepresivos como venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina, mirtazapina, bupropion, levomilnacipran, vilazolona y vortioxetina se recomiendan como primera opción debido a su cantidad y calidad de estudios publicados, relativa tolerabilidad a efectos adversos comparado a TCAS e IMAOS y su relativa seguridad (Association, 2010) (Improvement, 2016) (Trivedi MH, 2001). Se sugiere que se prescriban los SIRS porque son tan efectivos como otros antidepresivos, son mejor tolerados y hay menos probabilidad de discontinuación por efectos adversos (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) (Improvement, 2016). La mayoría están fuera de patente y disponible en forma genérica y a la larga se relacionan con menor costo porque disminuye el potencial de efectos adversos relacionados con el uso de recursos médicos. Por lo anterior, en el momento de hacer elección de un antidepresivo se deben tener en cuenta muchos factores como la historia clínica, perfil de efectos adversos, costo del medicamento y elección del paciente. Hasta el momento de las correspondientes revisiones no había estudios fármaco-

económicos respecto a prevención de recaída, terapia de mantenimiento, cambio o continuación de algún tratamiento.

CLASIFICACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS

Tabla tomada y adaptada de (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014) (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014) (David Taylor, 2021) (Stahl, 2014)

CLASIFICACIÓN	CLASE	MEDICAMENTO	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA
ANTIDEPRESIVOS CLÁSICOS	**IMAO Inhibidor reversible de la monoaminoxidasa	Fenelzina Moclobemida	45mg/día dividido en 3 dosis 300mg/día	45-75mg/día 300-600mg/día
	Tricíclicos	Imipramina, Clomipramina, Amitriptilina.	Al menos 75-100mg/día.	75-150mg/día
NUEVA GENERACIÓN	ISRS	Sertralina, Escitalopram, Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina.	50mg/día 10mg/día 20mg/día 20mg/día 50mg/día 20mg/día	50-200mg/día 10-20mg/día 20-40mg/día 20-80mg/día 100-200mg/día 20-50mg/día
	**IRDN	Bupropion	150mg/día dividido en 3 dosis.	225-450mg/día dividido en 3 dosis

	IRSN o Duales	Venlafaxina, Desvenlafaxina, Duloxetina.	75mg/día 50mg/día 60mg/día	75- 225mg/día 50mg/día 60mg/día
	ASIR	Trazodona	150mg/día	150- 600mg/día
	NASSA	Mirtazapina	30mg/día	30- 45mg/día
	**IRNA	Reboxetina	8mg/día	10mg/día
	**Agonista melatoninérgico y antagonismo de receptor serotoninérgico	Agomelatina	25mg/día	25- 50mg/día

ASIR: Antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e inhibición débil de recaptación de 5-HT

IMAO: Inhibidor de la Monoaminoxidasa.

IRNA: Inhibidores selectivos de la recaptación de Noradrenalina.

IRND: Inhibidores Selectivos de la recaptación de Dopamina y Noradrenalina.

IRSN: Inhibidores de recaptación de Noradrenalina y Serotonina.

NASSA: Antagonistas selectivos de serotonina y noradrenalina.

Tricíclicos: Efecto antihistamínico H₁, Anticolinérgico M₁, Serotoninérgicos, Noradrenérgico.

*Las dosis previamente presentadas son sugeridas según recopilación de la evidencia revisada y sirve como guía general, se recomienda individualizar según disponibilidad, efectividad, seguridad, tolerancia y comorbilidades de cada paciente.

**Medicamentos no disponibles hasta el momento en el país, se incluyen en caso de que sean introducidos en próximos años.

SIRS:

La evidencia revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) incluyó 103 estudios de los cuales 48 cumplieron criterios de inclusión de los cuales: 6 estudios fueron de citalopram, 17 de fluoxetina, 12 de fluvoxamina, 8 de paroxetina, 5 de sertralina. La duración de los estudios fue entre 4 y 24 semanas. 3 estudios fueron con pacientes hospitalizados, 31 en manejo ambulatorio, 1 en atención primaria, 13 fueron combinados o no se especificó la fuente de los pacientes. No fue posible determinar la severidad de base

de los síntomas depresivos en 19 estudios, 4 incluyeron pacientes con intensidad moderada de la depresión, 6 intensidad severa y 9 muy severa. En ningún estudio más del 80% tenían más de 65 años.

Respecto a los resultados de eficacia (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), hay evidencia fuerte que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece los SIRS sobre placebo en aumento de probabilidad de que los pacientes logren reducción del 50% en síntomas de depresión de moderada a severa medidos por HRSD (N=3143, RR 0.73, IC 95% 0.69 a 0.78). Hay insuficiente evidencia para determinar si hay diferencia clínicamente importante entre SIRS y placebo en aumento de probabilidad de lograr remisión medido por HRSD (N=468, RR 0.8; IC 95% 0.61 a 1.06). Sin embargo, en estudios con duración de 8 semanas o más, hay evidencia que sugiere que hay diferencia estadísticamente significativa que favorece los SIRS sobre el placebo en reducción de síntomas de depresión medido por HRSD, pero el tamaño del efecto parece no ser clínicamente importante (N=1369, SMD -0.28, IC 95% -0.44 a -0.11). Es importante tener presente los sesgos de publicación que pueden limitar la interpretación de los resultados. Hay evidencia insuficiente en el efecto sobre la remisión porque heterogeneidad en el metanálisis.

Respecto a escitalopram versus placebo, se encontraron 11 estudios, en los cuales se usaban dosis de 10 a 20 mg. El escitalopram fue efectivo al compararse con placebo (N=1821, SMD -0.24, IC 95% -0.35 a -0.13) aunque el tamaño del efecto general fue de tamaño pequeño y la calidad de la evidencia fue moderada (en mayor medida por su heterogeneidad).

Respecto a estudios que revisaban SIRS diferentes a escitalopram en comparación con otros antidepresivos, se incluyeron 107 ensayos y se excluyeron 97 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019). Los incluidos tuvieron una duración del estudio entre 4 y 24 semanas, 24 estudios fueron en pacientes hospitalizados, 51 en pacientes ambulatorios y 6 en atención primaria, en los 26 restantes no se especificó la fuente de los pacientes o fueron mixtos. En 11 estudios más del 80% de los participantes tenían 65 años o más y en 2 estudios hubo pacientes con depresión con síntomas atípicos. Los datos disponibles compararon SIRS (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina) con amineptina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina/dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, mianserina, trazodona, fenelzina, moclobemida, mirtazapina, venlafaxina y reboxetina.

Respecto a eficacia, no hay diferencia clínicamente importante entre SIRS y otros antidepresivos ya sea combinado como grupo o dividido por clase de fármacos: hay evidencia que sugiere que no hay diferencia clínicamente significativa en reducción de síntomas de depresión medidos con HRSD o MADRS entre SIRS y TCAs (N= 4073, SMD 0.05, IC 95% -0.01 a 0.12) ni entre SIRS e IMAOs (N= 469, SMD 0.03, IC 95% -0.15 a 0.22). Hay

evidencia (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) que sugiere que hay diferencia estadísticamente significativa que favorece los antidepresivos de tercera generación sobre SIRS en reducción de síntomas de depresión medidos con HRSD o MADRS, pero el tamaño de la diferencia parece no ser clínicamente importante (N=3665, SMD 0.13, IC 95% 0.06 a 0.19), esto aplica en pacientes hospitalizados, ambulatorios y atención primaria. Escitalopram versus los otros antidepresivos, se encontraron 21 estudios, de los que se concluyó que el escitalopram fue más efectivo, aunque el tamaño del efecto fue pequeño (N=3009, SMD -0.1, IC 95% -0.17 a -0.02). Algunos pacientes que tomaban escitalopram dejaron el tratamiento más temprano por alguna razón o por efectos adversos comparado con aquellos que tomaron otros antidepresivos (N= 5807, RR 0.85, IC 95% 0.74 a 0.98), aunque el número de efectos adversos reportados fue aproximadamente igual. Escitalopram versus otros SIRS, se encontraron 8 estudios, que reportaron que el escitalopram es más efectivo, aunque el tamaño del efecto es pequeño (N=2434, SMD -0.11, IC 95%, -0.19 a -0.03). Comparado con SIRS de manera individual, no hay diferencia clínicamente importante en la eficacia con excepción del citalopram, siendo más efectivo el escitalopram (SMD -0.12, IC 95% -0.24 a 0).

En cuanto a tolerabilidad, hay evidencia que sugiere que hay diferencia estadísticamente significativa que favorece placebo sobre SIRS en reducir la probabilidad de abandonar el tratamiento de manera temprana, pero el tamaño de la diferencia es poco probable que tenga importancia clínica (N=7274, RR=0.94, IC 95% 0.88 a 0.99). Hay evidencia fuerte que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece placebo sobre SIRS en reducción de probabilidad de abandono del tratamiento temprano debido a efectos adversos (N=7460, RR=2.45, IC 95%, 2.08 a 2.89) y hay alguna evidencia que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece placebo sobre SIRS en reducir la probabilidad de que los pacientes reporten efectos adversos (N=2290, RR=1.19, IC 95%, 1.13 a 1.25). Por lo tanto, los SIRS producen más E.A que el placebo, con más pacientes que dejan el paciente de manera temprana por efectos adversos. Esto se observó también en estudios de 8 o más semanas. Por otra parte, hay evidencia que sugiere que hay diferencia estadísticamente significativa que favorece los SIRS sobre otros antidepresivos alternativos en reducción de probabilidad de que los pacientes abandonen el tratamiento tempranamente por alguna razón, pero el tamaño de la diferencia parece no ser clínicamente importante (N= 11442, RR 0.91, IC 95% 0.87 a 0.96). Hay evidencia fuerte que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece los SIRS sobre otros antidepresivos en reducción de probabilidad de que los pacientes dejen el tratamiento tempranamente debido a efectos adversos (N= 10898, RR 0.78, IC 95% 0.71 a 0.85) y hay evidencia que sugiere que diferencia estadísticamente significativa que favorece los SIRS sobre otras alternativas de antidepresivos en reducción de probabilidad de que los pacientes reporten efectos adversos, pero el tamaño de la diferencia parece no tener

importancia clínica (N=5658, RR 0.94, IC 95% 0.91 a 0.97), el escitalopram fue el mas aceptado y tolerado de los SIRS, aparte de la sertralina, aunque la diferencia fue pequeña (N=3639, RR 0.75, IC 95% 0.58 a 0.96). Adicionalmente los SIRS tienen una ventaja en relación a intento de suicidio, por su seguridad en sobredosis (Barbey, 1998) (Goeringer, 2000). Adicionalmente depresión en población sin tratamiento ha demostrado que aumenta el riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular. Respecto a este aspecto, los SIRS parecen reducir ese riesgo, ya que dos estudios han reportado que no hay diferencia en riesgo cardiovascular entre pacientes con depresión tratados con SIRS y pacientes no deprimidos no tratados (Cohen, 2000) (Meier, 2001). (Sauer, 2001) compararon la tasa de infarto de miocardio en pacientes que toman SIRS con aquellos que no toman antidepresivos, los pacientes tratados con SIRS tuvieron tasas mas bajas de MI que aquellos que no tomaron SIRS. Sin embargo, por otro lado, estudios en pacientes deprimidos con y sin enfermedad cardiaca isquémica (IHD) que reciben SIRS han documentado aumento en la activación y agregación plaquetaria, lo que contribuye potencialmente a la formación de trombos (Musselman, 1998), este efecto ocurre con dosis baja, inclusive por debajo de dosis antidepresiva (Pollock, 2000). De igual manera, esta activación plaquetaria puede llevar de alguna manera a aumento en probabilidad de presentar sangrado gastrointestinal serio, particularmente en pacientes muy mayores. A pesar que la FDA, en el 2006 emitió una advertencia sobre el riesgo potencialmente mortal de combinar SIRS con triptanos, la evidencia actual no respalda la limitación del uso de triptanos con SIRS o SNRIS (Improvement, 2016).

ANTIDEPRESIVO	EFECTOS ADVERSOS SEGÚN HALLAZGO EN ESTUDIOS
CITALOPRAM	<p>La seguridad respecto a efectos cardiacos del citalopram se ha estudiado con evaluaciones retrospectivas (Rasmussen, 1999), el único efecto que se ha encontrado es reducción en la frecuencia cardiaca (de aproximadamente 8 latidos por minuto) sin otros hallazgos en el electrocardiograma. La literatura muestra algunos reportes de caso de bradicardia, hipotensión y arritmia como bloqueo de rama izquierda.</p> <p>Sin embargo, una revisión de pacientes de la Administración de Salud de Veteranos a los que se les receto citalopram entre 2004 y 2009 (N=618.450) encontró que la dosis diaria mayor de 40mg al día se asocio con menos riesgo de arritmia ventricular, mortalidad por todas las causas y mortalidad no cardiaca en comparación con dosis baja de citalopram. En general no se observaron mayores riesgos de mortalidad</p>

	cardíaca. Y el efecto fue similar a la cohorte que recibió sertralina durante el mismo periodo de tiempo (Zivin K, 2013).
FLUOXETINA	En un ensayo abierto de 7 semanas en pacientes adultos con enfermedad cardíaca (Steven P. Roosen & and Kristen M. Suthers, 1998) mostro que la fluoxetina no causa mayores cambios cardiovasculares. (Strik, 2000) mostro que la fluoxetina fue segura en 27 pacientes con IM reciente (luego de 3 meses tras el IM) y no hubo cambio en índice cardiovascular en comparación con placebo, sin embargo, en este estudio no se demostró eficacia clínica en comparación con placebo (N= 54, WMD -2.50, IC 95% -5.64 a 0.64). Adicionalmente, es importante destacar que la fluoxetina tiene potencial de interactuar con otros medicamentos usados frecuentemente en enfermedad cardíaca.
FLUVOXAMINA	No se ha encontrado asociación con cambios cardiovasculares o en el electrocardiograma (Hewer, 1995). Parece ser segura en sobredosis (Garnier, 1993). La cardiotoxicidad parece no ser un problema serio pues bradicardia sinusal suele ser asintomática y no requiere tratamiento.
PAROXETINA	Dosis diaria de paroxetina entre 20 y 30 mg fue comparado con nortriptilina en un estudio doble ciego de 41 pacientes con trastorno depresivo mayor e IHD (Steven P. Roosen & and Kristen M. Suthers, 1998), en el que la paroxetina no se relaciono con cambios sostenidos clínicamente importantes en la frecuencia cardíaca, presión arterial o intervalo de conducción mientras que la nortriptilina si los ocasiono.
SERTRALINA	369 pacientes con angina inestable (26%) o infarto del miocardio reciente (74%) fueron aleatorizados para recibir sertralina (dosis variable de 50 a 200mg) o placebo en un estudio doble ciego aleatorizado (Glassman, 2002). Sertralina no tiene efecto significativo en funcion ventricular izquierda comparado con placebo. La incidencia de eventos cardiovasculares severos fue 14.5% con sertralina, numericamente pero no significativamente menor que placebo con 22.4%.

