

**República de Cuba**

**Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos**

**Guía de Práctica Clínica para el manejo de episodios depresivos y trastornos depresivos recurrentes pacientes entre 18 y 64 años**

Tesis en opción al título de Doctor en Ciencias  
Médicas

**Autor: Dra. Martha María Fors López**

**Tutor: Dra.C. Ileana E. Castañeda Abascal**

**Asesores: Dra. Yenia Sotolongo García**

**Dra. Paula Lomba Acevedo**

**Ciudad de la Habana**

**2011**

## **AGRADECIMIENTOS**

Son tantas personas a las cuales debo parte de este triunfo.....

A mi familia por darme la estabilidad emocional, económica, sentimental; para poder llegar hasta este logro, que definitivamente no hubiese podido ser realidad sin ellos. Agradezco especialmente a mis padres y hermano. Para mi esposo e hija, infinitas gracias.

A la Dra. María Amparo Pascual, por su amistad y comprensión de muchos años, todo lo que pueda decir no sería suficiente para agradecerle. A mi tutora y asesoras por brindarme los elementos científicos y metodológicos para concluir esta tesis.

A todos mis compañeros del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos pasados y presentes; pasados por ayudarme a crecer y madurar como persona y presentes por estar siempre conmigo apoyándome en todas las circunstancias posibles, también son parte de esta alegría.

Y a todos aquellos, que han quedado en los recintos más escondidos de mi memoria, pero que fueron partícipes en moldear a esta Martha.

Encontrar la vida sin esperanzas para aquellos que sufren de depresión es terrible, pero saber que existen personas como Uds. con las que se pueden contar todo el tiempo es esperanzador. GRACIAS.

## DEDICATORIA

*A Javier y a Paloma*

*Detrás de cada línea de llegada, hay una de partida.*

*Detrás de cada logro, hay otro desafío.*

*Sigan aunque todos esperen que abandonen.*

## SÍNTESIS

Las Guías de Práctica Clínica son herramientas necesarias para enfrentar los retos de la práctica médica y contribuyen a brindar una atención médica satisfactoria. Estas guías se diseñan teniendo en cuenta las mejores evidencias científicas y formulando recomendaciones graduadas según su fuerza. Esta investigación describe el proceso de elaboración de una guía con estas características para el manejo de episodios depresivos y para trastornos depresivos recurrentes en el paciente cubano entre 18 y 64 años de edad, así como la validación de su calidad con el instrumento AGREE. La metodología propuesta está validada internacionalmente e incluye el desarrollo de estrategias de búsqueda de información científica y de lectura crítica. Se clasificó el nivel de evidencias y se graduó la fuerza de las recomendaciones elaboradas para responder doce preguntas clínicas desarrolladas por miembros del equipo elaborador de esta guía. Se formularon 38 recomendaciones de alta calidad, sustentadas en 48 evidencias científicas. La guía alcanzó puntuaciones elevadas en la mayoría de los aspectos contemplados en el AGREE analizados por cuatro revisores externos que concluyeron que la misma puede ser **Recomendada** en la práctica médica cubana.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>PÁG 1</b>
1.1 ANTECEDENTES .....	PÁG 1
1.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	PÁG 3
1.3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	PÁG 6
1.4 OBJETIVOS.....	PÁG 7
OBJETIVO GENERAL.....	PÁG 7
1.5 DISEÑO METODOLÓGICO.....	PÁG 8
1.6 APORTES CIENTÍFICOS.....	PÁG 10
<b>2. DESARROLLO .....</b>	<b>PÁG 1</b>
CAPÍTULO I. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS:RELACIÓN CON LA PRÁCTICA MÉDICA Y LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA .....	PÁG 11
I.1 PRÁCTICA MÉDICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	PÁG 11
I.2 EVOLUCIÓN DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	PÁG 16
I.3 ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS: PILAR DE LAS EVIDENCIAS CIENTÍFICAS .....	PÁG 19
CAPÍTULO II. CARACTERIZACIÓN DE LA DEPRESIÓN .....	PÁG 23
II. 1 FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN.....	PÁG 23
II. 2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA DEPRESIÓN .....	PÁG 25
II. 3 MANEJO DE LA ENFERMEDAD DEPRESIVA .....	PÁG 27
II. 4. INVESTIGACIONES PRECLÍNICAS Y CLÍNICAS DE FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS .....	PÁG 31
II. 5 CALIDAD DE LA ATENCIÓN EN SALUD MENTAL Y SU RELACIÓN CON GPC.....	PÁG 35
CAPÍTULO III. ASPECTOS METODOLÓGICOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: PRINCIPALES RESULTADOS.....	PÁG 38
III. 1 METODOLOGÍA DE DESARROLLO DE LA GUÍA .....	PÁG 38

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LAS EVIDENCIAS CIENTÍFICAS Y DE LAS RECOMENDACIONES FORMULADAS .....	PÁG 53
IV.1 PRINCIPALES HALLAZGOS POR PREGUNTAS CLÍNICAS CLAVES DE LA GPC .....	PÁG 53
CAPÍTULO V. METODOLOGÍA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA GUÍA .....	PÁG 90
V. 1 EVALUACIÓN EXTERNA Y VALIDACIÓN. USO DEL INSTRUMENTO AGREE .....	PÁG 90
V. 2 ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA .....	PÁG 93
V. 3 IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA.....	PÁG 94
<b>3. CONCLUSIONES.....</b>	<b>PÁG 98</b>
<b>4. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>PÁG 99</b>
<b>5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>PÁG 100</b>
<b>6. ANEXOS .....</b>	<b>PÁG 127</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Antecedentes

Durante la última década del siglo XX y la primera del siglo XXI, las inversiones en la investigación biomédica aumentaron vertiginosamente. Entre el año 1994 y el 2003, por sólo citar un ejemplo, en los Estados Unidos de América el financiamiento destinado a investigaciones biomédicas aumentó de 37 billones a 94 billones de dólares. Actualmente, la industria médico-farmacéutica constituye la industria estadounidense con mayor porcentaje de obtención de fondos, para un 57 por ciento.<sup>1</sup>

A pesar de esta inversión, la introducción de descubrimientos científicos en la práctica clínica habitual es limitada sobre todo debido al costo elevado del desarrollo de nuevas terapéuticas, lo que ha contribuido a abrir una brecha entre los conocimientos científicos y su aplicación en beneficio de los pacientes.<sup>2</sup>

En el año 2006, Federal Drug Administration (FDA), agencia reguladora federal de los Estados Unidos de América, llamó a modernizar el desarrollo de productos médicos y de tecnologías sanitarias a través del documento Critical Path Initiative.<sup>3</sup> Más tarde, emitió una lista de “oportunidades” donde se enuncian 76 proyectos con intención de contribuir a cerrar la brecha entre el rápido surgimiento de avances biomédicos y la lenta introducción de los mismos en los sistemas de salud pública.<sup>4</sup>

Lo antes expuesto implica una expansión en el alcance de la inversión en la “investigación traslacional” y aumenta la eficiencia del proceso de introducción de

los resultados obtenidos de las investigaciones biomédicas en la práctica clínica.<sup>5</sup> El movimiento de reformas para estrechar la brecha investigación-práctica promueve nuevas formas de prevenir, diagnosticar y tratar problemas de salud transformando los avances en la investigación biomédica en beneficios para los pacientes.<sup>6</sup> Las Guías de Práctica Clínica (GPC) constituyen un esfuerzo para acortar esta brecha, ellas sintetizan y acomodan las evidencias científicas para su uso en la práctica clínica diaria y permiten la introducción de los conocimientos más avanzados. El término de "Evidence based medicine" surge en Canadá en los años 80 para describir la estrategia de aprendizaje utilizada en la Universidad McMaster, en la que se subraya la importancia de la revisión de las pruebas procedentes de la investigación y de la interpretación cautelosa de la información clínica derivada de observaciones no sistemáticas. El concepto "Medicina basada en la evidencia o en pruebas" (MBE), se conoce desde el año 1991 y se difundió por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderado por David Sackett y Gordon Guyatt, vinculados a la citada universidad canadiense.<sup>7</sup> La MBE "es la utilización concienzuda, juiciosa y explícita de las mejores pruebas disponibles en la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes".<sup>8, 9, 10, 11</sup> El enfoque principal de la MBE está orientado al mejoramiento de la práctica clínica y constituye una revolución tanto cuantitativa como cualitativa en el abordaje de la asistencia médica pues incorpora la información y el conocimiento más actualizado a la experiencia médica.<sup>12</sup> Ellas constituyen un conjunto de "recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las

opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica".<sup>13</sup>

## **1.2 Justificación del estudio**

Los trastornos mentales son enfermedades que afectan el área cognitiva, las emociones y control del comportamiento e interfieren en el funcionamiento dentro del marco familiar y laboral. Representan aproximadamente el 14% del total de la carga global de las enfermedades debido a su alta prevalencia, comienzo temprano, persistencia y disfuncionabilidad.<sup>14</sup> Existe vulnerabilidad biológica mayor en las personas que padecen trastornos mentales para padecer enfermedades de otro tipo, además de que estos pacientes tienden a ser discriminados y estigmatizados en la mayoría de las culturas.<sup>15</sup>

La depresión afecta a personas de cualquier edad o sexo y está generalmente sujeta a aislamiento social, pobre calidad de vida y a incremento de la mortalidad por diversas razones.<sup>16</sup> Ocupa la cuarta causa del total de la carga global de las enfermedades y es el contribuyente más importante de la carga no fatal de enfermedades.<sup>17</sup> Esta alta contribución a la carga de enfermedad es debida a una combinación de la alta prevalencia de la depresión, su gran afectación en el funcionamiento, su aparición en edades tempranas de la vida y su curso altamente recurrente. Los pacientes deprimidos pueden convertirse en pacientes crónicos; después de cinco y diez años de seguimiento, el 12% y el 7%, respectivamente, siguen deprimidos.<sup>18</sup> Los datos de prevalencia de depresión mayor y distimia en la población general de Europa occidental son del 12,8 % y 4,1%, respectivamente, más frecuentes en las mujeres (16,5 % y 5,6 %).<sup>19</sup>

Entre los pacientes que se recuperan existe una tasa alta de recurrencia, aproximadamente el 75% de los pacientes experimentan más de un episodio de depresión dentro de los primeros diez años.<sup>20, 21</sup> Esta enfermedad se asocia con una incidencia mayor de muertes prematuras por problemas cardiovasculares. Los pacientes deprimidos son más propensos a sufrir un infarto del miocardio que las personas no deprimidas.<sup>22</sup>