Respecto a evidencia fármaco-económica, (Cipriani, 2009), sugiere que hay una tendencia débil que refleja que los SIRS pueden ser mas costo-efectivos que los TCAS y que el escitalopram es mejor en términos de costos y beneficios comparado con otros antidepresivos. Hacen falta mas estudios que extiendan las comparaciones entre antidepresivos.

TCAS:

Respecto a medidas de eficacia, se incluyeron 108 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) que compararon algunos TCAS con placebo con calidad de evidencia de baja a moderada, de los cuales 66 fueron de imipramina y 30 de amitriptilina. En todas las mediciones de eficacia los TCAS son mas efectivos que el placebo (SMD -0.48, IC 95% -0.59 a -0.37). Los resultados fueron similares para cada medicamento individual, hay una pequeña diferencia entre TCAS comparado con placebo respecto a dejar el tratamiento temprano (RR 0.99, IC 95% 0.92 a 1.06, 37% vs 37.6%), aunque el tamaño del efecto fue menos evidente para medicamentos individuales con menos datos como dosulepina y clomipramina, esto se relaciona a presencia de efectos adversos.

En relación a otros antidepresivos, se incluyeron 94 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), 70 a partir de estudios que comparaban con SIRS, 7 en comparación a mirtazapina, 8 en comparación a fenelzina, 3 de reboxetina y 6 de venlafaxina. Los TCAs que se compararon fueron clomipramina, doxepina, desipramina, imipramina, dosulepina, nortriptilina y lofepramina. De estos estudios 24 se realizaron en pacientes hospitalizados, 48 en pacientes de consulta externa y 3 en atención primaria, en los 19 restantes no hubo claridad de la fuente de los pacientes o fue mixta. En 11 de los estudios, mas del 80% de los pacientes fueron mayores de 65 años y en 2 estudios los pacientes presentaban depresión con características atípicas.

Los estudios específicos (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) de amitriptilina respecto a eficacia, sugieren que no hay diferencia clínicamente significativa entre otros antidepresivos y TCAs en aumento de probabilidad de lograr reducción del 50% de los síntomas medidos por HRSD o MADRS (N=2364, RR 0.91, IC 95% 0.83 a 1.01), aumento de probabilidad de lograr remisión medido por HRSD (N=534, RR 0.98, IC 95% 0.84 a 1.15), reducción de síntomas de depresión al final del tratamiento medido por HRSD o MADRS (N= 6848, SMD 0.2, IC 95% -0.03 a 0.07), esto aplica para pacientes hospitalizados y en pacientes ambulatorios, respecto a atención primaria la evidencia es insuficiente para sacar conclusiones. Respecto a efectividad, hay evidencia que sugiere que hay diferencia estadísticamente significativa que favorece a la amitriptilina sobre los otros antidepresivos en reducción de síntomas de depresión al finalizar el tratamiento medido por HRSD y

MADRS, pero el tamaño de la diferencia parece no ser clínicamente importante (N=2760, SMD 0.09, IC 95% 0.01 a 0.16).

Respecto a aceptabilidad y tolerabilidad, hay evidencia que sugiere que hay diferencia estadísticamente significativa que favorece otros antidepresivos alternativos sobre TCAs respecto a reducir la probabilidad de dejar el tratamiento de manera temprana por alguna razón (N=8967, RR 0.88, IC 95% 0.83 a 0.94), en reducir la probabilidad de que los pacientes reporten efectos adversos (N= 3007, RR 0.91, IC 95% 0.86 a 0.96), hay evidencia fuerte que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece otros antidepresivos alternativos sobre TCAs en reducir la probabilidad de dejar el tratamiento temprano por E.A (N= 8888, RR 0.71, IC 95% 0.65 a 0.78). Pero el tamaño de la diferencia es pequeño por lo que es poco probable que tenga importancia clínica. Cuando los TCAs se examinan individualmente parece ser que dotiepina/dosulepina es el antidepresivo alternativo mas aceptado. Se ha reportado como efectos adversos frecuentes taquicardia sinusal, hipotensión postural y episodios de hipertensión y cambios en el electrocardiograma como alargamiento del QT, intervalo PR y QRS relacionado a alteración de conducción y repolarización auriculoventricular (Roose, 1989). Estos cambios se deben a la amplia acción que tienen los TCAs que permite que puedan considerarse como antiarrítmicos clase I que ante patología estructural pueden actuar como pro arrítmicos y una se desconocen otros posibles mecanismos que se relacionan a efectos adversos que suelen ser asintomáticos en pacientes sanos, pero en aquellos con patología cardiaca puede llevar a una importante morbimortalidad (Glassman A. H., 1993) que puede ser severa en aproximadamente 20% de los pacientes (Roose S. P., 1987). Sobredosis de TCAs o niveles aumentados en plasma como resultado de interacción con otros medicamentos, enfermedad hepática o edad mayor se asocia con hipotensión seria y arritmias que pueden llevar a bloqueo auriculoventricular que en algunos casos puede llegar a ser fatal (muerte por TCAs representa el 20% de muertes por sobredosis) (Shah, 2001). Por otra parte, al ser la nortriptilina un antidepresivo tricíclico secundario ha mostrado menos hipotensión ortostática y puede considerarse una opción en pacientes con enfermedad cardiovascular o edad mayor.

A partir de lo anterior, se puede concluir que la literatura claramente soporta la efectividad de los tricíclicos, pero debido a que se asocian con mayor frecuencia de efectos adversos, los TCAs son menos usados como medicamentos de primera línea. Su uso se debe monitorizar con precaución en pacientes con problemas cardiacos o con potencial de interacción de medicamentos. Se deben monitorizar niveles en sangre y tomar EKG (Improvement, 2016).

Se han hecho estudios de eficacia y tolerabilidad de dosis baja y alta de TCAs tomando como punto de partida los 100mg. Se revisaron 38 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), de los cuales 33 no cumplían los criterios de inclusión debido a

diagnóstico inadecuado de depresión. La duración de los 5 estudios fue entre 4 y 8 semanas. Un estudio fue con pacientes hospitalizados y dos con pacientes ambulatorios, uno en atención primaria y el restante fue con pacientes de fuente mixta. Ningún estudio se enfocó en población mayor o depresión con características atípicas. Los estudios aportaron información sobre comparación de dosis baja y alta de clomipramina, amitriptilina, trimipramina e imipramina y uno comparó clomipramina con placebo. Dosis baja promedio fue 60mg de amitriptilina y dosis alta promedio 161.9mg de amitriptilina. En relación a eficacia, hay evidencia que sugiere que no hay diferencia clínicamente importante entre dosis baja y alta de TCAS en aumento de probabilidad de lograr remisión al final del tratamiento con HRSD (N= 222, RR 0.99, IC 95% 0.84 a 1.16) y la evidencia es insuficiente para determinar si hay diferencia clínicamente importante entre dosis bajas y altas de TCAS en aumento de probabilidad de lograr reducción del 50% de los síntomas de depresión medidos por HRSD, de igual manera ocurre entre dosis baja de TCAS y placebo medido con MADRS o HRSD. Respecto a aceptabilidad y tolerabilidad, hay alguna evidencia que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece dosis baja de TCAS sobre dosis alta de TCAS al medir abandono de tratamiento de manera temprana debido a efectos adversos (N= 151, RR 0.35, IC 95% 0.16 a 0.78).

IMAOS:

Para la revisión de literatura realizada no se encontraron estudios que compararan a los IMAOS como grupo de antidepresivos, solo se encontraron estudios individuales de moclobemida (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019).

En relación a moclobemida, se encontraron 71 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), 26 cumplían los criterios de inclusión. 16 estudios compararon moclobemida con TCAS, 8 con SIRS y 7 con placebo. Los estudios tuvieron una duración de 4 a 7 semanas. 7 estudios se realizaron con pacientes hospitalizados, 7 con pacientes ambulatorios, 2 fueron a partir de atención primaria y en 10 estudios no fue clara la fuente de los pacientes o fue mixta. No se incluyeron pacientes con depresión con características atípicas, los participantes recibieron entre 150 y 600mg de moclobemida, la mayoría recibió 300mg. La mayoría la comparó con amitriptilina, clomipramina, dosulepina, imipramina, nortriptilina, fluoxetina, fluvoxamina y placebo. Respecto a eficacia, hay alguna evidencia que sugiere que hay diferencia clínicamente significativa que favorece la moclobemida sobre placebo en reducción de síntomas de depresión al final del tratamiento medido por HRSD (N= 490, SMD -0.6, IC 95% -1.13 a -0.07) y hay evidencia insuficiente para determinar si hay diferencia clínicamente importante entre moclobemida y placebo en aumento de probabilidad de lograr remisión tras finalizar el tratamiento. En relación a otros antidepresivos, respecto a eficacia, hay evidencia que sugiere que no hay diferencia

clínicamente importante entre moclobemida y otros antidepresivos en reducción de síntomas depresivos tras finalizar el tratamiento medido con HRSD (N=1222, SMD 0, IC 95% -0.12 a 0.11), aumento de probabilidad de lograr la remisión al finalizar el tratamiento medido por HRSD (N=402, RR 1, IC 95% 0.86 a 1.18).

Respecto a aceptabilidad y tolerabilidad, la evidencia (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) es insuficiente para determinar si hay diferencia clínicamente importante entre moclobemida y placebo respecto a reducir la probabilidad de dejar el tratamiento de manera temprana por alguna razón (N=819, RR 0.95, IC 95% 0.74 a 1.22), reducir la probabilidad de dejar el tratamiento por efectos adversos (N=785, RR 1.11, IC 95% 0.6 a 2.04), reducir la probabilidad de reportar efectos adversos (N=615, RR 1.12, IC 95% 0.94 a 1.32). Hay evidencia fuerte que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece la moclobemida sobre otros antidepresivos en reducción de probabilidad de dejar el tratamiento tempranamente por efectos adversos (N= 2292, RR 0.57, IC 95% 0.44 a 0.75). En relación a SIRS, la evidencia es insuficiente para determinar si hay diferencia clínicamente importante entre moclobemida y SIRS en reducción de probabilidad de dejar el tratamiento temprano debido a efectos adversos (N=660, RR 0.96, IC 95% 0.59 a 1.57). En relación a TCAS, hay evidencia fuerte que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece la moclobemida en reducción de probabilidad de dejar el tratamiento de manera temprana debido a efectos adversos (N= 1632, RR 0.46, IC 95% 0.34 a 0.64).

ANTIDEPRESIVOS DE TERCERA GENERACION Y OTROS:

No se encontraron estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) que compararan los antidepresivos de tercera generación como un grupo, solo se encontraron estudios individuales de algunos antidepresivos de tercera generación como se muestra a continuación:

DULOXETINA:

Se encontraron 27 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), se incluyeron 18 estudios y se excluyeron 9. En los estudios se incluyeron pacientes que tomaran dosis de al menos 60mg. Se comparo duloxetina con placebo y con otros antidepresivos como SIRS o venlafaxina.

Duloxetina versus placebo, en los estudios se encontró que el tamaño del efecto es estadísticamente significativo y favorece a la duloxetina (N=2249, WMD -1.9, IC 95% -2.44 a -1.35) y que el tamaño del efecto con duloxetina a dosis de 120mg vs placebo fue mas grande que con menores dosis (WMD= -2.57, -3.77 a -1.37). Pero cabe mencionar que el numero que reporto efectos adversos fue alto en ambos grupos, siendo mayor en aquellos

que recibieron duloxetina mas no se estableció que fuera dependiente de la dosis. En estudios que compararon duloxetina en diferentes dosis, se comparo dosis de 40mg (menor a la recomendada) con 80mg respecto a cambios en el score de depresión al finalizar el tratamiento (WMD 0.58, IC 95% -0.87 a 2.03) y tasa de abandono de tratamiento temprano (RR 0.73, IC 95% 0.57 a 0.95), 30mg con 60 mg respecto a cambios en el score de depresión al finalizar el tratamiento (WMD 0.83, IC 95% -0.43 a 2.09) y tasa de abandono de tratamiento temprano (RR 0.82, IC 95% 0.62 a 1.07); y 80mg con 120mg respecto a cambios en el score de depresión al finalizar el tratamiento (WMD 0.7, IC 95% -0.28 a 1.68) y tasa de abandono de tratamiento temprano (RR 1.15, IC 95% 0.65 a 2.03). No hubo diferencia estadística o clínicamente importante entre las dosis respecto a eficacia o resultados de aceptabilidad y tolerabilidad, lo que sugiere que no hay diferencia entre las dosis, aunque se conto con pocos estudios de calidad baja o muy baja.

En los estudios sobre duloxetina versus otros antidepresivos, se comparo con paroxetina, fluoxetina, escitalopram y venlafaxina. No hubo diferencia entre duloxetina y otros antidepresivos (WMD 0.19, IC 95% -0.44 a 0.81), excepto venlafaxina (WMD 1.06, IC 95% -0.02 a 2.14) la cual fue mas efectiva respecto a cambio de score promedio al final (aunque el tamaño del efecto fue pequeño y no fue estadísticamente significativo). Duloxetina fue menos aceptada por los pacientes, medido por numero de abandonos tempranos (RR 1.27, IC 95% 1.01 a 1.45) y mas pacientes que tomaban duloxetina la dejaron específicamente por efectos adversos (RR 1.54, IC 95% 1.2 a 1.99). Sin embargo, no hubo diferencia entre duloxetina y otros antidepresivos en el numero de abandonos temprano por ausencia de eficacia o en el numero de personas que reportaron efectos adversos (RR 1.09, IC 95% 0.70 a 1.68). La calidad de la evidencia fue moderada, baja o muy baja, sobretodo por la población incluida en los estudios. Un estudio (A Wade, 2007) comparo duloxetina con escitalopram, este mostro una pequeña diferencia a favor del escitalopram respecto a medidas de eficacia (WMD1.34, IC 95% -0.25 a 2.93), que no fue clínicamente importante y el numero de pacientes que dejaron el tratamiento de manera temprana específicamente por efectos adversos favorece al escitalopram (RR 1.89, IC 95% 1.01 a 3.54). A partir de esto parece que la duloxetina no tiene ninguna ventaja sobre los otros antidepresivos, la diferencia en eficacia respecto a placebo es pequeña y parece no haber reducción importante en el dolor asociado a depresión en aquellos estudios que reportaron esta medida (WMD= -0.74, IC 95% -1.13 a -0.34), así mismo parece que no hay ventajas con dosis mayores a 60mg. Sin embargo, la calidad de la evidencia fue baja porque no fue aleatoria la asignación de los pacientes para los estudios, y fue bajo el numero de pacientes en cada estudio y en si mismo de estudios incluidos. Dado que sigue estando en patente su costo es relativamente alto en comparación con otros antidepresivos en forma genérica.

VENLAFAXINA:

Se encontraron 62 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) de los cuales 33 estudios no cumplían los criterios de inclusión, se incluyeron finalmente 29 estudios que aportaban datos sobre eficacia y tolerabilidad. La duración de los estudios fue de 4 a 13 semanas. 3 estudios se realizaron en pacientes hospitalizados, 16 en pacientes ambulatorios y 4 en atención primaria, en los otros 6 no era clara la fuente o fue mixta. En 3 estudios los pacientes fueron de 64 años o más. Los datos disponibles compararon venlafaxina con clomipramina, dotiepinga/dosulepinga, imipramina, trazodona, citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina o mirtazapina. Los estudios reportaron dosis equivalente a 100mg de amitriptilina. 8 estudios usaron liberación extendida (XR), el resto liberación inmediata (IR), la dosis varió de 75 a 375 mg.

En relación a la eficacia, venlafaxina no es más efectiva en tratar la depresión que otros antidepresivos, hay evidencia que sugiere que no hay diferencia clínicamente importante entre venlafaxina y otros antidepresivos respecto a aumento de probabilidad de lograr reducción del 50% de los síntomas depresivos medidos con HRSD (N = 4198, RR 0.92, IC 95% 0.83 a 1.02) o aumento en la probabilidad de lograr remisión medido con HRSD (N= 3849, RR 0.96, IC 95% 0.91 a 1.01). En relación a pacientes hospitalizados, al comparar con SIRS parece que venlafaxina es más efectiva respecto a reducción de depresión al final del tratamiento medido por HRSD o MADRS (N 67, SMD -0.58, IC 95% - 1.07 a -0.09) y aumento en probabilidad de lograr remisión en pacientes hospitalizados medido por HRSD (N=68, RR 0.60, IC 95% 0.39 a 0.92). mientras que en pacientes ambulatorios, hay alguna evidencia que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece la venlafaxina sobre otros antidepresivos en aumento de probabilidad de lograr reducción del 50% de síntomas de depresión medidos con HRSD (N= 2023, RR 0.83, IC 95% 0.74 a .93), pero en comparación con SIRS, la evidencia sugiere que no hay diferencia clínicamente importante en aumento de probabilidad de lograr remisión en pacientes ambulatorios (N= 2199, RR 0.95, IC 95% 0.89 a 1.02). En atención primaria hay evidencia que sugiere que no hay diferencia clínicamente importante en lograr remisión. Hay insuficiente evidencia para determinar diferencias clínicamente importantes según la dosis de venlafaxina.

Respecto a aceptabilidad y tolerabilidad, hay evidencia (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) que sugiere que no hay diferencia clínicamente importante entre venlafaxina y otros antidepresivos en reducción de la probabilidad de dejar el tratamiento temprano por alguna razón (N=4196, RR 0.98, IC 95% 0.88 a 1.08), reducción de probabilidad de que los pacientes reporten efectos adversos (N= 3757, RR 1.01, IC 95% 0.97 a 1.05) y hay alguna evidencia que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece otros antidepresivos sobre la venlafaxina en reducción de probabilidad de pacientes que abandonan el tratamiento temprano por efectos adversos (N= 5063, RR 1.21, IC 95% 1.04 a 1.41), en pacientes ambulatorios se comporta de igual manera y al evaluar este indicador en pacientes intrahospitalarios hubo limitaciones dado la heterogeneidad de

los estudios, mientras que en pacientes en atención primaria parece que no hay diferencia clínicamente importante entre venlafaxina y otros antidepresivos. Hay insuficiente evidencia para determinar si hay diferencias según dosis de venlafaxina. A partir de esta información se puede determinar que no hay diferencia respecto a eficacia en comparación con otros antidepresivos, pero hay evidencia que sugiere que los pacientes que toman venlafaxina son más propensos a dejar el tratamiento de manera temprana debido a efectos adversos. En el uso rutinario no se ha reportado cambios cardíacos clínicos (Feighner, 1995). Sin embargo, se ha reportado incidencia aumentada de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente (MHRA, 2004). Hay evidencia que en altas dosis (mayor de 200mg) se ha reportado hipertensión en una minoría, por lo que en algunos casos se recomienda toma de tensión arterial. Se ha reportado que en sobredosis (más de 900mg) es proconvulsivante comparado con TCAS y SIRS (Whyte, 2003), y tiene índice de toxicidad fatal más alto en sobredosis que los SIRS (Buckley, 2002). En estudios fármaco-económicos previos se sugería que la venlafaxina era más costo-efectiva que SIRS, sin embargo, la evidencia revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) más recientemente muestra que el resultado es inconsistente.

MIRTAZAPINA:

Se encontraron 25 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), se incluyeron 14 estudios y se excluyeron 11 estudios. 9 estudios compararon mirtazapina con TCAS, 5 estudios con SIRS y un estudio con venlafaxina. La duración de los estudios fue de entre 5 a 24 semanas, en 5 estudios la población estaba hospitalizada, en 6 estudios los pacientes fueron ambulatorios, 1 estudio fue de atención primaria y en otros 3 estudios no fue claro el origen de los pacientes o fue mixto. En un estudio (Schatzberg, 2002) todos los pacientes fueron mayores de 65 años. La dosis promedio utilizada fue entre 22 y 76.2mg. Los datos disponibles se basan en comparación de mirtazapina con amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trazodona, citalopram, fluoxetina, paroxetina y venlafaxina.

Respecto a eficacia, los estudios incluidos (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) no encontraron diferencia clínicamente importante entre mirtazapina y otros antidepresivos en cuanto a aumento de probabilidad de lograr reducción del 50% de síntomas de depresión al final del tratamiento medido por HRSD (N=2440, RR 0.92, IC 95% 0.84 a 1.01), esto ocurre de igual manera en pacientes hospitalizados pero en pacientes ambulatorios parece que hay diferencia estadísticamente significativa que favorece a mirtazapina, pero el tamaño del efecto parece no ser clínicamente importante (N= 957, RR 0.86; IC 95% 0.73 a 1) y no hay datos suficientes para determinar eficacia en atención primaria. Adicionalmente, hay evidencia que sugiere que hay diferencia estadísticamente

significativa que favorece la mirtazapina sobre otros antidepresivos en aumento de probabilidad de lograr remisión al final del tratamiento medido por HRSD, pero el tamaño de la diferencia parece no ser clínicamente importante (N= 819, RR 0.91; IC 95% 0.83 a 0.99). Respecto a aceptabilidad y tolerabilidad, mirtazapina parece ser tan aceptable como otros antidepresivos. Hay evidencia que sugiere que no hay diferencia clínicamente importante entre mirtazapina y otros antidepresivos en reducción de probabilidad de dejar el tratamiento por alguna razón (N= 2637, RR 0.88, IC 95% 0.78 a 1). Por otra parte, hay evidencia fuerte que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece mirtazapina sobre otros antidepresivos en reducción de probabilidad de dejar tempranamente el tratamiento por efectos adversos (N= 2637, RR 0.69, IC 95% 0.55 a .87). A partir de lo anterior se establece que no hay diferencia en cuanto a eficacia con otros antidepresivos, pero hay evidencia fuerte que sugiere que mirtazapina se abandona menos de manera temprana por efectos adversos lo que podría ser una ventaja. Hasta el momento en que se realizó la revisión (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), no se habían reportado efectos cardiovasculares significativos (Nutt, 2002) y parece tener un buen perfil de seguridad en sobredosis (Velazquez, 2001).

En estudios de costo-efectividad, la mirtazapina parece ser la opción más costo efectiva tanto en depresión moderada como severa, produciendo el mayor número de QALYs y menor costo entre todos los medicamentos evaluados. Si la mirtazapina no está disponible, la siguiente opción es el escitalopram o sertralina porque la venlafaxina fue inferior que el escitalopram y los otros antidepresivos fueron inferiores a la sertralina. Al comparar sertralina vs escitalopram en pacientes con depresión de moderada a severa se determinó que la sertralina es el segundo antidepresivo más costo efectivo.

Es importante resaltar que estos estudios de costo efectividad tuvieron limitaciones dado que no se incluyeron antidepresivos más antiguos como TCAs o IMAOS, lo que limita la comprensión real a nivel económico y no se incluyeron resultados importantes como efectos adversos, efecto tóxico, síntomas de discontinuación y funcionamiento social. Adicionalmente en ambos estudios de fármaco-economía no se consideró la posibilidad de cambiar a un segundo antidepresivo en aquellos que no continuaban el primer antidepresivo por efectos adversos o por otros factores.

REBOXETINA:

En este caso la evidencia revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) recopila 8 estudios, de los cuales 6 cumplieron criterios de inclusión. 3 estudios compararon reboxetina con placebo, 3 con TCAs y 2 con SIRS. Estos estudios se enfocaron en información de eficacia y tolerabilidad, la duración de los estudios fue entre 4 y 8 semanas.

En 2 estudios los pacientes estaban hospitalizados y en otros 3 no era claro la fuente de los pacientes o fue mixta. En un estudio los participantes fueron mayores de 65 años. Los pacientes recibieron dosis entre 8 y 10 mg. Los estudios compararon reboxetina con desipramina, imipramina, fluoxetina y placebo.

Respecto a eficacia, hay evidencia fuerte que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece la reboxetina sobre el placebo en aumento de probabilidad de lograr reducción del 50% de los síntomas depresivos medidos por HRSD (N= 479, RR 0.61, IC 95% 0.51 a 0.73), hay alguna evidencia que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece reboxetina sobre placebo en aumento de probabilidad de lograr remisión al final del tratamiento (N=254, RR 0.71, IC 95% 0.59 a 0.87). Respecto a aceptabilidad y tolerabilidad, la evidencia es insuficiente para determinar si hay diferencia clínicamente importante entre reboxetina y placebo en cualquier medida de aceptabilidad o tolerabilidad.

Al comparar con otros antidepresivos, hay evidencia que sugiere que no hay diferencia clínicamente importante entre reboxetina y otros antidepresivos respecto a aumento de probabilidad de reducción del 50% de los síntomas depresivos medidos con HRSD (N= 1068, RR 0.87, IC 95% 0.76 a 1.01) o en aumento en probabilidad de lograr remisión al final del tratamiento (N= 895, RR 0.96 IC 95% 0.84 a 1.09). Respecto a aceptabilidad y tolerabilidad, hay evidencia que sugiere que no hay diferencia clínicamente importante entre reboxetina y otros antidepresivos en aumento de probabilidad de que reporten efectos adversos (N= 895, RR 0.98, IC 95% 0.9 a 1.06). Hay evidencia insuficiente respecto a reducción de probabilidad de dejar el tratamiento por alguna razón o por efectos adversos.

Por lo anterior se considera que la reboxetina es superior al placebo y tan efectivo como otros antidepresivos en el tratamiento de depresión. Pero hay evidencia insuficiente respecto a su aceptabilidad y tolerabilidad comparada con placebo u otros antidepresivos.

TRAZODONA:

Se ha considerado que tiene una baja cardiotoxicidad, aunque se han reportado casos de hipotensión postural y rara vez arritmias (Janowsky, 1983).

8. Si la persona no muestra mejoría tras 2 a 4 semanas con antidepresivo de primera línea, evaluar que el antidepresivo se este tomando regularmente y en la dosis prescrita.

Si la respuesta es ausente o mínima tras 3 a 4 semanas con dosis terapéutica de antidepresivo, aumentar el nivel de soporte (inclusive semanalmente) y considerar:

- **Aumento de dosis según lo recomendado con cada medicamento si no hay efectos adversos significativos o**

- ***Cambiar a otro antidepresivo.***
- 9. Si hay algo de mejoría tras 4 semanas, continuar el tratamiento por otras 2 a 4 semanas. Considerar cambiar por otro antidepresivo si:**
 - ***La respuesta aun no es la adecuada***
 - ***Hay efectos adversos.***
 - ***La persona prefiere cambiar el tratamiento.***

La mayoría de estudios (Nierenberg, 1995) (Nierenberg A. A., 2000) (Szegegi, 2009) han encontrado mejoría temprana en las 2 primeras semanas (20% o mas) como buen predictor de respuesta al final del estudio y esto es consistente con la practica clínica. Se examinaron estudios (Szegegi, 2009) (Stassen, 1993) (Szegegi A. M., 2003) (Nierenberg A. A., 1995) (Nierenberg A. A., 2000) que evaluaban antidepresivos en relación a respuesta y remisión, con variación en los estudios según el método utilizado, se observo que en seguimiento de 8 semanas establecido como como situación clínica realista, menos de 20% mejoraron en score HAMD que indicaba pacientes con respuesta ausente o apenas detectable cuando se evaluaron a las 2 semanas, estos pacientes tenían alrededor de 40% de probabilidad de lograr respuesta a las 8 semanas, que se redujo a 20% si no habían mejorado a las 4 semanas. La tasa de mejoría a las 6 a 8 semanas de tratamiento es mas lenta y solo una proporción de no respondedores van a tener respuesta adecuada tras 6 a 18 semanas.

En algunos estudios se evidencio que alta frecuencia de valoraciones entre semana 2 y 6 se asocia con mejor resultado, esto lleva a la recomendación de que, si no hay mejoría tras 2 a 4 semanas, se debe realizar seguimiento semanal de los pacientes y considerar la posibilidad de cambiar el tratamiento a las 3 a 4 semanas. Los pacientes que están mejorando deben tener monitoreo de su mejoría y si la respuesta ha sido insuficiente a las 6 semanas se debe considerar cambiar el tratamiento (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019).

Cuando se revisa el manejo farmacológico para una persona con depresión en quien los síntomas no han respondido adecuadamente a la intervención farmacológica inicial:

- ***Evaluar la adherencia y efectos adversos del tratamiento inicial.***
- ***Aumentar la frecuencia de las consultas usando un monitoreo con medidas validadas.***
- ***Aumentar la dosis de antidepresivo***
- ***Tener en cuenta que el uso de un antidepresivo mas que la combinación de medicamento o potenciación usualmente se asocia con menos efectos adversos.***
- ***Considerar reintroducir tratamientos farmacológicos previos que han tenido adherencia inadecuada e incluir aumento de dosis.***
- ***Considerar cambio a un antidepresivo alternativo.***

- **Considerar combinar antidepresivo con TCC.**

AUMENTO DE DOSIS:

Se encontraron 9 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) que compararon medicamentos en diferentes dosis tras ausencia de respuesta a la dosis inicial, los cuales presentaron algunas limitaciones como el no tener grupo control, no incluir dosis inicial utilizada o no aleatorizar la distribución de los pacientes. A partir de lo anterior se considera que hay una evidencia pequeña de que aumento de la dosis lleva a una mejoría en el resultado comparado con continuar la dosis actual (N= 443, SMD -0.11, IC 95% -0.29 a 0.08), aunque esto no es clínicamente importante. Hasta que se disponga de mas datos, es razonable considerar que aumentar la dosis del antidepresivo según los rangos recomendados, especialmente en aquellos que han tenido una respuesta parcial y en quienes los efectos adversos no son problemáticos.