La depresión es catalogada como un desorden episódico, con una alta tasa de remisión, recurrencias sucesivas y suicidio. Dos tercios de los suicidios, problema grave de salud prevenible, están relacionados con la depresión; aproximadamente el 15% de individuos diagnosticados cometen actos de suicidio y alrededor de 877 mil personas mueren por esta causa cada año.<sup>23</sup> El grupo más afectado es el grupo comprendido entre los 15 y 24 años de edad. Se calcula que por cada muerte provocada por suicidio se producen diez tentativas. Igualmente, por cada suicidio consumado se realizan ocho intentos suicidas.<sup>24</sup>

Según datos de la Organización Panamericana de la Salud, se estima que el número de personas con trastornos mentales en la Región de las Américas, aumentará de 114 millones en 1990 a 176 millones en el 2010. En el año 2000, este tipo de trastorno representaba un 24% de la carga de enfermedades en la región y era la depresión el principal componente de esa carga.<sup>25</sup>

En nuestro país no existe un estudio nacional que describa la prevalencia de la depresión, sin embargo, existen reportes de estudios en áreas de salud específicas que estiman que la depresión es frecuentemente observada en

nuestra población y que las cifras pudieran oscilar entre 12 y 18% de la población estudiada. (León Mario, Lomba Paula, comunicación personal, 2009)

Según el último anuario estadístico publicado en el año 2009, la tasa bruta de lesiones autoinflingidas intencionalmente del país fue de 13.1 x 100 000 habitantes, tales estadísticas ubican dichas lesiones entre las diez primeras causas de muerte.<sup>26</sup> Desde el año 2000, estas tasas han disminuido lentamente, no obstante, no deja de ser éste un problema de salud que se mantiene en constante vigilancia y que puede estar condicionado por la presencia de depresión.

El Sistema Nacional de Salud Cubano (SNS) incorpora los nuevos avances científicos a la atención de la población como estrategia de trabajo a fin de reformular conceptos, modernizar su tecnología y revitalizar sus procedimientos. Disponer de una guía con estas características, donde el especialista u otro profesional encuentre recomendaciones específicas y detalladas que le permitan tomar decisiones adecuadas sobre la conducta a seguir con un paciente determinado, en momentos críticos, es de gran utilidad sobre todo cuando no hay algún experto disponible a quien consultar. Para conseguir una reducción de la carga de la enfermedad depresiva, es necesario disponer de evidencias respecto a estrategias de intervención en salud mental que sean eficaces, generalizables y asumibles por el sistema sanitario en el que se van a llevar a cabo. En el proceso de acomodación de las evidencias a la realidad, las GPC aportan conocimientos y experiencias útiles para tomar decisiones bien fundamentadas en situaciones de incertidumbre. La Psiquiatría está utilizando, cada vez más, estándares para la

atención del paciente con trastornos mentales y a pesar de que las guías no sustituyen a un especialista de calidad, pueden brindar información relevante a diferentes especialistas, complementando la experiencia profesional.

En Cuba no existe una Guía de Práctica Clínica basada en evidencias científicas para el manejo de trastornos depresivos, que es la que se propone en este trabajo investigativo. Las GPC publicadas internacionalmente que abordan el manejo de la depresión se han elaborado en países desarrollados con características diferentes en la organización de los sistemas de salud pública y para problemas determinados; las GPC deben responder a necesidades locales y sus recomendaciones deben integrarse al contexto en que se implementarán. Estas razones justifican una guía con estas características para su uso en la práctica clínica en Cuba.

### **1.3 Problema de investigación**

Disponer de una GPC dirigida a la atención de los pacientes entre 18 y 64 años con episodios depresivos y con trastornos depresivos recurrentes ajustada a las características particulares del contexto cubano es una necesidad. La gran variabilidad en el abordaje médico que la depresión genera implica la presencia de incertidumbre acompañando a las decisiones clínicas frente a pacientes individuales. La experiencia en el manejo de los trastornos depresivos que poseen los especialistas cubanos en la esfera de la Psiquiatría necesita complementarse con una validación externa de la misma. Los diferentes estilos de práctica clínica, presión de numerosas fuerzas implicadas en el proceso asistencial, divergencias en criterios sobre el valor relativo de diferentes opciones de tratamiento y recursos

limitados constituyen los principales elementos que motivan la necesidad de elaborar una GPC. En un mundo con exceso de información, de difusión global y complejidad creciente de los problemas clínicos, existen notables dificultades para localizar de forma eficaz y rápida, aquella información que se necesita. Las GPC son constructos científicos útiles en la toma de decisiones surgidas como respuesta a la necesidad de asimilar y aplicar la creciente y contradictoria información disponible.

La elevación de la calidad de la atención médica dispensada a pacientes con depresión y la optimización de la conducta a seguir con los mismos es una necesidad, por todo lo explicado anteriormente. Las GPC contribuyen a la mejora de la calidad de la asistencia médica así como otros instrumentos como son los protocolos de actuación y las vías clínicas orientados a ayudar al médico pero que no presentan posibles alternativas y se basan en criterios de autoridad y no siempre en la mejor evidencia científica disponible.

#### **1. 4 Objetivos**

##### **Objetivo General**

Elaborar una guía de práctica clínica basada en evidencias científicas para el manejo de pacientes adultos cubanos entre 18 y 64 años con episodios depresivos y con trastornos depresivos recurrentes.

##### **Objetivos específicos**

1. Describir el entorno nacional e internacional en relación a la obtención de evidencias científicas y al desarrollo de las Guías de Práctica Clínica.

2. Describir aspectos generales de la depresión relacionados con su etiología, tratamiento y con el diseño de investigaciones en esta afección.
3. Elaborar recomendaciones para el manejo de episodios depresivos leves, moderados, graves y de trastornos depresivos recurrentes para pacientes entre 18 y 64 años.
4. Evaluar la guía sobre la base de la evidencia científica disponible y su grado de calidad.

### **1.5 Diseño metodológico**

**Clasificación de la investigación:** Investigación de desarrollo tecnológico. Se elaboró una guía de práctica clínica para el manejo de pacientes cubanos de ambos sexos, edad entre 18 y 64 años con episodio depresivo leve, moderado o grave o con un trastorno depresivo recurrente según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). En el Anexo 1 aparece una descripción de las entidades nosológicas que en este contexto investigativo se consideraron.

Para dar salida a los objetivos específicos 1 y 2 se realizó una revisión documental de información relacionada con el entorno en que se enmarca la obtención de evidencias científicas, la elaboración de guías de práctica clínica y sobre aspectos generales sobre depresión. Se diseñaron estrategias de búsquedas utilizando lenguaje libre y controlado relativo a estos temas. Se revisaron artículos científicos y capítulos de libros de texto publicados entre 1998 y el 2008, aunque se citan fuentes de años anteriores. Se analizaron otros documentos como clasificaciones internacionales, informes técnicos y sitios web relacionados con el tema de la depresión y de GPC.

Para la elaboración de la guía (Objetivo específico No. 3) se utilizó el manual español *Metodología de elaboración-adaptación-actualización de guías de práctica clínica*<sup>27</sup> que permite la adaptación de guías ya publicadas. Esta metodología consiste en: creación de un equipo multidisciplinario, formulación de preguntas clínicas claves derivadas de problemas locales y que necesiten ser respondidas, búsqueda, evaluación y selección de las GPC de partida para adaptarlas, revisiones sistemáticas de tópicos relacionados con la enfermedad, desarrollo metodológico por preguntas claves y formulación de recomendaciones para la práctica clínica. Para cada etapa, se describieron los pasos que se siguieron y los principales resultados para llegar a las recomendaciones que brinda esta guía. En el Anexo 2 aparece una descripción de la metodología aplicada incluyendo los descriptores médicos utilizados para la búsqueda de información la cual abarcó artículos científicos publicados entre el 2000 y el 2008, con criterios de inclusión y exclusión determinados y relacionados con ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre depresión y a partir de los cuales se sintetizó la evidencia científica que sustentó cada recomendación. Se conformó un documento que incluyó justificación de la guía, objetivos, usuarios finales, síntesis de las evidencias, recomendaciones, estrategias de implementación e indicadores de impacto que se ofrecerá para su utilización en la práctica clínica cubana. Se consultó además el texto *Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico*,<sup>28</sup> documento español validado internacionalmente para la confección de GPC. Para la evaluación y validación de la guía elaborada (Objetivo específico No. 4), cuatro revisores externos al

desarrollo de la misma, utilizaron un instrumento recomendado internacionalmente para la validación de GPC conocido por Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation Collaboration (AGREE). En el Anexo 3 aparece una versión corta de este instrumento y la operacionalidad de sus variables. Se abordan además elementos de la edición, actualización e implementación de la GPC.

### **1.6 Aportes científicos**

El principal aporte es la elaboración de un instrumento para mejorar la calidad de la atención médica del paciente con depresión y trastornos depresivos recurrentes en el marco del Sistema Nacional de Salud de Cuba, mediante la uniformación del manejo diagnóstico y terapéutico de esta enfermedad y la realización de una prescripción racional de los antidepresivos. Constituye la primera GPC en el país basada en evidencias científicas y adaptada a la situación de salud local de la depresión en el grupo poblacional al cual se dirige esta guía. Tiene el potencial de mejorar el proceso asistencial a través de la promoción de intervenciones de beneficio probado y desaconsejar las inefectivas.<sup>29</sup> Su implementación facilitaría la ejecución de investigaciones clínicas de mayor calidad científica al uniformar criterios diagnósticos y terapéuticos. La presente investigación brinda un ejemplo práctico y didáctico de cómo elaborar una GPC, pues en cada etapa de que consta la metodología utilizada, se exponen las tareas realizadas y los principales resultados obtenidos hasta llegar a la validación de la guía por revisores que no participaron en la elaboración de la misma.

## **2. DESARROLLO**

### **CAPÍTULO I. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS: RELACIÓN CON LA PRÁCTICA MÉDICA Y LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Este capítulo tiene como objetivo describir algunos aspectos sobre la relación existente entre la práctica médica, la investigación clínica y la obtención y empleo de evidencias científicas dentro del contexto nacional e internacional. Otros de sus objetivos son describir la evolución de las Guías de Práctica Clínica en el marco internacional e identificar el papel de los ensayos clínicos controlados como pilar de las evidencias científicas.

#### **I.1 Práctica médica e investigación clínica**

Los avances en distintas ramas científicas en el siglo XX favorecen el surgimiento de un nuevo paradigma relacionado con la práctica médica. Este paradigma se basa en evidencias científicas y permite ofrecer servicios médicos de mayor calidad con costos asociados menores. Estimula además, la introducción sistemática del conocimiento científico a la práctica profesional, la educación continua y el desarrollo de la investigación clínica. La práctica médica llamada también práctica clínica puede considerarse como el proceso de interacción médico-paciente. Esta ciencia dispone de un método científico para establecer posibles diagnósticos, etiologías y conductas médicas para restablecer la salud al afectado. La variabilidad en la práctica puede ocurrir debido a incertidumbres, ignorancia y existencia de recursos limitados que originan diferencias en la toma de decisiones sobre pacientes individuales. La hipótesis más extendida

actualmente sobre el origen de estas diferencias es la que relaciona la variabilidad con el grado de incertidumbre que acompaña a la toma de decisión, por lo que es necesario que los decisores de políticas de salud se preocupen por generar y publicar recomendaciones para estas circunstancias.

En ocasiones, aspectos novedosos y basados en la evidencia científica sufren retrasos en la introducción a la práctica médica. Las guías de práctica clínica basadas en evidencias científicas deben incorporarse a los procedimientos médicos después de ser revisadas y adaptadas a las condiciones reales de cada contexto. Dichas guías son medios efectivos para mejorar el proceso de salud pública en términos de calidad y eficiencia.

Uno de los pasos fundamentales es saber localizar las evidencias científicas disponibles en la literatura que sustenten determinadas interrogantes a partir de un problema clínico relevante, estas evidencias una vez obtenidas deben ser evaluadas científicamente y se debe comprobar la validez y utilidad de los resultados obtenidos.<sup>30</sup> Los avances recientes en la medicina basada en la evidencia y la elaboración de guías para la salud pública han hecho que la brecha entre ciencia y práctica sea sobresaliente y en ocasiones inaceptable.<sup>31</sup>

Para cerrar esta brecha entre la investigación y la práctica médica primero debe cerrarse la brecha entre los “investigadores” y los que ejercen la asistencia médica.<sup>32</sup>

Existen diferencias en varios aspectos entre la práctica clínica habitual y aquella que utiliza las evidencias científicas disponibles con implementación de GPC. En la Tabla 1 aparecen las diferencias más importantes.

**Tabla 1. Diferencias entre la práctica clínica habitual y práctica clínica asociada a la implementación de GPC**

<b>Aspectos</b>	<b>Práctica clínica habitual</b>	<b>Práctica clínica con implementación de GPC</b>
Fuente de conocimiento	Experticia individual	Sistematicidad de la evidencia
Importancia de la investigación	Marginal	Central
Habilidades esenciales	Clínicas	Clínicas más evaluación crítica de la literatura
Análisis de la información	Al azar	Revisiones sistemáticas
Fuentes primarias de la información	Libros de textos, artículos científicos, experiencia	Resumen de la evidencia disponible
Importancia de la epidemiología, estadísticas y economía	Baja	Alta
Presunción de que los tratamientos producen beneficios	Alta	Baja
Reconocimiento de que muchos tratamientos pueden ser inefectivos o perjudiciales	Bajo	Alto
Actualización de los conocimientos	No sistemático, cursos, congresos, revistas especializadas	Sistemático
Importancia de la evaluación de los resultados	Baja	Alta
Naturaleza de la relación con los pacientes	Basada en la autoridad médica	Basada en la autonomía del paciente

Fuente: Hernández AR. Las guías de práctica clínica en la atención médica. Rev Cubana de Ortop y Traumatol 2008;22(2):5-12.

Es una tendencia internacional, que los profesionales que brindan atención médica diseñen e implementen investigaciones relativas a intervenciones de salud mental y que éstas no sólo sean evaluadas sobre la base de los resultados del uso del servicio, sino también en el grado en que las actividades son controladas por los participantes y no por los expertos. En vez de promover la medicina basada en la evidencia, se promueve la evidencia basada en la medicina para guiar la práctica médica.<sup>33</sup>

En el contexto cubano, la prevención y la asistencia médica están integradas a la investigación clínica, los problemas de salud de la comunidad se abordan con investigaciones cuanti-cualitativas de alto rigor científico y ético. Los investigadores dedican tiempo para descubrir, interpretar y reportar datos, pero estos datos solo se convierten en evidencia si han sido utilizados para tomar decisiones, por tanto involucrar en las investigaciones a aquellos que utilizan la evidencia puede potenciar la sostenibilidad de nuevas terapéuticas. El modelo donde se involucran los que utilizan la evidencia en el proceso de investigación ha sido catalogado como investigación participatoria y existe un gran interés en incorporar este enfoque en el diseño e implementación de intervenciones de salud mental.<sup>34</sup>

El proceso salud-enfermedad mental abarca desde las acciones de promoción de salud hasta la rehabilitación del hombre enfermo. El subsistema de salud mental, dentro del Sistema Nacional de Salud, se adhiere perfectamente al modelo de la atención integral y se incorpora a los servicios y programas de salud pública e

integra además los derechos humanos de los pacientes con trastornos mentales y de sus familiares. Las innovaciones necesitan transformarse para ajustarse a diversas condiciones locales entre pacientes, profesionales de la salud, estructuras organizacionales y niveles de administración.<sup>35</sup>

Los métodos más utilizados para obtener evidencias científicas son las revisiones sistemáticas y los estudios de meta-análisis de ensayos clínicos controlados.<sup>36</sup>

### **Revisiones sistemáticas**

Una revisión sistemática (RA) se define como una manera de evaluar e interpretar toda la investigación disponible relevante respecto de una interrogante de investigación particular, en un área temática o fenómeno de interés. En particular este método propone tres etapas fundamentales: planificación de la revisión, desarrollo de la revisión y publicación de los resultados de la revisión.<sup>36</sup> La necesidad de una revisión sistemática surge del requerimiento de un investigador de resumir toda la información existente sobre algún fenómeno de interés de manera rigurosa e imparcial, con el objeto de iniciar otras actividades de investigación. La necesidad del rigor científico en la producción de revisiones sistemáticas ha conllevado al desarrollo de un proceso formal en su realización, de hecho, constituyen investigaciones científicas.

El desarrollo de revisiones sistemáticas requiere de los siguientes pasos:<sup>37</sup>

1. Definición de una pregunta terapéutica apropiada y de una formulación de la intervención a estudiar, relevante para determinados grupos de pacientes y de resultados adecuados.

2. Búsqueda de literatura publicada y no publicada sobre ensayos clínicos controlados en todas las fuentes de información disponibles.
3. Evaluación por parte de dos revisores independientes de todos los estudios posibles para chequear criterios de elegibilidad para su inclusión en la revisión.
4. Combinación de los resultados individuales a través de estudios de meta-análisis.
5. Ubicación de los resultados en contexto teniendo en cuenta la calidad y heterogeneidad de los estudios incluidos, el impacto de los sesgos y la aplicabilidad de los hallazgos.

### **Meta-análisis**

Los estudios de meta-análisis (MA) son técnicas estadísticas que permiten la combinación de hallazgos encontrados en estudios independientes, se utiliza frecuentemente para evaluar la efectividad clínica de intervenciones de salud utilizando dos o más ensayos clínicos controlados. Esta técnica brinda una estimación precisa del efecto de tratamiento y su validez depende de la calidad de la revisión sistemática en la que se basa.<sup>38</sup>

### **I.2 Evolución de las Guías de Práctica Clínica**

Numerosos países tienen experiencia en el desarrollo, evaluación e implementación de guías, pero no fue hasta el 2001 que se estableció un marco de colaboración internacional con el objetivo de evitar la duplicación de esfuerzos y armonizar los objetivos y las estrategias para este proceso. En el año 2002, un grupo multinacional de expertos se organizó y comenzó la promoción del desarrollo e implementación sistemática de guías prácticas, surge así la Red

Internacional de Guías (GIN). Un año más tarde esta organización disponía de una Biblioteca Internacional de Guías y de una base de datos con más de 2 000 documentos que incluye guías publicadas, en desarrollo y herramientas para la elaboración de las mismas. En el 2009, 96 organizaciones pertenecientes a 39 países formaban parte de esta red; actualmente existen más de 6 000 documentos online.<sup>39</sup>

Las GPC han sufrido cambios importantes durante la última década, sobretodo en los aspectos referentes a la búsqueda exhaustiva de información literaria, en la evaluación de la calidad de la evidencia científica y en la graduación de la fuerza de las recomendaciones. La decisión sobre si una recomendación va a resultar útil para el paciente o no es una decisión difícil y está influenciada por diversos factores que complejizan esta etapa de la investigación. Estas guías pretenden mejorar la calidad, la eficiencia y la seguridad de decisiones basadas en información científica relevante a través de la disminución de la variabilidad de la práctica médica y puesto que facilitan decisiones diagnósticas y terapéuticas correctas.

Un grupo de investigadores de 13 países desarrollaron en 1998 el instrumento AGREE, como parte de un proyecto de investigación financiado por la Unión Europea. La colaboración AGREE está constituida por un amplio grupo de instituciones académicas y agencias productoras de guías.<sup>39</sup> Los objetivos del proyecto eran generar un marco para la creación de una iniciativa internacional coordinada con el fin de evaluar guías de práctica clínica e identificar áreas potenciales de armonización para la elaboración de guías.

El objeto del instrumento AGREE es ofrecer un marco sistemático para el análisis de los componentes claves que determinan la calidad de las guías, incluyendo la elaboración y documentación del proceso. Para su validación se generó un listado inicial de 82 criterios sobre instrumentos preexistentes, listas de evaluación y bibliografía relevante que correspondía a las áreas propuestas. Se elaboró un borrador que incluía 24 criterios, el cual fue evaluado por 195 evaluadores en 100 guías de 11 países participantes. Después de las correcciones pertinentes se generó un segundo borrador que fue nuevamente testado, utilizando una muestra aleatorizada de tres guías por país de las 100 originales, proceso que reclutó a 70 nuevos evaluadores. La versión final del instrumento contiene 23 criterios agrupados en seis áreas o dominios.

La aceptación del instrumento fue alta: el 95% de los evaluadores dijo que el documento era fácil de aplicar y pensaba que era útil para la evaluación de la calidad de las guías. La fiabilidad era adecuada para la mayor parte de las áreas:  $\alpha$  de Cronbach con un rango de 0,64 a 0,88; la fiabilidad Inter- evaluador dentro de cada área (coeficiente de correlación intra-clases) con un rango de 0,57 a 0,91 para cuatro evaluadores por guía.<sup>40</sup> Las principales características de este instrumento se encuentran en el Anexo 3.