Una revisión sistemática y metanálisis (Improvement, 2016) encontraron que altas dosis de SIRS se asociaron con una mayor probabilidad de respuesta, pero también con mayor riesgo de efectos adversos. La tasa general de abandono se redujo, posiblemente debido a mayor eficacia, por lo anterior los autores recomendaron que en pacientes que no responden a dosis bajas y no han presentado efectos adversos significativos se debe aumentar la dosis (Jakubovski E, 2016). También esta bien establecido que el aumento de dosis de TCAS e IMAOS puede mejorar la respuesta. Específicamente un estudio controlado mostro que aumentar dosis de fluoxetina (de 20 a 40 o 60mg) en pacientes que han tenido una respuesta parcial fue mas efectivo que adicionar desipramina (25-50mg día) o carbonato de litio (300-600mg) (Improvement, 2016). En no respondedores, aumentar la dosis de fluoxetina fue tan eficaz como adicionar litio y ambas intervenciones fueron mas eficaces que adicionar desipramina (Fava M, 1994) (Perry PJ, 1994).

COMBINACIÓN DE UN ANTIDEPRESIVO CON OTRO ANTIDEPRESIVO:

Se basa en el supuesto de que combinar antidepresivos con diferente modo de acción como medicamentos serotoninérgicos y noradrenérgicos puede resultar en una acción dual, mientras que la combinación de medicamentos serotoninérgicos con diferentes modos de acción puede aumentar la neurotransmisión serotoninérgica. En la practica clínica este efecto aditivo para la mayoría de los antidepresivos no se ha comprobado y puede haber riesgo de aumento de la toxicidad. Aunque en el estudio de (Nelson JC M. C., 1991) se documento que la combinación de SIRS y TCAS son mas rápidamente efectivos y logran con mayor probabilidad la remisión, medicamentos como fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina pueden aumentar los niveles de TCAS de manera sustancial hasta 3 a 4 veces e impredecible, aumentando así el riesgo de efectos adversos (Taylor, 1995). Los estudios muestran que la combinación de medicamentos tiende a reducir los síntomas depresivos

mas que si se continua con el manejo antidepresivo único en dosis estándar, pero los datos no son fuertes y los pacientes que tomaron medicamentos combinados reportaron más efectos adversos que aquellos que tomaron solo un antidepresivo, aunque no se cuenta con evidencia sobre el numero de pacientes que dejaron el tratamiento tempranamente por estos efectos adversos. La mayoría de estudios usaron mianserin como segunda opción por lo que los datos están ponderados hacia este medicamento y no se cuenta con estudios que incluyan combinación de otros grupos antidepresivos como TCA e IMAO o venlafaxina, mirtazapina y reboxetina.

Rara vez la combinación de TCAS e IMAOS se usa y se debe realizar con extrema precaución y hasta el momento no se han encontrado estudios que midan respuesta a IMAOS en no respondedores a SIRS (McGrath, 1993).

En relación a combinación de SIRS con bupropion o bupropion: terapia de potenciación de citalopram con bupropion o bupropion tras no remisión en un ensayo que comparaba con citalopram solo como terapia inicial, produjo tasa de remisión de 29.7% y 30.1% respectivamente en estudio STAR*D, lo que no fue estadísticamente significativo pero el bupropion fue mejor tolerado (Trivedi, 2006). Otros estudios muestran potencial beneficio del bupropion dado su efecto noradrenérgico pero son estudios abiertos y de un tamaño pequeño. Al hablar de combinación de SIRS con mirtazapina: Se encontraron 3 estudios controlados que sugieren que hay un efecto mas rápido en cuanto a respuesta al tratamiento (Dam J, 1998) (Maes M, 1999) (Cappiello A, 1995).

Combinar antidepresivos con psicoterapia: Respecto a adicionar o cambiar la modalidad de tratamiento, el cambio de manejo farmacológico antidepresivo por psicoterapia o viceversa parece ser útil para quienes no responden al tratamiento inicial (Schatzberg AF, 2005). Se recomienda adicionar psicoterapia de tipo cognitiva que ha mostrado similar tasa de mejoría que adicionar bupropion o bupropion, aunque con los medicamentos la respuesta suele ser mas rápida (Thase ME, 2007).

CAMBIO A OTRO ANTIDEPRESIVO:

10. Cuando se cambia a otro antidepresivo tener en cuenta que la evidencia es débil para establecer ventaja relativa de cambio dentro y entre clases de antidepresivos.

Considerar cambiar:

- ***Inicialmente a un SIRS diferente o a un antidepresivo de nueva generación mejor tolerado.***
- ***Posteriormente a un antidepresivo de diferente clase farmacológica que sea menos tolerado como venlafaxina, TCA o IMAOS.***

- ***Cuando se cambia a otro antidepresivo que normalmente se puede lograr en una semana cuando son de vida media corta, considere el potencial de interacciones para determinar la elección del nuevo antidepresivo y la naturaleza y duración de la transición. Tener especial precaución cuando se cambia:***
- ***De fluoxetina a otro antidepresivo porque la fluoxetina tiene una vida media larga de aproximadamente una semana.***
- ***De fluoxetina o paroxetina a TCAS, porque ambos inhiben el metabolismo de TCAS, se requiere inicio de dosis baja de TCAS, particularmente cuando el cambio es de fluoxetina por este.***
- ***A un nuevo antidepresivo serotoninérgico o IMAO, por el riesgo de síndrome serotoninérgico.***
- ***De un IMAO irreversible: 2 semanas de lavado se requiere. (No prescribir otro antidepresivo por este periodo).***

En general la evidencia sobre cambio de antidepresivo ante no respuesta a manejo inicial es fuerte, pero los datos sobre cambio entre clases de antidepresivos no, por lo que la elección debe guiarse por el perfil de efectos adversos y posibles interacciones. Se considera que es una intervención que probablemente vale la pena, los estudios comparativos de eficacia primaria sugieren que la venlafaxina y escitalopram pueden ofrecer beneficios marginales sobre otros antidepresivos. También vale la pena el uso de litio, un segundo antidepresivo o antipsicótico, pero el tamaño del efecto es clínicamente modesto y es importante tener en cuenta que la carga de efectos adversos aumenta.

Es importante tener presente que, según algunos estudios, el fracaso de un fármaco antidepresivo, no descarta el posible beneficio de otros fármacos de la misma familia, esto es particularmente cierto para los SIRS (Bull SA, 2002) (Thase ME B. S., 1997) (Brown WA, 1995J). No hay evidencia de costo- efectividad de ninguna de las intervenciones propuestas. La ausencia de buenos datos objetivos para demostrar claramente la eficacia superior de una estrategia sobre otra probablemente se refleje en la ausencia de una única recomendación.

De la evidencia revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), 6 estudios cumplieron los criterios de inclusión, los cuales compararon varias estrategias incluyendo continuar el antidepresivo versus cambio, cambio por otro antidepresivo único y comparación entre cambio por un antidepresivo versus combinación de medicamentos. Los datos disponibles compararon continuar nortriptilina versus cambiar por fluoxetina, continuar fluoxetina versus cambiar por mianserin y continuar venlafaxina versus cambio por fluoxetina. No hay evidencia de que alguna estrategia sea mas efectiva, tolerada o aceptada que las otras.

En relación a cambios de tratamiento antidepresivo (comparación de estrategias), la información disponible comparo cambio por venlafaxina versus cambio por un SIRS (citalopram o paroxetina) y cambio de fluoxetina mas olanzapina versus cambio a fluoxetina. No hubo diferencia entre las estrategias de cambio para los que hubo datos disponibles, además del numero de personas que abandonaron el tratamiento antes de tiempo por efectos adversos favorecieron la fluoxetina sobre la fluoxetina mas olanzapina (N= 591, RR 2.41, IC 95% 1.07 a 5.43). En la comparación de venlafaxina versus un SIRS, no hubo ventaja significativa para la venlafaxina (N= 526, WMD -0.5, IC 95% -2.09 a 1.09) (Alan J Lenox-Smith, 2008) (M F Poirier, 1999) como se habia propuesto en estudios previos. Hubo estudios open label como (Bradley N Gaynes, 2008) (Rush, 2003) que no se incluyeron, a partir de los cuales se plantea que venlafaxina y escitalopram tienen una pequeña superioridad sobre los otros antidepresivos, aunque la ventaja en términos clínicos es muy pequeña pero la evidencia no es lo suficientemente robusta para generar una recomendación.

COMBINAR Y POTENCIACIÓN DE MEDICAMENTOS:

11. La literatura revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) (Improvement, 2016) (The American Psychological Association , 2019) recomienda que cuando no hay respuesta a 3 antidepresivos se debe considerar diagnóstico de depresión resistente al tratamiento y se debe usar combinación de medicamentos (debe realizarse por psiquiatra):

- **Seleccionar medicamentos que se sabe que son seguros cuando se usan juntos.**
- **Tener en cuenta el riesgo aumentado de E.A**
- **Discutir la decisión con el paciente.**
- **Considerar obtener una segunda opinión cuando se usan combinaciones inusuales en los que la evidencia de eficacia es limitada o la relación riesgo beneficio no es clara.**
 - **Considerar:**
- **Litio o**
- **Antipsicóticos como aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona o**
- **Otro antidepresivo como mirtazapina.**

POTENCIACION CON LITIO:

Cuando se prescribe litio:

- **Monitorizar la función renal y tiroidea antes del tratamiento y cada 6 meses durante el tratamiento.**

- **Considerar monitorizar con EKG en personas con depresión con alto riesgo cardiovascular.**
- **Monitorizar niveles de litio en sangre una semana después del inicio y con cada cambio de dosis hasta que se estabilice y cada 3 meses.**

Se incluyeron 10 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), con calidad de evidencia de baja a moderada, los cuales sugieren que hay alguna evidencia de que potenciación con litio fue efectivo en reducción de síntomas de depresión en comparación con adición de placebo a un antidepresivo, aunque este resultado no se encontró en todos los estudios al final del tratamiento. Adicionar litio a pacientes que toman antidepresivos parece ser menos aceptado, mas del 30% dejan el tratamiento tempranamente versus 17.4% que toman placebo. Hay evidencia insuficiente para determinar si esto se debe a efectos adversos. Por otra parte, el litio tiene un numero de efectos cardiacos que pueden ser importantes en pacientes con enfermedad cardiovascular, pacientes mayores y en pacientes con altos niveles de litio, hipopotasemia y cuando se usa con otros medicamentos como diuréticos, hidroxicina y TCAS (Chong, 2001). Efecto común y usualmente subclínico es el síndrome del seno enfermo, bloqueo cardiaco de primer grado, ectopias ventriculares, ondas T planas y aumento de dispersión de QT (Reilly, 2000). Pero resultado clínico adverso es raro. Se considera toma de EKG periódico en población en riesgo o síntomas cardiacos.

POTENCIACION CON ANTIPSICOTICOS:

Cuando se prescribe un antipsicótico, monitorizar el peso, niveles de glucosa y lípidos y efectos adversos (como efectos extrapiramidales y relacionados a prolactina en el caso de risperidona).

Se han publicado algunos estudios con calidad de la evidencia moderada, que soportan el uso de antipsicóticos como agentes de potenciación en depresión resistente al tratamiento (Improvement, 2016), para esta revisión se encontraron (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) 5 estudios que cumplían criterios de inclusión. Hay datos de tratamiento de potenciación con aripiprazol, olanzapina (en combinación con fluoxetina), risperidona y quetiapina (Zhornitsky S, 2011). Hubo efecto importante clínico moderado en los síntomas depresivos que favorecen la potenciación con antipsicóticos, que se reflejo en efecto en remisión y respuesta, aunque de tamaño pequeño. Los resultados para cada antipsicótico son similares, pero no estadísticamente significativos debido al pequeño numero de estudios para cada antipsicótico. No hay estudios cabeza a cabeza y quienes tomaron antipsicóticos fueron mas propensos a dejar el tratamiento de manera temprana

por alguna razón, esto fue mas marcado con quetiapina en comparación al placebo (Maneeton N, 2012), de igual manera los pacientes que la recibieron fueron mas propensos a reportar efectos adversos, por lo que la dosis debe individualizarse y evaluar su seguridad y eficacia constantemente. Por otra parte, hay estudios en los que no se ha encontrado diferencia significativa en eficacia en los medicamentos revisados y una vez mas se reporta una mayor tasa de discontinuación por efectos adversos en comparación con placebo (Nelson JC, 2009).

En dos estudios, pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor en quienes se registro respuesta incompleta a antidepresivos se asignaron aleatoriamente a dosis de aripiprazol (2 a 20mg día) o placebo y se encontró que hubo mejoría de los síntomas depresivos en las primeras 2 semanas de su uso pero también experimentaron mayores tasas de acatisia y fatiga comparado con aquellos asignados a placebo (Marcus RN, 2008) (Berman RM, 2007). A partir de lo anterior, se puede establecer que no es menospreciable el perfil de efectos adversos de este grupo farmacológico, lo que puede intervenir con la adherencia al tratamiento y afectar los resultados a largo plazo.

12. Para personas con depresión con síntomas psicóticos, considerar en el tratamiento el uso adicional de medicamentos antipsicóticos (aunque la dosis y duración del tratamiento optima no se conoce).

Se encontraron (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) 20 estudios, 6 de los cuales cumplían criterios de inclusión y 14 que se excluyeron porque muchos de los pacientes incluidos fueron diagnosticados con trastorno afectivo bipolar, se considera evidencia de calidad baja. 4 estudios se enfocaron en la terapia de potenciación de antidepresivos con antipsicóticos y 2 compararon un antidepresivo con otro, las combinaciones posibles evaluadas fueron: amitriptilina mas perfenazina vs amoxapina, nortriptilina mas perfenazina vs nortriptilina mas placebo, amitriptilina mas perfenazina vs amitriptilina, desipramina mas haloperidol vs desipramina mas placebo, fluvoxamina mas haloperidol vs fluvoxamina mas placebo, paroxetina vs sertralina y fluvoxamina vs venlafaxina. Se evaluó eficacia y tolerabilidad, con duración de los estudios entre 4 días y 16 semanas. Todos los estudios se hicieron en pacientes hospitalizados con diagnóstico de depresión con síntomas psicóticos y en un estudio los pacientes tuvieron 50 años o más.

Respecto a la eficacia, hay alguna evidencia que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece la sertralina sobre la paroxetina en aumento de la probabilidad de lograr remisión medido con HRSD en pacientes con depresión con síntomas psicóticos (N= 32, RR 2.83, IC 95% 1.28 a 6.25). Hay insuficiente evidencia de medición de eficacia que determine si hay diferencia clínicamente importante entre un TCAS mas un antipsicótico y amoxepina o un TCAs en pacientes con depresión con síntomas psicóticos.

Respecto a aceptabilidad y tolerabilidad, hay insuficiente evidencia para determinar si hay diferencia clínicamente importante en aceptabilidad del tratamiento entre potenciación con perfenazina de un TCAs un TCAS en monoterapia o de paroxetina y sertralina.