Las GPC representan la estandarización de procesos y procedimientos, la manera de obtener un resultado en un determinado momento, como garantía de un nivel óptimo de calidad. No todos los procedimientos médicos son estandarizables en la misma medida, y el grado de progreso en todas las especialidades de la medicina no se comporta de igual manera. La variabilidad en la práctica clínica, presente al

comparar zonas geográficas, se puso de manifiesto en publicaciones científicas a principios de los años ochenta en los Estados Unidos, estudiando, especialmente, procedimientos quirúrgicos.<sup>41</sup>

Las GPC, como recopilaciones sistemáticas que ordenan y sintetizan el estado del conocimiento existente van dirigidas a los principales actores del sistema, pacientes y profesionales; pero también a otros participantes como gestores, planificadores, juristas, medios de comunicación y público en general.<sup>42</sup>

### **I.3 Ensayos Clínicos controlados: pilar de las evidencias científicas**

Los ensayos clínicos controlados (ECA) constituyen una fuente invaluable del conocimiento. Existen diversos conceptos para definir un ensayo clínico, generalmente es considerado como un experimento que se realiza en humanos de forma planificada para evaluar la eficacia, seguridad y la calidad de intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas. Este tipo de estudio es de naturaleza prospectiva, se caracteriza por ser aleatorio, ser enmascarado, por el uso de grupos controles y por la utilización de muestras de pacientes.

Durante siglos muchos médicos se han preguntado cómo comparar intervenciones terapéuticas y cómo evitar la posibilidad de error al hacerlo. James Lind en el siglo XVIII, fue uno de los pioneros en el desarrollo de la investigación clínica.<sup>43</sup>

En 1834, el médico francés Pierre Charles Louis propuso la utilización de un método numérico para evaluar el efecto comparativo de las intervenciones clínicas, sentando las bases para el uso del método estadístico en la investigación en salud. El fisiólogo francés Claude Bernard, en 1865, en el documento *Introducción al estudio de la medicina experimental*, indicó que era necesario

introducir la comparación entre terapéuticas médicas para demostrar la efectividad de las mismas.<sup>44</sup>

Sir Austin Bradford Hill estadístico y director de la unidad de investigación del Consejo de Investigaciones Médicas en el Reino Unido, promovió el uso del azar para asignar tratamiento a pacientes, en una serie de artículos que comenzaron en Lancet y luego serían compilados en un libro de Bioestadística.<sup>45</sup> De acuerdo con este autor el primer ensayo clínico aleatorizado informado en la historia de la medicina es el que evaluó la estreptomina para la tuberculosis en el año 1948, por lo que este año constituye un hito en la medicina moderna. Para la mitad del siglo pasado, esta metodología evolucionó hacia el ensayo clínico controlado y aleatorizado, que consiste en comparar diferentes alternativas terapéuticas en pacientes asignando cada intervención a través de la aleatorización.

La evidencia científica necesaria para la elaboración de guías de práctica clínica y sustentar la formulación de sus recomendaciones puede provenir de diferentes tipos de estudios, sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados son generalmente considerados los más importantes. Gran número de las investigaciones de las cuales se nutren las GPC tienen gran validez interna lo cual brinda fortaleza a la fuerza de la evidencia, pero por lo general, han sido estudios débiles en relación a su validez externa.

El porcentaje de ensayos clínicos utilizados como soporte de estas guías ha aumentado de un 5% en 1979 a un 47% en 1999. En un estudio realizado por Giannakakis se observó que de 4 853 referencias bibliográficas que aparecían en las guías estudiadas, 393 correspondían a ensayos clínicos aleatorizados (8,1%

del total), 19 a revisiones sistemáticas (0,4%), y 23 a estudios de meta-análisis de ensayos clínicos controlados (0,5%).<sup>46</sup> Ha existido un claro incremento de la utilización de la evidencia aleatorizada en la elaboración de guías de práctica clínica, en la última década.

El ensayo clínico es considerado el pilar metodológico más importante sobre el que se sustenta la investigación clínica moderna, constituye un motor impulsor para la medicina basada en evidencia y es uno de los primeros niveles de evidencia científica.<sup>47</sup> El número de revistas médicas especializadas existentes, de ECA o de otras publicaciones científicas que aparecen cada año es inmenso. Toda esta ingente cantidad de conocimiento publicado no se puede abordar sin las herramientas que permitan el acceso a todas las fuentes posibles para recuperar y seleccionar los trabajos científicos más significativos. Ya no es válido, a pesar de que continúa desempeñando un papel muy importante, confiar en la última edición del tratado de referencia que actualice la forma de abordar, diagnosticar o tratar una enfermedad concreta. El conocimiento cambia y se modifica rápidamente, y hay que estar alertas para actuar o procurar actuar en todo momento con el mejor y más efectivo conocimiento científico. Es preciso que todo este conocimiento responda al más alto grado de rigor científico (experimentación y reproducibilidad) y se distancie de lo que es simplemente anecdótico o espurio.<sup>48</sup>

El grado de conocimiento existente y la profundidad que éste ha adquirido en diversas materias relacionadas con las investigaciones biomédicas resultan inimaginables, se necesita de una herramienta que permita adquirir y sintetizar los nuevos conocimientos. Se puede afirmar que la GPC es una herramienta que

permite resumir la información científica disponible; ordenan y sintetizan el estado del conocimiento existente y apoya al movimiento global para que el conocimiento científico trascienda fronteras geográficas, que se erige como una forma atractiva de colaboraciones entre diversos grupos y países.<sup>49</sup> Que estas guías sirvan de ayuda real y mejoren la calidad de la asistencia no depende sólo de la actitud de los profesionales ante las mismas, sino también del apoyo institucional y las mejoras en su desarrollo e implementación.<sup>50</sup>

**Consideraciones finales:** las guías tradicionalmente utilizadas en medicina han sido elaboradas en su generalidad sobre la base de la experiencia de los especialistas de diversas materias. Esta modalidad cedió el paso a aquellas formuladas por grupos especializados, hasta llegar a las nuevas versiones de guías elaboradas por grupos multidisciplinarios que utilizan la mejor evidencia posible con el propósito de formular recomendaciones sólidas y que son elaboradas con metodología rigurosa y sometidas a evaluaciones exigentes. Se ha abierto un nuevo paradigma en la elaboración de las GPC. La GPC es una herramienta que permite resumir la información científica disponible; ordenan y sintetizan el estado del conocimiento existente y favorecen el intercambio internacional. El ensayo clínico controlado representa un papel importante en la obtención de las evidencias científicas necesarias para desarrollar una GPC de alta calidad ya que constituye el patrón de oro de evaluación nuevos fármacos y propulsor de la Medicina basada en la evidencia.

## **CAPÍTULO II. CARACTERIZACIÓN DE LA DEPRESIÓN**

Uno de los objetivos de este capítulo es describir aspectos de actualidad de la depresión como son su fisiopatología y las teorías más frecuentemente invocadas en la aparición de síntomas depresivos así como algunos elementos claves sobre el diagnóstico, tratamiento farmacológico y psicoterapéutico de la depresión. El otro objetivo es identificar las principales características en el diseño y limitaciones de los estudios preclínicos y clínicos para evaluar nuevos antidepresivos.

### **II. 1 Fisiopatología de la depresión**

La depresión es un síndrome en el que predominan síntomas afectivos, pero pudieran además estar presentes síntomas cognitivos, volitivos y somáticos, por lo cual existe una afectación global de la esfera psíquica.<sup>51</sup>

En los primeros años de la década del 70 a los trastornos depresivos se les reconocieron como posibles etiologías factores biológicos, psicológicos y sociales. Se introdujo por Akiskal y Mckinney la teoría de una disfuncionalidad del sistema diencefálico como sustrato patológico de los trastornos depresivos con repercusiones en el córtex cerebral, sistema límbico y eje hipotálamo-hipofisario adrenal.<sup>52</sup>

El estado fisiopatológico de la depresión involucra una tríada de síntomas: humor depresivo, anhedonia y fatiga. Pueden aparecer otros síntomas como trastornos del sueño, trastornos psicomotores, sentimientos de culpa, baja autoestima, ideas suicidas y trastornos gastrointestinales. La depresión no es una enfermedad homogénea, es un fenómeno complejo con diferentes subtipos y probablemente

con más de una etiología. Incluye episodios progresivos con o sin características psicóticas e interacciones con otros trastornos mentales y somáticos.<sup>53</sup>

El descubrimiento de los fármacos antidepresivos en los años 1950 condujo a la primera hipótesis bioquímica de la depresión, la cual sugería que la principal causa de este trastorno era un deterioro de la función monoaminérgica central y estaba enfocada en las anormalidades funcionales de los neurotransmisores serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA).<sup>54</sup>

No hay dudas que el sistema monoaminérgico es una de las piedras angulares, pero también hay que tomar en cuenta las múltiples interacciones con otros sistemas cerebrales y la regulación de la función del sistema nervioso central. Existen otras posibles causas como son factores genéticos, medioambientales y el impacto de eventos psicológicos. Existe evidencia epidemiológica de que los factores genéticos contribuyen al desencadenamiento de trastornos mentales y la herencia de los mismos está estimada hasta en un 80%. En los últimos años se han demostrado vínculos entre los trastornos bipolares y regiones identificadas en los cromosomas 4, 5, 12, 18, y 21, y en el cromosoma X.<sup>55, 56</sup>

Se han investigado otras sustancias como el factor liberador de corticotropina y la melatonina. Se han estudiado, además, anormalidades hormonales con niveles alterados de cortisol, hormona del crecimiento y hormona tiroidea lo que indica posibles alteraciones endocrinas especialmente, la disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Los niveles elevados de cortisol en sangre en pacientes deprimidos ha sido uno de los hallazgos biológicos de más relevancia, constatándose que los mismos suprimen la hormona liberadora de corticotropina.