Por lo anterior se considera que no hay buena evidencia de tratamiento farmacológico de depresión con síntomas psicóticos que se relaciona a que existen problemas prácticos para reclutar numero suficiente de pacientes con depresión psicótica, por lo que se puede considerar evidencia de nivel bajo.

13. Las siguientes estrategias no se deben usar de rutina:

- ***Potenciación de antidepresivos con benzodiazepinas por mas de 2-4 semanas por riesgo de dependencia.***
- ***Potenciación de antidepresivos con buspirona, carbamazepina, lamotrigina o valproato porque hay insuficiente evidencia para su uso.***
- ***Potenciación de antidepresivos con hormona tiroidea porque hay evidencia inconsistente de su efectividad.***
- ***Potenciación con estimulantes.***

POTENCIACION CON BENZODIAZEPINAS:

Usualmente el uso de antidepresivos y benzodiazepinas es una practica común en la clínica dado que la depresión y ansiedad comúnmente coexisten, que el insomnio es un síntoma común de depresión y que usualmente el efecto antidepresivo se empieza a ver tras 2 a 4 semanas mientras que las benzodiazepina tienen un efecto inmediato, pero es importante tener presente que para evitar los problemas de tolerancia y dependencia se debe usar por no mas de 4 semanas (Psychiatrists, 1997) (Britain, 2009). Se incluyo una revisión con calidad de evidencia de muy baja a baja de 9 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), de los cuales 5 estudios cumplieron criterios de inclusión, la duración de estos estudios fue de 3 a 12 semanas, un estudio se realizo en pacientes hospitalizados, 3 estudios fueron en pacientes ambulatorios y el estudio restante se baso en población mixta. Ninguno tuvo enfoque en atención primaria o población mayor. Todos los estudios compararon antidepresivos mas benzodiazepinas versus antidepresivos mas placebo, se incluyeron las siguientes combinaciones: nortriptilina mas flunitrazepam o lorazepam, fluoxetina mas clonazepam, imipramina mas diazepam, amitriptilina mas clordiazepoxido. Dosis de TCAS fue entre 122.5 y 200mg y de fluoxetina entre 20 y 40mg. Se considera que hay insuficiente evidencia para determinar si hay diferencia clínicamente importante entre antidepresivos mas benzodiazepina y antidepresivos mas placebo en cualquier medida de eficacia y tolerabilidad.

POTENCIACION CON BUSPIRONA:

La evidencia revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) considera que no hay ECA doble ciego que aporten información sobre eficacia de buspirona como terapia de potenciación. Se baso en el estudio STAR*D (Rush, 2003) en el que se utilizo como potenciación de citalopram sin diferencia significativa en eficacia tras la adición de bupropion en términos de respuesta al tratamiento, pero hubo una gran reducción en score de autoreporte de depresión. Respecto a aceptabilidad del tratamiento, la evidencia es insuficiente para determinar si hay diferencia clínicamente importante entre potenciación con buspirona y uso de SIRS en monoterapia en medidas de tolerabilidad. En el estudio STAR*D hubo mayor abandono con buspirona que con bupropion por efectos adversos.

POTENCIACION CON ANTICONVULSIVANTES:

CARBAMAZEPINA:

En este caso la evidencia revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) considera que no hubo suficientes ECAs que cumplieran criterios por lo que se incluyeron algunos estudios abiertos (Dietrich, 1998) y un ECA (Zhang, 2008) en depresión mayor y algunos estudios abiertos (Cullen, 1991) (Ketter, 1995) en depresión resistente al tratamiento que muestra algún beneficio, sin embargo en el estudio de Cullen hubo un alto porcentaje de pacientes mayores que tuvieron que suspender la carbamazepina debido a los efectos adversos. En general se documento un amplio rango de efectos adversos, contraindicaciones e interacciones con otros medicamentos y en el contexto de depresión se sabe que la coadministración reduce los niveles de TCAS en mas del 50% (Dietrich, 1998) y los SIRS pueden interferir con su metabolismo, lo que lleva a intoxicación. Esta ausencia de estudios con datos controlados y alta probabilidad de efectos adversos e interacción con otros medicamentos hace que no se recomiende rutinariamente en aquellos casos de depresión con pobre respuesta.

VALPROATO:

En la literatura revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) no hay ECA de valproato en depresión unipolar. Un estudio abierto con 33 pacientes con diagnóstico de depresión mayor durante 8 semanas recibió monoterapia con valproato (Davis, 1996) y mostro que aproximadamente el 50% logro remisión; sin embargo, se asocia con un número de efectos adversos como aumento significativo de peso y aumento de los niveles sanguíneos de otros medicamentos como TCAS, quetiapina y warfarina. La fluoxetina puede elevar los niveles de valproato y es importante no olvidar que el valproato es un teratógeno humano mayor. Hay ausencia de datos controlados y una alta probabilidad de efectos adversos o interacciones clínicas importantes por lo que no se recomienda de manejo de rutina de depresión que no responde adecuadamente a otros tratamientos.

LAMOTRIGINA:

En la evidencia revisada (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) se incluyeron algunos estudios que han mostrado eficacia en depresión bipolar (Geddes, 2009). Sin embargo, en un estudio de 437 pacientes con trastorno depresivo mayor aleatoriamente asignados a lamotrigina, desipramina o placebo, demostró que no hay diferencia entre los grupos (Hurley, 2002). En otro ECA (Normann, 2002) con 40 pacientes que compararon lamotrigina con placebo por 9 semanas, se evidenció que no hay beneficio de lamotrigina sobre placebo en score HRSD al finalizar el tratamiento y hubo alta frecuencia de efectos adversos y abandono en ambos grupos. Dado la información anterior en ausencia de datos positivos, no se recomienda la lamotrigina para su uso en depresión unipolar y se considera que se requiere más ensayos en depresión resistente al tratamiento.

No hay estudios con otros anticonvulsivantes como **gabapentina o topiramato**.

POTENCIACION CON HORMONA TIROIDEA:

Se basa en la observación de que la prevalencia de depresión está aumentada en hipotiroidismo (Loosen, 1987) y el hipotiroidismo subclínico es más prevalente en pacientes que están clínicamente deprimidos (Maes, 1993). Todos los estudios se hicieron con TCAS y T3 se ha utilizado como tratamiento adicional a estos antidepresivos, la tasa de respuesta varía según el estudio y no hay estudios con SIRS y otros antidepresivos a parte de STAR*D (Rush, 2003) con diseño open label. Los estudios se han enfocado en observar si hay aumento en la velocidad y magnitud de respuesta, se ha estudiado uso de T3 en dosis de 25 mcg al día para acelerar la respuesta a los TCAS y se ha encontrado que este efecto puede ser más fuerte en las mujeres (Altshuler, 2001), se desconoce la duración óptima del tratamiento, aunque se considera que puede retirarse de manera segura una vez haya logrado respuesta, no hay estudios con SIRS u otros antidepresivos. Respecto a aumento de magnitud de respuesta. Los ECAs que cumplieron criterios de inclusión encontraron que T3 y litio pueden ser igual de efectivos y superior a placebo pero T3 fue mejor tolerado, a pesar de requerirse dosis altas (Wisniewski, 2009), pero también existen ECAs con resultados negativos (Steiner, 1978) (Gitlin, 1987) (Thase, 1989). T4 ha mostrado ser inferior a T3 (Joffe, 1990). Respecto a eficacia, hay alguna evidencia que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece potenciación con T3 sobre los antidepresivos más placebo en aumento de probabilidad de lograr reducción del 50% de los síntomas de depresión (N= 33; RR 0.51, IC 95% 0.27 a 0.94) y hay insuficiente evidencia para determinar si hay diferencia importante clínicamente entre potenciación con T3 y antidepresivo más placebo en reducción de síntomas de depresión (N= 33, WMD -3.9, IC 95% -8.86 a 1.06).

No hay evidencia que evalúe aceptabilidad al tratamiento. Adicionalmente se ha reportado que T3 y TCAS tienen potencial riesgo de efectos cardiovasculares por lo que debe tenerse precaución en usarlos conjuntamente.

POTENCIACION CON ESTIMULANTES:

Algunos estudios open label de potenciación de SIRS con modafinilo han reportado beneficio en el sueño y la fatiga ya sea como síntomas de enfermedad o como efecto adverso de algunos antidepresivos. El tamaño de las muestras es pequeño por lo que las conclusiones deben tomarse con precaución (Schwartz TL, 2004). Se encontró un estudio de atomoxetina en el que no hubo efecto significativo en síntomas depresivos (N= 141, SMD -0.23, IC 95% -0.56 a 0.1) y aumento en el número de personas que dejaron el tratamiento temprano por alguna razón por efectos adversos (N= 146, RR 1.8, IC 95% 0.55 a 5.88) comparados con aquellos que tomaron antidepresivo solo. Sin embargo, se requieren estudios de mayor calidad para establecer si existe beneficio y determinar las condiciones clínicas en las cuales se podría dar ese beneficio (Candy M, 2008) (Dunlop BW, 2007) (Fava M T. M., 2005). Adicionalmente, es importante tener presente que se han reportado casos de muerte súbita, ACV e infarto de miocardio en pacientes que toman estimulantes en dosis usual para TDAH, por lo que de entrada son medicamentos que no se deben usar en pacientes adultos que tengan anomalías estructurales a nivel cardíaco.

PREGUNTA 4:

¿Cuáles son las intervenciones no farmacológicas, diferentes a psicoterapia más seguras y efectivas, para el tratamiento de población adulta con diagnóstico de depresión?

TERAPIA ELECTROCONVULSIVA (ECT):

14. Considerar ECT para tratamiento agudo de depresión severa que pone en riesgo la vida, en mujeres embarazadas con síntomas severos de enfermedad mental como síntomas psicóticos, catatonia o fuertes impulsos suicidas y cuando se requiere una respuesta rápida o cuando otros tratamientos han fallado (depresión resistente al tratamiento).

No usar ECT de manera rutinaria para personas con depresión moderada, pero considerar si no hay respuesta a múltiples medicamentos y tratamientos psicológicos.

ECT no se recomienda como tratamiento de rutina para depresión moderada o severa, pero se presenta como una opción en depresión moderada en quienes repetidamente no han tenido respuesta a los medicamentos ni a intervenciones psicológicas. Un total de 21 estudios con calidad de evidencia de muy baja a baja, fueron encontrados (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), 10 compararon ECT con TMS, 4 evaluaron continuación de tratamiento tras tratamiento exitoso con ECT y 8 compararon ECT bilateral y unilateral. Algunos estudios incluyeron población con una proporción relativamente alta de participantes con trastorno afectivo bipolar (mas del 30%).

Respecto a ECT unilateral vs bilateral, la revisión se baso en (Geddes JR, 2003), que se combino con 8 estudios mas para determinar tamaño de efecto (SMD general calculado fue -0.23, RR -0.322, IC 95% -0.458 a -0.186), esto confirma un efecto general de pequeño a mediano que favorece el ECT bilateral. Respecto a la eficacia según la localización de los electrodos y dosis, se incluyeron 7 estudios que compararon diferentes dosis de ECT unilateral y diferentes dosis de ECT bilateral, y otros 5 que compararon específicamente dosis relacionada a umbral convulsivo tanto en ECT uni como bilateral. Dosis baja se definió como dosis de hasta un 150% por encima del umbral convulsivo y dosis alta se considero como dosis superiores a 150% por encima del umbral convulsivo. Hubo evidencia insuficiente que mostrara diferencia entre ECT bilateral a bajas dosis y ECT unilateral a bajas dosis, aunque la dirección del efecto fue similar al conjunto completo de hallazgos. En general, parece no haber efecto consistente para la colocación de electrodos bilaterales (bifrontales o bitemporales) ni una relación directa entre colocación de electrodos y dosis, aunque no hay estudios suficientes que permitan explorar estos factores de manera sistemática. Combinando los nuevos estudios con (Geddes JR, 2003), se determino ECT unilateral a altas dosis (mayor o igual a 400% por encima del umbral convulsivo) generalmente parece ser tan efectiva como ECT bilateral a dosis baja o estándar (0 a 150% por encima del umbral convulsivo) bitemporal o bifrontal (N= 204, SMD 0.01, IC 95% -0.27 a 0.29). En relación a prevención de recaída tras tratamiento exitoso con ECT, se encontraron 4 estudios de continuación del tratamiento con ECT tras éxito de tratamiento con ECT, 2 estudios de los cuales incluyeron tratamiento con ECT de mantenimiento. En estos estudios hubo una pequeña diferencia tras 6 meses entre adicionar ECT a tratamiento con antidepresivo y tratamiento de mantenimiento con antidepresivo solo o entre ECT solo comparado con combinación de nortriptilina y litio (N= 32, RR 0.5 con IC 95% 0.05 a 4.98), no encontró diferencia en tasa de recaída (Kellner, 2007). Sin embargo, tras 12 meses, algunos pacientes experimentaron recaída si habían recibido ECT mas nortriptilina comparado con aquellos que continuaron el tratamiento con nortriptilina sola. Una de las grandes preocupaciones de continuar tratamiento con ECT o tratamiento de mantenimiento es la ausencia de evidencia sobre efecto cognitivo a largo plazo. Solo existe un ECA prospectivo (Kellner, 2007), que comparo la continuación de ECT comparado con

continuación de antidepresivos tras tratamiento agudo con ECT, mostro que a los 3 meses de continuar ECT hubo menos mejoría que en el grupo que recibió antidepresivos y uno de cada 15 pacientes que suspendieron ECT lo hicieron por pérdida de memoria. Un estudio (Lorena Rami, 2004) reporto resultados de una valoración prospectiva de 20 pacientes en quienes se utilizo ECT como mantenimiento por un año en comparación con 10 controles, no se encontró diferencia tras un año en concentración, atención o memoria anterógrada. Hubo algunos casos que no reportaron efecto en función cognitiva con tratamiento de mantenimiento con ECT (Wijkstra, 2005) (Zisselman, 2007).

En relación a efectos adversos cognitivos relacionados a la localización de los electrodos y dosis, (Geddes JR, 2003) reportaron que los pacientes que recibieron ECT bilateral parece que toman mas tiempo en recuperar la orientación que aquellos tratados con ECT unilateral (basado en 6 estudios que lo reportaron), y mostraron mayor alteración en memoria retrograda (basado en 4 estudios) y memoria anterógrada (7 estudios reportaron esto) y solo 2 ensayos reportaron datos a largo plazo que fueron pequeños y sin poder, los cuales no encontraron diferencia a largo plazo entre ECT unilateral y bilateral en el funcionamiento cognitivo. Dado lo anterior, NICE (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) concluyo que la alteración cognitiva es mayor en individuos a quienes se les aplican los electrodos de manera bilateral que en aquellos a quien se les colocan de manera unilateral, y que la localización unilateral en el hemisferio dominante causa mas alteración que si se coloca en el hemisferio no dominante. Aumentar el umbral de estimulo por encima del umbral convulsivo aumenta la eficacia de la ECT a expensas de mayor deterioro cognitivo y que a la largo esto se refleja en reducción de eficacia. Se requieren nuevos estudios que permitan dilucidar mejor la información respecto a si disociando la ubicación de los electrodos y la dosis puede llevar a resultados diferentes.