Se ha descubierto que la señalización del receptor corticoesteroideo no adecuada pudiera ser un mecanismo clave en la patogénesis de la depresión.<sup>57</sup>

Algunos estudios indican que la inmunosupresión pudiera jugar un rol importante en la aparición de síntomas depresivos, pues se han encontrado niveles elevados de citoquinas en plasma y alteraciones en los linfocitos y células Natural Killers (NK) en pacientes deprimidos.<sup>58, 59</sup> Ha sido reportado además malfuncionamiento de la hormona del crecimiento, del eje tiroideo, en receptores opiodes y en la sustancia P.<sup>60</sup>

Otra de las posibles teorías de la fisiopatología de la depresión involucra la adaptación o la plasticidad del sistema neuronal. La depresión pudiera ser causa de la incapacidad del organismo de brindar respuestas adaptativas adecuadas ante situaciones de stress u otro estímulo adverso, y los antidepresivos pudieran actuar induciendo una respuesta adecuada.<sup>61</sup>

## **II. 2 Diagnóstico clínico de la depresión**

Durante los siglos anteriores y aún en este siglo que recién comienza, la utilización del concepto depresión es muy variada, aunque en términos generales podemos decir que su mayor uso está relacionado con lo que se refiere a una entidad psiquiátrica, la depresión se relaciona indistintamente con un síndrome, con un síntoma, un estado, una emoción o un sentimiento. El empleo del término depresión comienza a aparecer en los textos especializados hacia el siglo XIX, pero no se utilizaba como categoría diagnóstica. La introducción del término depresión en el campo de la Psiquiatría se atribuye a Adolf Meyer, quien propone

sustituir el término de melancolía que era frecuentemente utilizado en obras científicas de la época.<sup>62</sup>

Bajo el término depresión se describen diferentes formas de estados patológicos en los que la principal característica es el estado de ánimo deprimido. Por esta razón se hacen esenciales y necesarias las clasificaciones de los trastornos afectivos. La clasificación de la depresión es compleja y aún no existe un consenso para nombrarla, así se pueden encontrar expresiones como Trastornos del Estado de Ánimo, Trastornos Afectivos, Trastornos del Humor, entre otras.

A mediados del siglo pasado con la ayuda de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-6 (OMS, 1948) y tres años después con el surgimiento de la clasificación conocida como "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" DSM-I, comienza una labor internacional de síntesis y unificación de criterios en la clasificación de los trastornos psiquiátricos. Las últimas clasificaciones con orientación clínica más conocidas y utilizadas<sup>63</sup> son la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 y la norteamericana DSM-IV.

La Clasificación de Trastornos Mentales y del Comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), publicada en 1992, provee para cada categoría que aparece en su Capítulo V (Trastornos mentales y del comportamiento) una descripción general con orientaciones concernientes al diagnóstico, así como comentarios sobre el diagnóstico diferencial y una lista de sinónimos y de términos de exclusión.<sup>64</sup>

La mayoría de los especialistas consideran que estas clasificaciones son válidas y útiles, pero otros encuentran en ellas deficiencias, razón por la cual se muestran contrarios a su uso. Sin embargo, las clasificaciones en Psiquiatría permiten avanzar en el campo de conocimiento de los trastornos mentales. La nosología en esta especialidad es una necesidad y constituye un marco referencial para realizar un diagnóstico preciso y realizar estudios epidemiológicos.<sup>65, 66</sup>

### **II. 3 Manejo de la enfermedad depresiva**

El manejo de una enfermedad determinada es un sistema coordinado de intervenciones de salud y de promoción dirigido al grupo poblacional con dicha enfermedad que requiere además un esfuerzo individual de cada paciente. Los objetivos de contar con una guía actualizada para el manejo clínico de los trastornos depresivos están encaminados a:

1. Incrementar el número de pacientes con tratamientos adecuados en el tiempo, y apropiado tanto de forma medicamentosos como psicoterapéuticos.
2. Incrementar la detección y el diagnóstico de depresión con la aplicación de criterios específicos y de instrumentos validados.
3. Incrementar el conocimiento de los profesionales de la salud ya que los pacientes deprimidos generalmente se presentan a consultas con problemas somáticos y no con problemas psíquicos.

### **Tratamiento farmacológico de la depresión**

La primera generación de antidepresivos, los Antidepresivos tricíclicos (ATC) y los Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), elevan las concentraciones de 5-HT y/o Norepinefrina (NE) y son eficaces en el alivio de síntomas de depresión.

Ambos tipos de fármacos han sido utilizados con gran éxito durante mucho tiempo, pero tienen eventos adversos indeseables que pueden limitar su uso. Los ATC actúan sobre otros transmisores del Sistema Nervioso Central (SNC) y del Sistema Nervioso Periférico (SNP) como los histaminérgicos y acetilcolinérgicos produciendo sedación, hipotensión, visión borrosa, sequedad de la boca entre otros. En caso de sobredosis pueden amenazar la vida de los pacientes debido a sus efectos sobre el sistema cardiovascular.<sup>67</sup>

La aparición de eventos adversos con el uso de este tipo de medicamentos hace que los pacientes no se adhieran a los esquemas de tratamiento o no tomen las dosis recomendadas por un periodo adecuado por lo cual quedan sub-tratados. El desarrollo de una nueva generación de antidepresivos tiene como objetivos mejorar la seguridad y la tolerabilidad en los pacientes, es por esta razón que aparecen en el mercado los inhibidores selectivos de la re-captación de la serotonina (ISRS), los inhibidores selectivos de la re-captación de la norepinefrina como la Reboxetina, inhibidores de ambas sustancias como la Venlafaxina y las sustancias que actúan sobre múltiples receptores como la Mirtazepina, Nefazodona, entre otras.<sup>68</sup>

Con el uso de estos medicamentos se ha reducido la incidencia de reacciones adversas, pero existen pacientes que son resistentes y pudieran no ser tratados adecuadamente con los mismos. Se han propuesto terapias combinatorias para elevar la eficacia de estos tratamientos. Se han explorado formas para encontrar mejores tratamientos antidepresivos y han aparecidos otras sustancias como el antagonista a la sustancia P la cual tiene una actividad similar a la Paroxetina;

este compuesto fue identificado como una taquiquinina intestinal en 1931 y se cree que esté involucrada en el control de otras múltiples funciones autonómicas, especialmente en la transmisión del dolor.<sup>69</sup>

En los últimos años se ha dado importancia al estudio del citocromo P-450 en Psiquiatría, específicamente CYP3A, CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9. Los fármacos son metabolizados por diferentes enzimas y variantes genéticas de lo que deriva la clasificación de los individuos en: Pobres metabolizadores, Metabolizadores normales y Metabolizadores extensivos. Los pacientes que son pobres metabolizadores pueden mostrar concentraciones elevadas en sangre de los fármacos administrados en dosis convencionales. Se debe tomar en cuenta que los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos mentales son complejos, diferentes genes pudieran estar involucrados y modular la respuesta a los fármacos. El campo de la Farmacogenética se expande rápidamente, la identificación de subtipos de poblaciones de sujetos y el descubrimiento de fármacos para determinados blancos influirá en la individualización de la terapia para cada paciente necesitado.<sup>70,71,72</sup> En el Anexo 4, aparece la Clasificación Funcional de los principales antidepresivos existentes.

### **Tratamiento psicoterapéutico de la depresión**

La psicoterapia es una modalidad terapéutica de gran utilidad en el tratamiento de muchos trastornos mentales. Existen diversos tipos de tratamientos psicológicos que incluyen la terapia cognitivo conductual, la terapia interpersonal, la psicoterapia breve y la orientación. Todos estos tratamientos han mostrado ser efectivos en los trastornos mentales frecuentes.<sup>73</sup>

El psiquiatra norteamericano Aaron Beck introduce una nueva forma de terapia que enfatizaba sobre la posibilidad de cambiar “funciones cognitivas” disfuncionales de los pacientes aquejados de trastornos mentales; surge así la Terapia Cognitiva Conductual, como una de las modalidades más importantes para el tratamiento psicológico.<sup>74</sup> Se considera una modalidad frecuentemente usada por los terapeutas debido a sus claros principios, facilidad de aplicación y corta duración. Los ensayos clínicos controlados para evaluar esta modalidad en diferentes trastornos han aumentado durante los últimos años, comprobándose en estudios de meta-análisis, que el efecto de este tratamiento es mejor que los tratamientos controles utilizados. Se ha demostrado que pudiera ser mejor que la terapia con antidepresivos e igual de efectiva que otros tipos de terapia conductual por lo que, se ha considerado su inclusión en guías para el manejo de los trastornos depresivos.<sup>75</sup>

Es una terapia económica pues solo se requiere de 12-20 sesiones para observar cambios en la conducta del paciente. Son diversas las técnicas que conforman esta modalidad terapéutica como por ejemplo, terapia conductual dialéctica, terapia meta-cognitiva, terapia conductual racional-emotiva, entre otras, pero todas, constituyen una familia de intervenciones relacionadas que siguen los mismos principios y supuestos.<sup>76</sup>

De forma general, el terapeuta junto al paciente identifica, evalúa y modifica las distorsiones en las funciones cognitivas para producir evaluaciones más realistas y adaptivas, y cambiar conductas que conlleven a una reducción de síntomas. La terapia cognitivo conductual ha mostrado ser más efectiva para aliviar los

síntomas depresivos comparada con la terapia psicodinámica, la terapia interpersonal y la terapia de apoyo.<sup>77</sup>

Otra modalidad terapéutica para tratar los trastornos depresivos la constituye la terapia familiar. La terapia familiar puede definirse como cualquier intervención psicoterapéutica que enfatice en la alteración de las interacciones entre los miembros de la familia y busque mejorar el funcionamiento familiar como una unidad, o el funcionamiento de los miembros individuales de la familia. El objetivo de la terapia familiar para la depresión es trabajar con los participantes y su familia con el propósito de desconectar las formas destructoras de comunicación, y mediante ese proceso, reducir los síntomas de depresión.

## **II. 4. Investigaciones preclínicas y clínicas de fármacos antidepresivos**

### **Estudios Preclínicos**

La dificultad principal para la investigación preclínica de la depresión es el hecho de que este trastorno afecta el área cognitiva relacionada con la motivación y autoestima, lo cual es poco factible de reproducir en modelos animales. A pesar de que existen algunos modelos animales para el estudio del miedo, dolor y pérdidas, no se ha podido afirmar que realmente modelen el comportamiento humano. Es por estas razones, que la piedra angular en la investigación psiquiátrica sea el estudio de los efectos de los antidepresivos.

La comprensión de las vías y mecanismos que subyacen en el tratamiento antidepresivo pueden complementar y permitir el avance de la comprensión del trastorno depresivo. Los modelos animales brindan la posibilidad de estudiar los mecanismos neurobiológicos y pueden contribuir de forma valiosa al desarrollo de

nuevos fármacos. De forma general, se puede afirmar que los modelos animales pueden ser utilizados con tres propósitos fundamentales:<sup>78</sup> realizar bio-ensayos del comportamiento (el modelo más conocido es el llamado “Síndrome 5-HT” y se utiliza por ejemplo para medir la respuesta de los receptores de 5-HT a fármacos agonistas); realizar pruebas de pesquisajes predictivas en la industria farmacéutica; investigar aspectos de la psico-patología mediante la simulación de algunos trastornos.