Solo se encontró un estudio económico de ECT que se baso en un modelo de uso de ECT en UK para personas con depresión mayor que requirieron hospitalización en el cual se realizo una comparación con tratamientos farmacológicos como TCAS, SIRS, SNRIS y potenciación con litio, la evaluación realizada fallo en demostrar si existe algún escenario que tenga un beneficio económico claro sobre los otros. Esto se debe al alto nivel de incertidumbre que rodea los datos de eficacia y los estimadores de utilidad. Los autores señalaron que uno de los principales inconvenientes es el elevado uso de recursos asociados y mencionan mayor tasa de recaída con ECT que con terapia farmacológica. Sin embargo, en el estudio hubo limitaciones como combinaciones de poblaciones como respecto a severidad de episodio depresivo y se hace énfasis en la incertidumbre de los datos obtenidos y la necesidad de comparar la eficacia de ECT versus antidepresivos, así como evaluar la calidad de vida en pacientes con depresión que hayan recibido ECT. En general la evidencia clínica apunta que ECT tiene mayor tasa de éxito para ciertos grupos de personas con depresión severa por lo que a pesar de ser de alto costo podría considerarse rentable en esta población ya que

puede reducir el uso posterior de recursos y mejorar potencialmente la calidad de vida. Algunos estudios sugieren tasas de remisión y respuesta son altas con ECT como con otras formas de tratamiento antidepressivo, con 70-90% de pacientes que muestran mejoría (Kellner, 2007) (UK ECT Review Group, 2003). ECT es efectiva para tratar enfermedad mental mayor durante el embarazo y el riesgo de efectos adversos es bajo. Por lo que es fuertemente considerada en mujeres embarazadas con síntomas severos de enfermedad mental como síntomas psicóticos, catatonia o fuertes impulsos suicidas (Anderson EL, 2009). Una de las indicaciones claras es cuando se requiere una respuesta rápida por riesgo de suicidio o porque la salud del paciente esta gravemente comprometida por la depresión (como caquexia extrema, incapacidad de atender a las actividades de la vida diaria) (Kellner, 2007).

15. ESTIMULACION DEL NERVIOS VAGO

La evidencia revisada (Improvement, 2016) (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019) (The American Psychological Association , 2019) no recomiendan su uso.

Hasta el momento se considera que su uso es principalmente en epilepsia refractaria en niños y en los estudios que se han hecho que respaldan esta recomendación, se han descrito efectos antidepressivos en pacientes con epilepsia, independientemente de la reducción de la frecuencia de las convulsiones (Harden, 2000). La eficacia y seguridad de VNS para el tratamiento de depresión resistente al tratamiento se encuentra en consideración en la ultima publicación de la guía NICE (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019).

16. HIERBA DE SAN JUAN

Aunque hay evidencia de que la hierba de San Juan puede ser beneficiosa en depresión de leve a moderada, los profesionales deben:

No prescribir y advertir si es usado en personas con depresión porque no hay certeza sobre dosis apropiada, persistencia de efecto, variación en la naturaleza de la preparación e interacciones serias potenciales con otros medicamentos (incluyendo anticonceptivos orales, anticoagulantes y anticonvulsivantes).

Advertir a las personas con depresión de la variación en el efecto de las preparaciones disponibles y las potenciales interacciones serias con otros medicamentos.

Se encontraron 40 estudios (National Institute for Health & Clinical Excellence, 2019), con calidad de evidencia muy baja, se incluyeron 19 estudios y se excluyeron 21 estudios. 10 estudios compararon hierba de San Juan con placebo, 5 compararon hierba de San Juan con

TCAS y 6 estudios compararon hierba de San Juan con SIRS. Los estudios duraron entre 4 y 12 semanas. En 16 estudios los pacientes fueron ambulatorios, en otros 3 estudios no fue clara la fuente o fue mixta. En un estudio los pacientes fueron mayores de 60 años, todos los pacientes tuvieron depresión de moderada a severa. Es muy difícil determinar el contenido exacto de la preparación de hierba de San Juan usada en los estudios que se incluyeron, por lo que ningún estudio se eliminó por dosis inadecuada.

Respecto a eficacia, hay alguna evidencia que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece la hierba de San Juan sobre el placebo en aumentar la probabilidad de lograr reducción del 50% de los síntomas de depresión medidos con HRSD en toda la población evaluada (N= 995, RR 0.79, IC 95% 0.71 a 0.88) siendo clínicamente importante en depresión moderada, hay evidencia insuficiente para determinar si hay diferencia clínicamente importante entre hierba de San Juan y placebo en aumento de probabilidad de lograr remisión al final del tratamiento medido por HRSD (N= 804, RR 0.80, IC 95% 0.53 a 1.22). En relación a los antidepresivos, hay evidencia que sugiere que no hay diferencia clínicamente importante entre hierba de San Juan y antidepresivos respecto a aumento de probabilidad de lograr reducción del 50% de los síntomas depresivos medidos por HRSD (N= 1612, RR 1.03, IC 95% 0.87 a 1.22) esto es más significativo en depresión moderada y aumento de probabilidad de lograr remisión al final del tratamiento medido por HRSD (N= 224, RR 1.01, IC 95% 0.87 a 1.17). Un subanálisis en relación a clase y dosis de antidepresivo mostró resultados similares en la tasa de respuesta en depresión severa en donde hay alguna evidencia que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece los antidepresivos en dosis bajas sobre hierba de San Juan en aumento de probabilidad de lograr disminución del 50% de los síntomas de depresión medidos por HRSD (N= 521, RR 1.2, IC 95% 1 a 1.44).

Respecto a aceptabilidad y tolerabilidad, la evidencia sugiere que no hay diferencia clínicamente importante entre hierba de San Juan y placebo en reducción de pacientes que dejan el tratamiento de manera temprana por cualquier razón (N= 1472, RR 0.96, IC 95% 0.74 a 1.25), hay insuficiente evidencia en determinar si hay diferencia clínicamente importante entre hierba de San Juan y placebo en reducción de pacientes que dejan el tratamiento de manera temprana por efectos adversos (N= 1127, RR 0.88, IC 95% 0.32 a 2.41), hay evidencia que sugiere que no hay diferencia clínicamente importante entre hierba de San Juan y placebo en reducción de probabilidad de que los pacientes reporten efectos adversos (N= 1106, RR 0.89, IC 95% 0.72 a 1.1). Hay evidencia fuerte que sugiere que hay diferencia clínicamente importante que favorece la hierba de San Juan sobre los antidepresivos en reducción de probabilidad de que los pacientes dejen el tratamiento por efectos adversos (N= 1629, RR 0.39, IC 95% 0.26 a 0.6) y reducción de probabilidad de que los pacientes reporten efectos adversos (N= 1358, RR 0.65, IC 95% 0.57 a 0.75).

De lo anterior se podría resumir que la hierba de San Juan es mas efectiva que el placebo en lograr respuesta en depresión moderada y severa, y en reducción de los síntomas en depresión moderada. Parece no haber diferencia entre hierba de San Juan y antidepresivos, mas que en depresión moderada donde es mejor para lograr respuesta que los antidepresivos y menos efectiva en depresión severa que dosis baja de antidepresivos. Adicionalmente, parece ser tan aceptable como el placebo y mas aceptable que los antidepresivos, particularmente los TCAS, con pocas personas que reportaron efectos adversos. No se debe tomar en combinación con antidepresivos, warfarina, anticonceptivos, antirretrovirales o quimioterapia por su potencial riesgo de interacción. Un metanálisis de Cochrane concluyo que hay insuficiente evidencia para recomendar su uso en el tratamiento de la depresión mayor. La investigación esta limitada por la falta de ECA y alto riesgo de sesgo en los criterios de inclusión en la mayoría de los ensayos (Linde K, 2008) (Smith CA, 2010).

BIBLIOGRAFÍA

- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2014). *Guía de Práctica Clínica Sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto*. Galicia: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Conselleria de Sanidad, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- National Institute for Health & Clinical Excellence. (2019). *DEPRESSION. The Nice Guideline On The Treatment And Management Of Depression In Adults*. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.
- Group, T. G. (2004). *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Obtenido de GRADE: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
- Research, C. I. (2009). *APPRAISAL OF GUIDELINES FOR RESEARCH & EVALUATION II*. McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada: AGREE Next Steps Consortium.
- Colombiano, G. d. (2014). *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*. Obtenido de <https://www.iets.org.co/Archivos/62/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20Elaboraci%C3%B3n%20de%20GPC%20con%20Evaluaci%C3%B3n%20Econ%C3%B3mica%20en%20el%20Sist%20Seguridad%20Social%20y%20Salud-Versi%C3%B3n%20final%20completa.PDF>
- Patricia B. Burns, R. J. (2011). The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg*, 305-311.
- Vallejo-Ortega MT, S.-P. R.-A.-P.-S.-C. (2016). *Manual Metodológico para la elaboración de protocolos clínicos en el Instituto Nacional de Cancerología*. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología.
- James Atkinson, Y. C.-S. (2007). *Natural Ventilation for Infection Control in Health-Care Settings*. Switzerland: WHO Publication/Guidelines.
- Moussavi, S. C. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, 370, 851-858.
- Cassano, P. &. (2002). Depression and public health: an overview. . *Journal of Psychosomatic Research*, 53., 849-857.

- Heilbron, N., Compton, J., & Goldston, D. (2010, 41). The Problematic Label of Suicide Gesture: Alternatives for Clinical Research and Practice. *Professional Psychology, Research and Practice*, 221-227.
- Shea, S. C. (2002). *La entrevista psiquiátrica. El arte de comprender*. Madrid, España.: Ediciones Harcourt.
- Pim Cuijpers, A. T. (March 14, 2012). Preventing Depression. A Global Priority. *Journal of the American Medical Association*, Vol 307, No. 10.
- Stockings EA, D. L. (2016). Preventing depression and anxiety in young people: a review of the joint efficacy of universal, selective and indicated prevention. *Psychological Medicine*, 46:11-26.
- Brugha, T. W. (2000). Pragmatic randomized trial of antenatal intervention to prevent post-natal depression by reducing psychosocial risk factors. *Psychological Medicine*, 30:1273-1281.
- Van Zoonen K, B. C. (2014). Preventing the onset of major depressive disorder: a meta-analytic review of psychological interventions. *International Journal of Epidemiology*, 43:318-329.
- Willemse GRWM, S. F. (2004). Minimal contact psychotherapy for sub-threshold depression in primary care: a randomised trial. *Br J Psychiatry*, 185:416-421.
- Van 't Veer-Tazelaar PA, v. M. (2009). Stepped-care prevention of anxiety and depression in late life: a randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 66:297-304.
- Fornés Vives, J. (2003). *Enfermería en Salud Mental. Como cuidar al cuidador*.
- Ian Colman, P. K. (2011, Nov 22). Predictors of long-term prognosis of depression. *Canadian Medical Association Journal*, 183(17): 1969-1976.
- Christoph Kraus, B. K. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Translational Psychiatry*, 9:127.
- Stahl, S. M. (2014). *Psicofarmacología Esencial de Stahl. Guía del Prescriptor. Quinta Edición*. New York, USA: Aulamédica. Formación en salud.
- Organización Mundial de la Salud. (Marzo de 2020). *Temas de Salud: Depresión*. Obtenido de Sitio Web Mundial. Organización Mundial de la Salud.: <https://www.who.int/topics/depression/es/>
- Organización Panamericana de la Salud. (30 de Marzo de 2017). *"Depresión: hablemos", dice la OMS, mientras la depresión encabeza la lista de causas de enfermedad*. Obtenido de OPS Web Site: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13102:depression-lets-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health&Itemid=1926&lang=es
- Organización Panamericana de la Salud, Oficina Sanitaria Panamericana. (1992). *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima Revisión*. Washington, D.C. E.U.A: Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud.
- Ministerio de Salud Y Protección Social de Colombia, Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación. (2015). *Encuesta Nacional de Salud Mental 2015 Tomo I*. Bogotá, Colombia.

- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Colciencias. (2013). *Guía de Práctica Clínica. Detección Temprana y Diagnóstico del Episodio Depresivo y Trastorno Depresivo Recurrente en Adultos*. Bogotá, Colombia.
- Association, American Psychiatric. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. DSM-5. 5 Edición*. Virginia, Estados Unidos.: Editorial Médica Panamericana.
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, SISPRO. (Marzo de 2020). *Sistema Integrado de Información de la Protección Social, Observatorio Salud Mental*. Obtenido de SISPRO Web Site: <http://rsvr2.sispro.gov.co/ObsSaludMental/>
- Ministerio de Salud y Protección Social, Pontificia Universidad Javeriana. . (2015). *Depresión. Protocolo de Prevención y Actuación en el Entorno Laboral*. . Bogotá, Colombia.: Fundación Cultural Javeriana de Artes Gráficas - JAVEGRAF.
- Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. (2013). *Screening of Suicide Risk in Primary Care: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Service Task Force*. Portland: Agency for Healthcare Research and Quality U.S.
- World Health Organization. Regional Office for Europe. (2016). *Preventing depression in the WHO European Region*. Marmorvej, Copenhagen, Denmark: Netherlands Institute of Mental Health and Addiction. World Health Organization.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Organización Internacional para las Migraciones. (2015). *Manual de Cuidado a Cuidadores de Personas con Trastornos Mentales y/o Enfermedades Crónicas Discapacitantes*.
- Ministerio del Trabajo. (22 de Julio de 2019). Resolución Número 2404 de 2019. Colombia.
- Ministerio de Trabajo. (2015, Diciembre). *Protocolo de Acciones de Promoción, Prevención e Intervención de los Factores Psicosociales y sus Efectos en el Entorno Laboral*. Bogotá D.C, Colombia: Fundación Cultural Javeriana de Artes Gráficas - JAVEGRAF.
- ONU Migración, Ministerio de Salud y Protección Social. (s.f.). *Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud- CIF- Marco Conceptual de la Certificación y Registro de Discapacidad*. Creative Commons.
- The American Psychological Association . (2019). *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts American Psychological Association Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders*. NE, Washington D.C.: The American Psychological Association (APA).
- Improvement, I. f. (2016). *Adult Depression in Primary Care*. ICSI Health Care Guideline.
- Kroenke K, S. R. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* , 16:606-13.
- O'Connor AM, B. C. (2007). Do patient decision aids meet effectiveness criteria of the international patient decision aid standards collaboration? A systematic review and meta-analysis. *Med Decis Making* , 27:554-74.
- Brown, R. A. (1984). A psychoeducational approach to the treatment of depression: Comparison of group, individual, and minimal contact procedures. . *Journal of Consulting and Clinical Psychology* , 52(5), 774–783.
- Richards, D. A. (2008). Collaborative care for depression in UK primary care: a randomized controlled trial. *Psychological Medicine* , 38, 279–287.

- Williams, J. M. (2008). Mindfulness-based cognitive therapy: further issues in current evidence and future research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76, 524–529.
- Christensen, H. G. (2004). Delivering interventions for depression by using the internet: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 328, 265–268.
- Spek, V. (2007). Internet-based cognitive behaviour therapy for subthreshold depression in people over 50 years old. Ridderprint.
- McCrone, P. C. (2003). Cost- utility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European Journal of Neurology*, 10, 687–694.
- Kaltenthaler, E. P. (2008). Computerised cognitive- behavioural therapy for depression: systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 193, 181–184.
- Dunn AL, M. H. (2005). Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med*, 28:1-8.
- Babjak M, B. J. (2000). Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*, 62:633-38.
- Schuch FB, V.-M. M. (2011). Exercise and severe depression: preliminary results of an add-on study. *J Affect Disord*, 133:615-18.
- Cooney GM, D. K. (2013). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD004366.
- Cuijpers P, S. M. (2014b). Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*, 13:56-67.
- Churchill R, M. T. (2013). 'Third wave' cognitive and behavioural therapies versus treatments as usual for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, (10)CD008705.
- van Hees ML, R. T. (2013). The effectiveness of individual interpersonal psychotherapy as a treatment for major depressive disorder in adult outpatients: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 13:22.
- Jakobsen JC, H. J. (2012a). Effects of cognitive therapy versus interpersonal psychotherapy in patients with major depressive disorder: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *Psychol Med*, 42:1343-57.
- McCarney RW, S. J. (2012). Effectiveness of mindfulness-based therapies in reducing symptoms of depression: a meta-analysis. *Eur J Psychotherapy Couns*, 14:279-99.
- Pim Cuijpers, T. D. (2011b). Self-Guided Psychological Treatment for Depressive Symptoms: A Meta-Analysis. *Plos One*.
- Jakobsen JC, H. J. (2011a). The effect of interpersonal psychotherapy and other psychodynamic therapies versus 'treatment as usual' in patients with major depressive disorder. *PLoS One*, 6:e19044.
- Flückiger C, D. R. (2014). Enduring effects of evidence-based psychotherapies in acute depression and anxiety disorders versus treatment as usual at follow-up: a longitudinal meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 34:367-75.
- Okumura Y, I. K. (2014). Efficacy and acceptability of group cognitive behavioral therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 164:155-64.

- JAN SCOTT, S. P. (2003). Use of cognitive therapy for relapse prevention in chronic depression in chronic depression Cost-effectiveness study . *BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY*, 182, 221-227.
- Charles F. Reynolds III, M., Ellen Frank, P., James M. Perel, P., & al, e. (1999). Nortriptyline and Interpersonal Psychotherapy as Maintenance Therapies for Recurrent Major Depression. *JAMA*, 281(1):39-45.
- H C Schulberg 1, M. R. (1996). Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* ., 53(10):913-9.
- Frank, E. &. (1990). Interpersonal psychotherapy for depression: Overview, clinical efficacy, and future directions. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 2(4), 349–369.
- Mazzucchelli T, K. R. (2009). Behavioral activation treatments for depression in adults: a meta- analysis and review. *Cin Psychol Sci Prac* , 16:383-411.
- Pim Cuijpers, A. v. (2007). Behavioral activation treatments of depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* ., 27(3):318-26.
- Sona Dimidjian, S. D. (2006). Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* ., 74(4):658-70.
- Pim Cuijpers, G. A. (2011a). Psychological treatment of depression: results of a series of meta-analyses. *Nord J Psychiatry*, 65(6):354-64.
- Sheffield, J. S. (2006). Evaluation of universal, indicated, and combined cognitive-behavioral approaches to the prevention of depression among adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* ., 74:66-79.
- Pim Cuijpers, E. K. (2014a). Managing depression in older age: psychological interventions. *Epub*.
- Guy Bodenmann, B. P. (2008). Effects of coping-oriented couples therapy on depression: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* ., 76(6):944-54.
- N Bedi, C. C. (2000). Assessing effectiveness of treatment of depression in primary care. Partially randomised preference trial. *Br J Psychiatry* ., 177:312-8.
- Jeanne C Watson, L. B. (2003). Comparing the effectiveness of process-experiential with cognitive-behavioral psychotherapy in the treatment of depression. *J Consult Clin Psychol* ., 71(4):773-81.
- RHONDA N. GOLDMAN, L. S. (2006). The effects of adding emotion-focused interventions to the therapeutic relationship in the treatment of depression. *Psychotherapy Research* , 16(5):537-549.
- Greenberg, L. S. (1998). Experiential therapy of depression: Differential effects of client-centered relationship conditions and process experiential interventions. . *Psychotherapy Research*, 8(2), 210–224.
- Friedli, K. K. (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.
- Miller, P. C. (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.

- Simpson, S. C. (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.
- Van, H. L. (2008). Predicting the outcome of antidepressants and psychotherapy for depression: a qualitative, systematic review. *Harvard Review of Psychiatry*, 16, 225–234.
- Jouko K Salminen, H. K.-H. (2008). Short-term psychodynamic psychotherapy and fluoxetine in major depressive disorder: a randomized comparative study. *Psychother Psychosom* ., 77(6):351-7.
- McLean, P. D. (1979). Clinical depression: Comparative efficacy of outpatient treatments. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 47(5), 818–836.
- Giuseppe Maina, G. R. (2008). Brief dynamic therapy combined with pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder: long-term results. *J Affect Disord* ., 114(1-3):200-7.
- Kool, S. D. (2003). Changes in personality pathology after pharmacotherapy and combined therapy for depressed patients. *Journal of Personality Disorders*, 17(1), 60–72.
- Association, A. P. (2010). PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. *American Psychiatric Association*.
- Katon W, R. P. (1996). A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry*, 53:924-32.
- Fournier JC, D. R. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303:47-53.
- Keller MB, K. J. (1998). Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 280:1665-72.
- RMA., H. (2001). Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry Suppl*, 179:S4-S8.
- JF., G. (1993). Antidepressant maintenance medications: when to discontinue and how to stop. *J Clin Psychiatry* , 54:39-47.
- Trivedi MH, K. B. (2001). Algorithm for the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* , 62:22- 29.
- Barbey, J. T. (1998). SSRI safety in overdose. *Journal of Clinical Psychiatry*,, 59 (Suppl. 15), 42–48.
- Goeringer, K. E. (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.
- Cohen, H. W. (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.
- Meier, C. R. (2001). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52, 179–184.
- Sauer, W. H. (2001). elective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*, 104, 1894–1898.

- Musselman, D. L. (1998). The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Archives of General Psychiatry*, 55, 580–592.
- Pollock, B. G.-T. (2000). Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 137–140.
- Rasmussen, S. L. (1999). Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, 407–415.
- Zivin K, P. P. (2013). Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *Am J Psychiatry*, 170:642-50.
- Steven P. Roosen, M., & and Kristen M. Suthers, M. (1998). Antidepressant Response in Late-life Depression. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 10).
- Strik, J. J. (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.
- Hewer, W. R. (1995). Cardiovascular effects of fluvoxamine and maprotiline antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *International Clinical Psychopharmacology*, 15, 305–318.
- Garnier, R. A. (1993). Acute fluvoxamine poisoning. *Journal of International Medical Research*, 21, 197–208.
- Glassman, A. H. (2002). Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *Journal of the American Medical Association*, 288, 701–709.
- Cipriani, A. F. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new generation antidepressants: a multiple treatments meta-analysis. *The Lancet*, 373, 746–758.
- Roose, S. P. (1989). Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with and without heart disease. *Journal of Clinical Psychiatry Monograph*, 7, 1–19.
- Glassman, A. H. (1993). The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit reconsidered. *Journal of the American Medical Association*, 269, 2673–2675.
- Roose, S. P. (1987). Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Archives of General Psychiatry*, 44, 273–275.
- Shah, R. U. (2001). Trends in deaths from drug overdose and poisoning in England and Wales 1993–1998. *Journal of Public Health Medicine*, 23, 242–246.
- A Wade, K. G. (2007). A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* ., Jul;23(7):1605-14.
- Schatzberg, A. F. (2002). Pharmacological principles of antidepressant efficacy. *Human Psychopharmacology*.
- Nutt, D. J. (2002). Tolerability and safety aspects of mirtazapine. *Human Psychopharmacology*, 17 (Suppl. 1), S37–S41.
- Velazquez, C. C. (2001). Relative safety of mirtazapine overdose. *Veterinary and Human Toxicology*, 43, 342–344.
- Feighner, J. P. (1995). Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 574–579.

- Whyte, I. M. (2003). Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM*, 96, 369–374.
- Buckley, N. A. (2002). Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of UK mortality data. *British Medical Journal*, 325, 1332–1333.
- MHRA. (2004). *Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants*. Obtenido de <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con019472.pdf>
- Janowsky, D. C. (1983). Trazodone-aggravated ventricular arrhythmias. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 3, 372–376.
- Chong, S. A. (2001). Cardiac effects of psychotropic drugs. *Annals, Academy of Medicine, Singapore*, 30, 625–631.
- Reilly, J. G. (2000). QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 1048–1052.
- Nelson JC, P. G. (2009). Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*, 166:980-91.
- Maneeton N, M. B. (2012). Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *BMC Psychiatry*, 12:160.
- Zhornitsky S, P. S. (2011). Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. *Int Clin Psychopharmacol*, 26:183-92.
- Marcus RN, M. R. (2008). The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 28:156-65.
- Berman RM, M. R. (2007). The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 68:843-53.
- Nierenberg, A. A. (1995). Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1500–1503.
- Nierenberg, A. A. (2000). Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1423–1428.
- Szegedi, A. J. (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.
- Stassen, H. H.-S. (1993). Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival-analytical approach. *European Neuropsychopharmacology*, 3, 127–135.
- Szegedi, A. M. (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.
- Jakubovski E, V. A. (2016). Systematic review and meta-analysis: dose-response relationship of selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 173:174-83.

- Fava M, R. J. (1994). Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* , 151:1372-74.
- Perry PJ, Z. C. (1994). Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol* , 14:230-40.
- Nelson JC, M. C. (1991). A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 48:303-07.
- Taylor, D. (1995). Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. Interactions and therapeutic uses. *British Journal of Psychiatry*, 167, 575–580.
- McGrath, P. J. (1993). A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. . *American Journal of Psychiatry*, 150, 118–123.
- Trivedi, M. H. (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.
- Dam J, R. L. (1998). Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry*, 31:48-54.
- Maes M, L. I. (1999). Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. . *J Clin Psychopharmacol*, 19:177-82.
- Cappiello A, M. C. (1995). Yohimbine augmentation of fluvoxamine in refractory depression: a single-blind study. . *Biol Psychiatry*, 38:765-67.
- Schatzberg AF, R. A. (2005). Chronic depression: medication (nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not. *Arch Gen Psychiatry*, 62:513-20.
- Thase ME, F. E. (2007). Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 164:739-52.
- Bull SA, H. X. (2002). Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA* , 288:1403-09.
- Thase ME, B. S. (1997). Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* , 58:16-21.
- Brown WA, H. W. (1995). Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J Clin Psychiatry*, 56:30-34.
- Alan J Lenox-Smith, Q. J. (2008). Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol* ., 23(3):113-9.
- M F Poirier, P. B. (1999). Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* ., 175:394.
- Bradley N Gaynes, A. J. (2008). The STAR*D study: Treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med* ., 75(1):57-66.

- Rush, A. J. (2003). STAR*D treatment trial for depression. *American Journal of Psychiatry*, 160, 237.
- Psychiatrists, R. C. (1997). Benzodiazepines: Risks, Benefits or Dependence. A Re-evaluation. . *Council Report CR59*. London: *Royal College of Psychiatrists*.
- Britain, B. M. (2009). British National Formulary (BNF 57). . London: *British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*.
- Dietrich, D. E. (1998). The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (Suppl. 5), 51–58.
- Zhang, Z. J. (2008). The effectiveness of carbamazepine in unipolar depression: a double blind, randomised, placebo controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 109, 91–97.
- Cullen, J. M. (1991). Carbamazepine for treatment-resistant melancholia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 472–476.
- Ketter, T. A. (1995). Addition of monoamine oxidase inhibitors to carbamazepine: preliminary evidence of safety and antidepressant efficacy in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 471–475.
- Davis, L. L. (1996). Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 647–652.
- Geddes, J. R. (2009). Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *British Journal of Psychiatry*, 194, 4–9.
- Hurley, S. C. (2002). Lamotrigine update and its use in mood disorders. *Annals of Pharmacotherapy*, 36, 860–873.
- Normann, C. H. (2002). Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 337–344.
- Loosen, P. T. (1987). The TRH stimulation test in psychiatric disorders: a review. *Handbook of Clinical Psychoneuroendocrinology* (eds P. T. Loosen & C. B. Nemeroff), pp. 336–360.
- Maes, M. M. (1993). An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: results of a large-scaled and controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, , 18, 607–620.
- Altshuler, L. L. (2001). Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *American Journal of Psychiatry*, , 158, 1617–1622.
- Steiner, M. R. (1978). Failure of L-triiodothyronine (T3) to potentiate tricyclic antidepressant response. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 23, 655–659.
- Gitlin, M. J. (1987). Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. *Journal of Affective Disorders*, 13, 267–272.
- Thase, M. E. (1989). Treatment of imipramine-resistant recurrent depression. I: An open clinical trial of adjunctive L-triiodothyronine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 50, 385–388.
- Joffe, R. T. (1990). A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Research*, 32, 241–251.

- Wisniewski, S. R. (2009). Can phase III trial results of antidepressant medications be generalized to clinical practice? A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, 166, 599–607.
- Schwartz TL, A. N. (2004). An open-label study of adjunctive modafinil in patients with sedation related to serotonergic antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry*, 65:1223-27.
- Candy M, J. L. (2008). Psychostimulants for depression (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006722.
- Dunlop BW, C.-C. P. (2007). Coadministration of modafinil and a selective serotonin reuptake inhibitor from the initiation of treatment of major depressive disorder with fatigue and sleepiness: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 27:614-19.
- Fava M, T. M. (2005). A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry*, 66:85-93.
- Wang F, L. E. (2014). The effects of tai chi on depression, anxiety, and psychological well-being: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Med*, 21:605-17.
- Ravindran AV, L. R. (2009). Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. complementary and alternative medicine treatments. *J Affect Disord*, 117:S54-64.
- L., L. (2014). The effectiveness of yoga for depression: a critical literature review. *Issues Ment Health Nurs*, 35:265-76.
- Snieszek DP, S. I. (2013). Acupuncture for treating anxiety and depression in women: a clinical systematic review. *Med Acupunct*, 25:164-72.
- MacPherson H, R. S. (2013). Acupuncture and counselling for depression in primary care: a randomised controlled trial. *PLoS Med*, 10:e1001518.
- Freeman MP, F. M. (2010). Complementary and alternative medicine in major depressive disorder: the American psychiatric association task force report. *J Clin Psychiatry*, 71:669-81.
- Leppämäki SJ, P. T. (2002). Randomized trial of the efficacy of bright-light exposure and aerobic exercise on depressive symptoms and serum lipids. *J Clin Psychiatry*, 63:316-21.
- Golden RN, G. B. (2005). The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry*, 162:656-62.
- Jorm AF, C. H. (2002). Effectiveness of complementary and self-help treatments for depression. *Med J Aust*, 176:S84-S96.
- Prasko J, H. J. (2002). Bright light therapy and/or imipramine for inpatients with recurrent non-seasonal depression. *Neuro Endocrinol Lett*, 23:109-13.
- Benedetti F, C. C. (2003). Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 64:648-53.
- Appleton KM, R. P. (2010). Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. *Am J Clin Nutr*, 91:757-70.