Como los patrones sintomáticos de la depresión son heterogéneos, la utilización de estos modelos se ha visto limitada. Existen modelos para estudiar pérdidas de apetito, falta de motivación y retardo psicomotor, sin embargo, algunos autores dudan de la validez de algunos de estos modelos. Síntomas como los sentimientos de culpa o la ideación suicida no han podido ser modelados en animales. Tampoco se han podido desarrollar modelos que respondan a la terapia electro-convulsiva pero no a los antidepresivos tricíclicos. La naturaleza episódica de la depresión tampoco ha sido explorada. Se han desarrollado además, modelos de stress que constituyen la mayoría de los modelos relacionados con la depresión y modelos de separación. Existen otros modelos como aquellos en que se destruye el bulbo olfativo de ratas, las cuales comienzan a mostrar cambios en el comportamiento con elevación de los niveles de cortico-esteroides los cuales son revertidos por el uso de antidepresivos.<sup>79</sup>

### **Estudios Clínicos**

Los ensayos clínicos con antidepresivos generalmente son estudios de diseño paralelo, aleatorizados, controlados, a doble ciego y con la inclusión de un periodo

de lavado antes del inicio de los tratamientos. En algunas de sus fases necesitan obligatoriamente la comparación con un grupo placebo. Es de suma importancia para el diseño de estos estudios tener en cuenta cómo se debe estructurar el tratamiento de esta enfermedad. El curso de la enfermedad depresiva se caracteriza por periodos cíclicos.

Frank y col.<sup>80</sup> propusieron en 1991 un esquema conceptual para los términos remisión, recuperación, recaída y recurrencia. La primera es considerada como la restauración completa del funcionamiento del paciente, paciente asintomático, aunque no implica ausencia total de síntomas, en tanto que la segunda (recuperación) se conoce como la remisión superior a un determinado período de tiempo en la que el paciente está asintomático o sólo tiene uno o dos síntomas leves. El término suele usarse para designar la recuperación del episodio, no de la enfermedad. El concepto denota una vuelta a la normalidad o al estado habitual, por lo que constituye el objetivo primario del tratamiento de los episodios depresivos agudos. El criterio para establecer la recaída incluye la reaparición de los síntomas que constituyen el síndrome durante el periodo de remisión, cualquier episodio que ocurra dentro de los seis meses después de haber ocurrido una respuesta, remisión de los síntomas o empeoramiento de un episodio controlado. Por último, se considera la recurrencia como la aparición de un nuevo episodio durante el período de recuperación.

Según estos autores el tratamiento antidepresivo puede ser dividido en tres etapas de tratamiento: de la fase aguda (seis-doce semanas), continuación de la terapia cuatro-nueve meses (para prevenir la recaída) y una terapia de mantenimiento

(para prevenir la recurrencia) por un año o más; los ensayos clínicos deben de estar encaminados a evaluar el tratamiento en cada una de estas fases.

Además de las limitaciones que aún se tienen en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, sobre los modelos animales para estudios preclínicos y en el diagnóstico de la enfermedad, existen limitaciones en el diseño de los estudios clínicos de nuevos fármacos antidepresivos.

No existen hasta el momento, variables “duras” para realizar mediciones en estos estudios. Los principales resultados se evalúan a través de variables subjetivas y se basan en escalas para la evaluación de la respuesta por lo que son considerados no muy confiables, lo que dificulta el desarrollo de ensayos clínicos de prueba de concepto. Sin embargo, recientemente Gelenberg y col. propusieron una metodología para la aplicación de este tipo de estudio como una estrategia necesaria que sirva de base a los estudios clínicos confirmatorios.<sup>81</sup>

La escala utilizada con mayor frecuencia para la evaluación de la respuesta a los fármacos antidepresivos es la Escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D), la cual desde el punto de vista metodológico no es perfecta, responde parcialmente a los requerimientos de las clasificaciones utilizadas en el diagnóstico de la enfermedad que permiten capturar en su totalidad el síndrome depresivo.<sup>82</sup>

Se adiciona, además, que el efecto placebo aparece el 30-40% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos con tasas más elevadas en los estudios de los antidepresivos, lo que dificulta la obtención de diferencias de respuestas entre los grupos de tratamientos activos y placebo. Brandon<sup>83</sup> hace un resumen de estos y expone algunos elementos acerca del uso del placebo, pone de manifiesto las

evidencias del beneficio de los antidepresivos cuando se comparan con placebo, ya sea inerte o activo y analiza las ventajas y desventajas del uso de estos últimos.

## **II. 5 Calidad de la atención en salud mental y su relación con GPC**

La calidad en salud mental se dirige fundamentalmente a evaluar si los servicios brindados alcanzan los resultados planificados y su coherencia con las prácticas actuales basadas en la evidencia. Este concepto involucra a personas con trastornos mentales, a sus familiares y al personal de la salud que les brinda atención. Los conocimientos científicos y las tecnologías disponibles deben emplearse de la mejor forma posible. Según la OMS,<sup>84</sup> una buena calidad implica entre otros aspectos que los servicios de salud mental preserven la dignidad de las personas con trastornos mentales; proporcionar cuidados, tanto clínicos como no clínicos, aceptados y relevantes, destinados a reducir el impacto del trastorno y a mejorar la calidad de vida de las personas con trastornos mentales; hacer un uso más eficiente y efectivo de los escasos recursos de salud mental; asegurar que la calidad de la atención mejore en todas las áreas, incluyendo la promoción de la salud mental, la prevención, el tratamiento y la rehabilitación en atención primaria, así como en los dispositivos residenciales comunitarios, ambulatorios y de internamiento.

La calidad asegura la utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos eficientes y las Guías de Práctica Clínica constituyen un instrumento que ayuda a asegurar que en los tratamientos se empleen los conocimientos científicos más recientes y las nuevas tecnologías y que estos, a su vez, sean coherentes con las evidencias científicas. Los profesionales del SNS deben estar familiarizados con

dichas evidencias, por lo que debe facilitarse la diseminación e implementación de las GPC y organizar los servicios basados en tales conocimientos conforme a los modelos que han demostrado efectividad. Desde la perspectiva clínica las GPC respaldan las decisiones médicas, permiten realizar seguimiento del proceso de tratamiento e identificar aspectos no coherentes entre el tratamiento administrado y las guías.

La Psiquiatría en Cuba tiene enfoque comunitario y las instituciones de salud en general tienen un desarrollo armónico e integrado de atención preventiva, curativa y de rehabilitación, en la cual se evalúa al hombre como un ser bio-psico-social. El subsistema de salud mental no es perfecto y cualquier acción que contribuya a mejorar la calidad de la atención médica es bienvenida, siempre y cuando se enmarque dentro de la legislación del país en relación con la salud.

La práctica clínica de la Psiquiatría cubana se basa en principios éticos que se sustentan en un conjunto de leyes y normativas que rigen la Salud Mental en Cuba. Existen diversos documentos que rectoran, desde el punto de vista ético, la participación de los pacientes en investigaciones. Se pueden nombrar, entre los más utilizados, la Declaración de Helsinki (1964) y el Informe Belmont (1978).<sup>85</sup>

Los profesionales del subsistema de salud mental tienen preparación científica y conocimientos sólidos que les permiten apropiarse de forma inmediata de una propuesta como la GPC. En nuestro país, con la existencia del Sistema Nacional de Salud con su carácter único y de cobertura nacional, además de la voluntad política del gobierno así como la existencia del Grupo Nacional de Psiquiatría, se propicia la elaboración técnica de GPC y el desarrollo de investigaciones en el

campo de la salud mental para lograr servicios de salud mental basados en la mejor evidencia científica disponible. Existe además un Programa Ramal de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud Pública que apoya la elaboración e implementación de GPC.

**Consideraciones finales:** los trastornos del humor se acompañan habitualmente de modificaciones en el nivel general de actividad del individuo y la mayor parte de los síntomas son secundarios a cambios del ánimo y de la actividad física, o explicables en el contexto de los mismos. La depresión, con origen multifactorial, presenta gran complejidad en su tratamiento lo que implica que los estudios preclínicos y clínicos de nuevos antidepresivos sea un proceso difícil, largo y costoso y que aún existan limitaciones en su diseño. Es necesario optimizar los tratamientos de la depresión y disminuir la variabilidad en la práctica clínica, y así elevar la calidad del proceso asistencial. La depresión es un problema de salud pública por las diferentes implicaciones sociales y económicas que trae consigo la naturaleza cíclica, recurrente y de alta prevalencia de esta enfermedad. La utilización de GPC para el tratamiento de esta afección es necesaria en el contexto cubano donde existen las condiciones propicias para su aplicación.

## **CAPÍTULO III. ASPECTOS METODOLÓGICOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: PRINCIPALES RESULTADOS**

El objetivo de este capítulo es describir, en cada etapa de elaboración de la guía, los aspectos metodológicos desarrollados y los principales resultados que permitieron arribar a la formulación de recomendaciones sólidas que brindará esta GPC en la práctica clínica cubana para la atención de pacientes de 18 a 64 años afectados por depresión y trastornos depresivos recurrentes.

### **III. 1 Metodología de desarrollo de la Guía**

#### **A. Creación del grupo elaborador**

La metodología de adaptación de guías es un proceso complejo y necesita de un equipo multidisciplinario con gran poder de síntesis y de lectura crítica de la enorme cantidad de información que se publica en la actualidad. La primera actividad para la elaboración la GPC fue la creación de un grupo multidisciplinario para seleccionar, analizar toda la información recopilada, elaborar las recomendaciones y validar la propuesta de Guía de Práctica Clínica.

Este grupo estuvo integrado por especialistas de Psiquiatría, Bioestadística, Medicina General Integral, Licenciados en Farmacia, Especialistas en Información Científica, Comunicación Social, Informática, Ingeniería industrial, técnicos y una representación de los pacientes. En el Anexo 5 aparecen los nombres y calificaciones de los miembros del equipo. Cada miembro adquirió responsabilidades en la elaboración de la GPC y recibieron entrenamiento en aspectos de lectura crítica de investigaciones: ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis, en aspectos de medicina basada en la

evidencia y en la evaluación de guías de práctica clínica. Se realizó un taller donde se discutieron las instrucciones de uso del instrumento AGREE para validar la guía, así como las diferentes áreas y criterios para evaluar cada ítem del mismo. Se revisaron ejemplos de máxima puntuación posible y se evaluó por cada miembro una GPC para comparar los resultados de cada evaluador y discutir las diferencias halladas entre los mismos. Esto permitió uniformidad en la evaluación posterior de GPC. En esta etapa se definieron el alcance y objetivos de la GPC así como cronograma y planes de trabajo. No se declararon por parte de los miembros conflictos de intereses para la ejecución de esta propuesta.

## **B. Formulación de las preguntas claves de la guía**

Los pasos que se siguieron en esta etapa fueron: definición del algoritmo o mapa de decisiones de manejo del problema clínico, selección de las preguntas claves a responder y formulación de las preguntas clínicas en formato PICO: **paciente:** grupos de edad, estadio de la enfermedad, co-morbilidad; **intervención:** intervención, factor pronóstico, agente etiológico, prueba diagnóstica; **comparación:** se refiere a la alternativa a la intervención a estudio, tales como: tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica; **resultados (Outcome):** variables de resultado clínicamente importantes en el caso de estudios sobre eficacia, pronóstico o etiología, y estimadores de rendimiento o validez. (Ejemplo 1 Anexo 2). Los miembros del equipo formularon las preguntas clínicas teniendo en cuenta elementos como el tipo de población a la cual se dirige la GPC, la situación específica del país en relación a la depresión, la

variabilidad en la práctica médica en el abordaje de la enfermedad y el posible impacto de las recomendaciones sobre los indicadores de morbilidad de la misma. Las preguntas clínicas formuladas se clasificaron en los siguientes acápite: Diagnóstico (2 preguntas), Tratamiento farmacológico (6 preguntas), Psicoterapia (1 pregunta), Otros tratamientos (3 preguntas). (Tabla 2)

**Tabla 2. Preguntas Clínicas elaboradas por el grupo de investigación**

<b>Diagnóstico</b>
1 ¿El pesquiasaje de la depresión debe realizarse a toda la población de forma rutinaria?
2 ¿La utilización de un instrumento diagnóstico de dos preguntas es tan efectiva como la utilización de un instrumento que aborde más de 2 preguntas?
<b>Tratamiento farmacológico</b>
3. ¿Dosis más bajas de fármacos antidepresivos tricíclicos (ATC) que las recomendadas son también efectivas en el tratamiento de episodios depresivos moderados y graves?
4. ¿Tienen igual eficacia los ATC comparados con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en episodios moderados y graves?
5. ¿Cuál es el tiempo mínimo recomendado para los ATC e ISRS para cambiar de dosis o medicamento según tipo de episodio?
6. ¿Cuál es el tiempo recomendado de mantenimiento del tratamiento farmacológico de ATC e ISRS según número de episodio en pacientes con trastornos depresivos recurrentes?
7. ¿La dosis para alcanzar la remisión es igual a la dosis de mantenimiento?
8. ¿Cuáles son los tratamientos efectivos para los episodios de depresión resistente?
<b>Psicoterapia</b>
9 ¿Es la psicoterapia un tratamiento efectivo en los episodios depresivos?
<b>Otros tratamientos</b>
10. ¿Es la terapia electroconvulsiva efectiva en el tratamiento de algún tipo de episodio depresivo?
11. ¿La combinación de tratamiento farmacológico y psicoterapia en alguna de sus modalidades es más efectiva que los tratamientos administrados de forma separada?
12. ¿Existen otras alternativas terapéuticas eficaces para el tratamiento de los trastornos depresivos?

### **C. Búsqueda, evaluación y selección de las GPC de partida**

Las fuentes de información documental utilizadas para la localización de las GPC se estructuraron de acuerdo a su contenido: bases de datos especializadas (**Cochrane Library**) (estudios metodológicos), revistas especializadas, directorios de recursos en sitios de internet (directorios generales, directorios de hospitales, directorios de revistas), búsqueda de guías indexadas y libros de textos. Las principales fuentes fueron: MEDLINE, DARE Medline, EMBASE, CINAHL, Biblioteca Cochrane Plus (**Cochrane Library**), Guías Nacionales Clearinghouse, Infobase de la Asociación Médica de guías de práctica clínica, Red Escocesa de Guías (SIGN) y G-I-N y el Portal Guíasalud. La revisión de GPC de partida facilitó la formulación de preguntas, así como la identificación, la evaluación crítica y la síntesis de la evidencia científica.

Las GPC disponibles constituyeron fuentes secundarias de evidencia científica. Se localizaron siete guías publicadas a partir del año 2000 y hasta el 2008, constituyendo la fecha de publicación el primer filtro utilizado.

La evaluación de las guías seleccionadas se realizó mediante el AGREE, instrumento que consta de seis grandes áreas y de 23 ítems. Cada área recoge una dimensión diferente de la calidad de las guías y la puntuación se realiza según la escala de Likert. (Tabla 3). Cada ítem de los 23 que posee este instrumento, tiene un máximo de cuatro puntos en esta escala, es de señalar que la opción de respuesta 2 y la 3 tiene el mismo significado de criterio y la evaluación entonces depende del evaluador. Esta evaluación se realizó por cuatro miembros del equipo.

**Tabla 3. Escala de Likert. Instrumento AGREE**

<b>Opción de respuesta (Escala de Likert)</b>	<b>Significado del criterio</b>
4. Muy de acuerdo	Si está completamente seguro de que el criterio se ha alcanzado por completo.
3. De acuerdo	Si no está seguro de si un criterio ha sido cumplido por completo porque la información no es clara o porque sólo algunas de las recomendaciones cumplen el criterio, según el grado con el que piense que la cuestión ha sido resuelta.
2. En desacuerdo	Si está completamente seguro de que el criterio <b>NO</b> ha sido alcanzado por completo o si no hay información disponible.
1. Muy en desacuerdo	

Se excluyeron aquellas guías no dirigidas al tipo de población que se definió en esta investigación y aquellas que obtuvieron bajas puntuaciones en el AGREE según los criterios de los evaluadores.

En la Tabla 4 aparecen las guías localizadas para esta investigación con una breve descripción de algunos de sus aspectos.

**Tabla 4. Guías localizadas y evaluadas según AGREE**

<b>Título de la guía</b>	<b>Organización</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Contexto de aplicación</b>
1. Manejo de la Depresión mayor en el adulto.	Ministerio de sanidad y consumo. Avalia-T.	2008	Pacientes adultos con depresión.
2. Uso de la terapia electroconvulsiva.	Instituto Nacional de Excelencia Clínica. NICE	2003 Actualización 2005	Pacientes con enfermedad depresiva, esquizofrenia catatonía y manía.
3. Depresión: Manejo de la depresión en atención primaria y secundaria.	Instituto Nacional de Excelencia Clínica NICE. Centro colaborador para la Salud mental.	2004 Actualización 2006	Pacientes deprimidos mayores de 18 años.
4. Guía de Práctica Clínica para la depresión.	Instituto Kaiser de gerencia para el cuidado permanente.	2004 Actualización 2006	Pacientes adultos con depresión.
5. Guía de Práctica Clínica para la depresión de Australia y Nueva Zelanda.	Colegio Real Australiano y Neozelandés de Psiquiatras.	2004	Depresión moderada a severa en pacientes adultos.
6. Identificación de trastornos mentales comunes y manejo de la depresión en Atención primaria.	Grupo de Guías de Nueva Zelanda.	2008	Pacientes jóvenes y adultos con depresión. Manejo de la enfermedad.
7. GPC Trastorno de depresión mayor en el adulto.	Departamento de Asuntos veteranos/Departamento de Defensa.	2000	Pacientes adultos con depresión.

Las guías de mayor puntuación fueron las siguientes (puntuaciones de tres a cuatro y sus puntuaciones por áreas mayor de 60%):

- Manejo de la Depresión mayor en el adulto. Ministerio de Sanidad y Consumo Avalia-t (Guía 1)
- Depresión: Manejo de la depresión en atención primaria y secundaria. NICE Centro colaborador para la Salud mental (NCCMH) (Guía 3)
- Guía de Práctica Clínica para la depresión de Australia y Nueva Zelanda. Colegio Real australiano y neozelandés de Psiquiatras. (Guía. 5)
- Identificación de trastornos mentales comunes y manejo de la depresión en Atención primaria. Grupo de Guías de Nueva Zelanda. (Guía 6)

A pesar de esta selección y por recomendación de la metodología empleada, se utilizaron dos guías bases para la adaptación (Guía 1 Avalia-t y Guía 3 NICE), por ser difícil y de gran complejidad usar más de dos guías de partida para la adaptación.<sup>28</sup>

La puntuación media de cada uno de los ítems del instrumento obtenidas por la evaluación de las guías localizadas realizada por los miembros del equipo que evaluó las guías se refleja en la Tabla 5. Las guías evaluadas se enumeran del 1 al 7 siguiendo el mismo orden de la Tabla 4.

**Tabla 5. Puntuaciones promedio de AGREE para cada guía evaluada**

Ítems	Guía 1	Guía 2	Guía 3	Guía 4	Guía 5	Guía 6	Guía 7
Ítem 1	4	4	4	3,6	3	4	3
Ítem 2	4	4	3,6	2,8	3,8	3,4	2,2
Ítem 3	3,6	3,8	2	4	4	2	3
Ítem 4	3	4	2,2	2,2	2	3,6	2
Ítem 5	4	3,4	3,6	3	2	2,2	3,4
Ítem 6	3	2	3	1,7	3	3,4	3
Ítem 7	4	3,4	2,4	3,6	4	3,6	3,6
Ítem 8	3,6	3,6	3	2	3	1,7	3
Ítem 9	2,8	3,6	3,6	2	2	2	1,7
Ítem 10	2	3	4	2	3,6	3,8	3,8
Ítem 11	3,8	3,8	4	3,4	2,2	3,4	3
Ítem 12	4	4	3,4	2	2,2	2	3
Ítem 13	4	4	3,6	2,4	3,8	3,8	2
Ítem 14	3,8	3,8	3	3,8	3	1	2,2
Ítem 15	3,4	3,4	3	3,4	3	2	2,2
Ítem 16	4	4	4	3,8	1,7	1	3,4
Ítem 17	4	4	1	3,4	2	3,4	3,4
Ítem 18	2,2	2,2	1	2,2	1	3	3,6
Ítem 19	3,4	3,4	2	2,2	2	3	2,6
Ítem 20	3,6	3,6	4	2,2	3,4	2,6	1
Ítem 21	3	3	3,8	1	2	1,2	1,6
Ítem 22	3	3	3,4	3	3	1,6	3,4
Ítem 23	4	4	3	2	3,8	3,8	2

#### **D. Revisiones sistemáticas (RS) de tópicos relacionados con la depresión**

Se diseñó una estrategia de búsqueda de RS utilizando descriptores médicos relacionados con la depresión y se seleccionaron las relacionadas con las preguntas claves formuladas. Lenguaje libre utilizado: depresión, depresión unipolar, tratamiento farmacológico, psicoterapia. Lenguaje controlado

utilizado: Depressive disorder MeSH OR Adjustment disorder MeSH  
AND Psychotherapy MeSH AND Drug therapy MeSH AND Randomized Clinical  
trials MeSH AND Systematic Reviews MeSH. La principal fuente de información de  
esta búsqueda fue la Biblioteca Cochrane Plus. Cada documento, según su  
naturaleza (ECA, RS, MA), que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión  
establecidos fue sometido a una lectura crítica. Una vez finalizado este proceso,  
se extrajeron los datos relevantes de aquellos estudios cuyo riesgo de sesgo se  
consideró bajo o moderado y se realizó un resumen de los mismos en tablas de  
evidencias. (Ejemplo 2 Anexo 2). Se localizaron 128 RS relacionadas con el tópico  
de depresión.