- Siwek M, D. D.-Z. (2010). Serum zinc level in depressed patients during zinc supplementation of imipramine treatment. *J Affect Disord*, 126:447-52.
- Colangelo LA, H. K. (2009). Higher dietary intake of long-chain w-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women. *Nutrition*, 25:1011-19.
- Bloch MH, H. J. (2012). Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 17:1272-82.
- Shaffer JA, E. D. (2014). Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med*, 76:190-96.
- Li G, M. L. (2014). Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*, 99:757-67.
- Geddes JR, C. S. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 361:653-61.
- Kellner, C. H. (2007). Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the consortium for research in electroconvulsive therapy (CORE). *Archives of General Psychiatry*, 63, 1337–1344.
- Lorena Rami, M. B. (2004). Absence of additional cognitive impairment in schizophrenia patients during maintenance electroconvulsive therapy. *Schizophr Bull*, 30(1):185-9.
- Wijkstra, J. &. (2005). Successful maintenance electroconvulsive therapy for more than seven years. *Journal of ECT*, 21, 171–173.
- Zisselman, M. H. (2007). Long-term weekly continuation electroconvulsive therapy: a case series. *Journal of ECT*, 23, 274–277.
- UK ECT Review Group, T. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361:799-808.
- Anderson EL, R. I. (2009). ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosomatic Med*, 71:235-42.
- Herrmann, L. L. (2006). Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1870–1876.
- Raymond W Lam, P. C.-H. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry*, 53(9):621-31.
- Harden, C. L. (2000). A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy and Behavior*, 1, 93–99.
- Linde K, B. M. (2008). St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000448.
- Smith CA, H. P. (2010). Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004046.
- Hausenblas HA, S. D. (2013). Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med*, 11:377-83.
- Improvement, I. f. (Noviembre de 2021). *ICSI. Guidelines*. Obtenido de <https://www.icsi.org/guideline/depression/>

- Association, A. P. (Noviembre de 2021). *APA- Approved Standards and Guidelines*.
Obtenido de <https://www.apa.org/about/policy/approved-guidelines>
- Excellence, N. I. (Noviembre de 2021). *NICE guidelines*. Obtenido de
<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines>
- David Taylor, T. R. (2021). *The Maudsley. Prescribing Guidelines in Psychiatry. 13th Edition*.
West Sussex, PO19 8SQ, UK: The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex,
PO19 8SQ, UK.
- Gilbody S, B. P. (2006). Collaborative care for depression: a cumulative meta-analysis and
review of longer-term outcomes. *Arch Intern Med*, 166:2314-21.
- Hunkeler EM, K. W. (2006). Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for
depressed elderly patients in primary care. *BMJ*, 332:259-63.
- Simon GE, K. W. (2001). Cost-effectiveness of a collaborative care program for primary
care patients with persistent depression. *Am J Psychiatry*, 158:1638-44.
- Katon W, V. K. (1999). Stepped collaborative care for primary care patients with persistent
symptoms of depression: a randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 56:1109-15.

ANEXOS

ANEXO 1

Bases genéricas y metabuscadores:

Base	País	Dirección Electrónica
PubMed / MEDLINE	Estados Unidos	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
EMBASE	Países Bajos	https://www.embase.com
TripDatabase	Varios países	https://www.tripdatabase.com/
Epistemonikos	Chile	https://www.epistemonikos.org/es/
LILACS	América Latina	https://lilacs.bvsalud.org/es/
Scielo	Centro latinoamérica y Caribe	https://scielo.org/

Recopiladores:

Compilador	País	Dirección Electrónica
Guidelines International Network (GIN)	Varios países	https://g-i-n.net/library/new-international-guidelines-library
Guidelines International Network (GIN) powered by EBSCO	Varios países	https://guidelines.ebmportal.com/
National Guideline Clearinghouse (NGC) en Alliance for the	Estados Unidos	https://aicpg.org/ngc-summaries

implementation of Clinical Practice Guidelines		
GuíaSalud	España	https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1
ACCESSSS	Canadá	https://www.accessss.org/

Elaboradores:

Grupo desarrollador	País	Dirección Electrónica
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Reino Unido	https://www.nice.org.uk/
New Zealand Guidelines Group (NZGG)- Ministerio de Salud de Nueva Zelanda	Nueva Zelanda	https://www.health.govt.nz/publications
Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)	Reino Unido	https://www.sign.ac.uk/
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	Estados Unidos	https://www.icsi.org/guidelines/
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	Reino Unido	https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ResultsPage.asp
Minsalud Colombia	Colombia	http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/Default.aspx
Royal College of Physicians	Reino Unido	https://www.rcplondon.ac.uk/

ANEXO 2

Bases de datos:

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	PubMed / MEDLINE
Plataforma	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/
Fecha de búsqueda	02/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda	((("Adult"[Mesh]) AND ("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh])) AND "Guideline"[Publication Type]. Article Type: Practice Guideline.
No. De referencias identificadas	64
No. De referencias sin duplicados	64

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	Embase
Plataforma	https://www.embase.com
Fecha de búsqueda	11/02/21
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones

Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda	('adult'/exp OR 'adult') AND ('depression'/dm/exp OR 'depression'/exp OR 'depression' OR 'major depression'/dm/exp OR 'major depression'/exp OR 'major depression') AND ('practice guideline'/exp OR 'practice guideline') AND [2016-2021]/py Study Type: Guidelines
No. De referencias identificadas	6227 - 2129
No. De referencias sin duplicados	6227 - 2129

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	TripDatabase
Plataforma	https://www.tripdatabase.com/
Fecha de búsqueda	24/02/21 – 25/04/21
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	depression adults. Evidence type: Guidelines
No. De referencias identificadas	1850
No. De referencias sin duplicados	1850

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	Epistemonikos
Plataforma	https://www.epistemonikos.org/es/
Fecha de búsqueda	24/01/21-25/04/21
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Depression. Por categoría de síntesis amplias/Guía

No. De referencias identificadas	93
No. De referencias sin duplicados	93

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	LILACS
Plataforma	https://lilacs.bvsalud.org/es/
Fecha de búsqueda	25/02/21
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Asunto principal: Depresión, Tipo de Estudio: Guía de Práctica Clínica
No. De referencias identificadas	44
No. De referencias sin duplicados	44

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	Scielo
Plataforma	https://scielo.org/
Fecha de búsqueda	25/02/21
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(depression) AND (guidelines)
No. De referencias identificadas	133
No. De referencias sin duplicados	133

Recopiladores:

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	Guidelines International Network (GIN)
Plataforma	https://g-i-n.net/library/new-international-guidelines-library
Fecha de búsqueda	09/02/2021

Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Depression
No. De referencias identificadas	11
No. De referencias sin duplicados	11

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	Guidelines International Network (GIN) powered by EBSCO
Plataforma	https://guidelines.ebmportal.com/
Fecha de búsqueda	09/02/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Depression
No. De referencias identificadas	36
No. De referencias sin duplicados	36

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	National Guideline Clearinghouse (NGC) en Alliance for the implementation of Clinical Practice Guidelines
Plataforma	https://aicpg.org/ngc-summaries
Fecha de búsqueda	10/02/2021
Rango de fecha de búsqueda	NA
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Depression
No. De referencias identificadas	10
No. De referencias sin duplicados	10

Elaboradores:

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
Plataforma	https://www.nice.org.uk/
Fecha de búsqueda	10/02/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda	Depression. Type: Guidance
No. De referencias identificadas	138
No. de referencias sin duplicados	138

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	New Zealand Guidelines Group (NZGG)- Ministerio de Salud de Nueva Zelanda
Plataforma	https://www.health.govt.nz/publications
Fecha de búsqueda	10/02/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda	Depression. Publication type: Guides and standards
No. De referencias identificadas	2
No. De referencias sin duplicados	2

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
Plataforma	https://www.sign.ac.uk/
Fecha de búsqueda	10/02/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna

Estrategia de búsqueda	Depression
No. De referencias identificadas	3
No. De referencias sin duplicados	3

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
Plataforma	https://www.icsi.org/guidelines/
Fecha de búsqueda	11/02/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda	Depression
No. De referencias identificadas	1
No. De referencias sin duplicados	1

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
Plataforma	https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ResultsPage.asp
Fecha de búsqueda	11/02/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguna
Estrategia de búsqueda	Depression and guideline
No. De referencias identificadas	7
No. De referencias sin duplicados	7

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	GuíaSalud
Plataforma	https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1

Fecha de búsqueda	02/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Depresión. Filtro: Histórico.
No. De referencias identificadas	5
No. De referencias sin duplicados	5

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	Minsalud Colombia
Plataforma	http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/Default.aspx
Fecha de búsqueda	11/02/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Trastorno depresivo
No. De referencias identificadas	1
No. De referencias sin duplicados	1

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	NHMRC Guidelines Group
Plataforma	https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications
Fecha de búsqueda	10/02/21
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Depression. Publication type: Clinical Guideline
No. De referencias identificadas	0

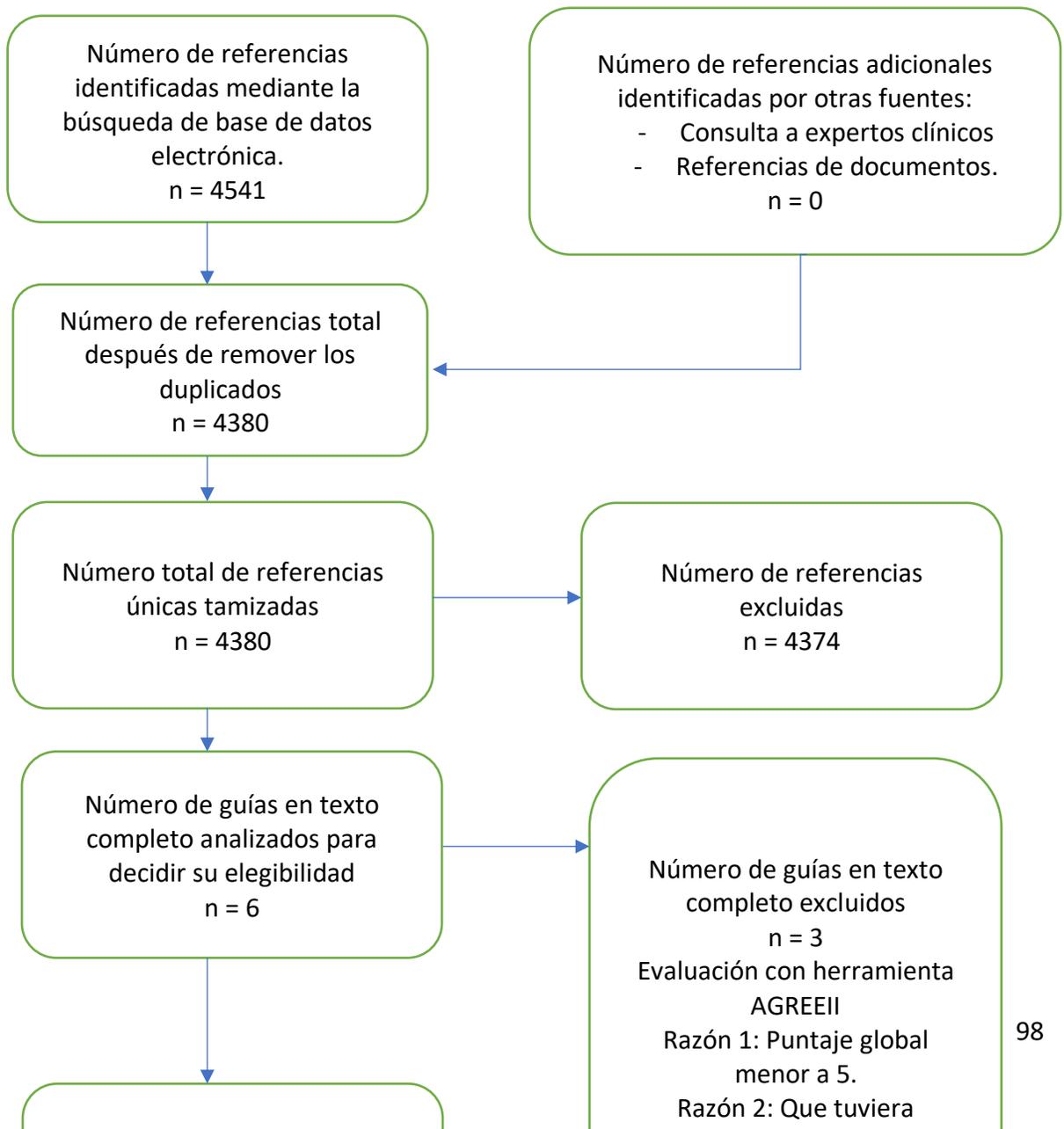
REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva

Base de Datos	Royal College of Physicians
Plataforma	https://www.rcplondon.ac.uk/
Fecha de búsqueda	10/02/21
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Depression
No. De referencias identificadas	0

REPORTE DE BÚSQUEDA	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de Datos	ACCESSSS
Plataforma	https://www.accessss.org/
Fecha de búsqueda	25/02/21
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricciones
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Depression. Populations: Adults, Article Type: Evidence Based Guideline
No. De referencias identificadas	13
No. De referencias sin duplicados	13

ANEXO 3

DIAGRAMA PRISMA



ANEXO 4

Calificación de las guías de práctica clínica sobre depresión

Guía de Práctica Clínica	1. Alcance y objetivo	2. Participación de los implicados	3. Rigor en la elaboración.	4. Claridad en la presentación.	5. Aplicabilidad.	6. Independencia editorial	7. Evaluación global
Health Care Guideline Depression in Primary Care. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).	6.3	5.375	4.99	6.66	5.25	7	5.5
Clinical Practice Guidelin	6.33	5.75	5.42	6.5	3.625	7	5

e for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts. APA (US)							
Depression in adults: recognition and management (CG90). NICE (UK)	6.83	6.125	6.57	7	6.5	7	6