#### **E. Desarrollo metodológico por preguntas claves formuladas**

##### **Análisis del contenido clínico de las GPC**

Después de la selección de las GPC de partida y de las RS a utilizar se analizó  
como respondían éstas a las preguntas formuladas. Se utilizó una herramienta  
llamada Tabla de guías para cada pregunta (Ejemplo 3 Anexo 2), la cual sirve para  
conocer como responden las GPC a las preguntas. En la Tabla 6 aparece la forma  
en que se abordaron estas preguntas según como respondían las guías de base a  
las mismas.

**Tabla 6. Preguntas clínicas según acápites y abordaje por guías utilizadas para la adaptación**

Acápites	Abordan		
	Si	Parcialmente	Total
	No. %	No. %	No. %
<b>Diagnóstico</b>	1(50,0%)	1(50,0%)	<b>2(100%)</b>
<b>Tratamiento farmacológico</b>	2(33,4%)	4(66,6%)	<b>6(100%)</b>
<b>Psicoterapia</b>	1(100%)	0(0%)	<b>1(100%)</b>
<b>Otros tratamientos</b>	1(33,4%)	2(66,6%)	<b>3(100%)</b>
<b>Total</b>	<b>5(38,5%)</b>	<b>7(61,5%)</b>	<b>12(100%)</b>

De las 12 preguntas formuladas, cinco (38,5%) son abordadas en las guías seleccionadas de forma completa y siete (61,5%) de forma parcial, por estar incompletas, por no estar actualizadas o por no adaptarse al contexto cubano. En los acápites de Tratamiento farmacológico y Otros tratamientos, la mayoría de las preguntas clínicas formuladas fueron abordadas parcialmente por las guías utilizadas (66,6% en ambos casos).

**Aplicación de los criterios de adaptación de guías a las preguntas claves formuladas**

Después del análisis de las tablas de guías se estableció una estrategia para responder a las siete preguntas que fueron parcialmente abordadas en las GPC de partida. Los elementos de esta estrategia fueron: nueva búsqueda y evaluación de la evidencia, evaluación crítica y síntesis de la evidencia. Para cada pregunta se elaboró una tabla de evidencias. (Ejemplo 2 Anexo 2)

De las 128 RS localizadas, se utilizaron 34 para sustentar las recomendaciones. De éstas, el 56,0% correspondieron a revisiones realizadas por el Centro Cochrane; el resto correspondió a RS no realizadas por esta organización, sin embargo, en el 100% de las preguntas clínicas se encontró al menos una revisión sistemática publicada en la base de datos Cochrane, lo cual indica que las evidencias encontradas son de alta calidad para emitir recomendaciones seguras. (Tabla 7)

**Tabla 7. Revisiones Cochrane utilizadas para la formulación de las recomendaciones según acápite**

Acápites	Cochrane		
	Si	No	Total
	No. %	No. %	No. %
<b>Diagnóstico</b>	1(50,0%)	1(50,0%)	<b>2(100%)</b>
<b>Tratamiento farmacológico</b>	6 (40,0%)	9(60,0%)	<b>15(100%)</b>
<b>Psicoterapia</b>	2(33,0%)	4(67,0%)	<b>6(100%)</b>
<b>Otros tratamientos</b>	10(91,0%)	1(9,0%)	<b>11(100%)</b>
<b>Total</b>	<b>19(56,0%)</b>	<b>15(44,0%)</b>	<b>34 (100%)</b>

## **F. Formulación de recomendaciones**

Los métodos para formular las recomendaciones deben considerar los beneficios y riesgos que tiene cada una de ellas; las recomendaciones deben sustentarse de forma adecuada con las evidencias en que se basan y el proceso de su elaboración necesita de transparencia y rigor. Para cada pregunta formulada se

graduó el nivel de evidencia y se formularon las recomendaciones según lo expuesto en la metodología utilizada. Existen diversos enfoques para graduar los niveles de las evidencias y las recomendaciones que se formulan para este tipo de guía. Las que se han utilizado en esta investigación son las propuestas (niveles de evidencia) y (fuerza de las recomendaciones) a continuación.<sup>86,87</sup> (Tablas 8 y 9)

**Tabla 8. Estructura de los niveles de evidencia**

<b>Estructura de los niveles de evidencia para estudios de tratamiento</b>	
<b>Niveles de Evidencia</b>	<b>Procedimientos metodológicos de investigación que generan los resultados</b>
<b>1a</b>	Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis de estudios aleatorizados doble ciego.
<b>1b</b>	Por lo menos un estudio controlado aleatorizado doble ciego.
<b>2a</b>	Por lo menos un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización.
<b>2b</b>	Por lo menos un estudio experimental bien diseñado semi-aleatorizado.
<b>3</b>	Estudios no experimentales bien diseñados, estudios comparativos, estudios de correlación, estudios de casos.
<b>4</b>	Reportes de Comités de Expertos u Opiniones y/o experiencia clínica de autoridades respetadas.

Fuentes: NICE Technology Appraisal Recommendations (2003) y Evidence Based Medicine Guidelines (EBM Finland October 2003)

**Tabla 9. Fuerza de las recomendaciones**

<b>Fuerza de las Recomendaciones</b>	
<b>Niveles de Evidencia</b>	<b>Definición de los Grados de Recomendación</b>
<b>A</b>	Directamente basada en evidencia Nivel 1 (investigación basada en la evidencia con alta validez).
<b>B</b>	Directamente basada en evidencia Nivel 2 o extrapolada de un nivel de evidencia 1 (investigación con moderada validez).
<b>C</b>	Directamente basada en evidencia Nivel 3 o extrapolada de un nivel de evidencia 2 (investigación con validez limitada).
<b>D</b>	Directamente basada en evidencia Nivel 4.

**Fuentes: NICE Technology Appraisal Recommendations (2003) y Evidence Based Medicine Guidelines (EBM Finland October 2003)**

Se clasificaron 48 evidencias que sustentaron la formulación de las recomendaciones que aparecen en la guía. Este proceso parte de la utilización de las tablas de guías y de las tablas de evidencias. En el acápite de Tratamiento farmacológico se utilizó la mayoría de las evidencias para un 60,4%. Del total de evidencias, 27 (56,2%) fueron clasificadas de 1a, el 31,2% de 1b y el 6,1% de 2a; esto constituyó más del 80,0%, considerándose evidencias de alto nivel pues se sustentaron sobre revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados. En todos los acápites, el 40,0% o más de las evidencias se clasificó como nivel 1a. Se encontró sólo una evidencia clasificada con nivel basado en opiniones de expertos en el acápite Tratamiento farmacológico. (Tabla 10)

**Tabla 10. Clasificación de las evidencias encontradas por niveles según acápites**

Acápites	Niveles de evidencia						
	1a	1b	2a	2b	3	4	Total
<b>Diagnóstico</b>	4(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	<b>4(8,3%)</b>
<b>Tratamiento farmacológico</b>	14(48,4%)	11(38,0%)	2(6,8%)	0(0%)	1(3,4%)	1(3,4%)	<b>29(60,4%)</b>
<b>Psicoterapia</b>	2(40,0 %)	2(40,0 %)	0(0%)	0(0%)	1(10,0%)	0(0%)	<b>5(10,4%)</b>
<b>Otros tratamientos</b>	7(70,0%)	2(20,0%)	1(10,0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	<b>10(20,8%)</b>
<b>Total</b>	<b>27(56,2%)</b>	<b>15(31,2%)</b>	<b>3(6,1%)</b>	<b>0(0%)</b>	<b>2(4,5%)</b>	<b>1(2%)</b>	<b>48(100%)</b>

Se utilizó un sistema de votación y métodos formales de consenso para la redacción de la recomendación final, las cuales se aprobaron por los miembros del equipo. Se formularon un total de 38 recomendaciones, las cuales se consideran recomendaciones sólidas pues aproximadamente el 92,0% fueron clasificadas de A y B. Para el acápite Diagnóstico, el 75,0% de las recomendaciones se clasificaron como B, mientras que una recomendación fue A. En el acápite Tratamiento farmacológico fueron formuladas la mayor cantidad de recomendaciones (55,3%); se observa la misma cantidad de Recomendaciones A y B para el 42,9%, respectivamente. En caso de las recomendaciones formuladas para la Psicoterapia, el 85,7% se consideraron B y el 14,3% A. En el caso de Otros tratamientos el 75,0% de las recomendaciones se graduaron de A mientras que de B el resto. (Tabla 11)

**Tabla 11. Clasificación de las recomendaciones formuladas por fuerza de graduación según acápite**

Acápites	Fuerza de graduación de las recomendaciones				
	A	B	C	D	Total
<b>Diagnóstico</b>	1 (25,0%)	2(75,0%)	0(0%)	0(0%)	<b>3 (7,9%)</b>
<b>Tratamiento farmacológico</b>	9(42,9%)	9(42,9%)	1(4,8%)	2(9,5%)	<b>21(55,3%)</b>
<b>Psicoterapia</b>	1(14,3%)	5(85,7%)	0(0%)	0(0%)	<b>6(15.8%)</b>
<b>Otros tratamientos</b>	6(75,0%)	2(25,0%)	0(0%)	0(0%)	<b>8(21,0%)</b>
<b>Total</b>	<b>17(44,7%)</b>	<b>18(47,3%)</b>	<b>1(2,7%)</b>	<b>2(5.3%)</b>	<b>38(100%)</b>

**Consideraciones finales:** la GPC elaborada responde a 12 preguntas clínicas formuladas según la metodología PICO y según problemas de variabilidad cubana en el manejo de la depresión. Consta de 38 recomendaciones cada una sustentada con las mejores evidencias científicas, las cuales fueron evaluadas de forma crítica, seleccionadas según su calidad metodológica, y clasificadas según su nivel. Estas evidencias científicas fueron localizadas en la Biblioteca Cochrane, centro de reconocido prestigio internacional por la elevada calidad de los documentos de que dispone, y en otras fuentes de información confiables. El proceso de elaboración de la GPC fue complejo pero se realizó con rigor y calidad científica garantizada por la transparencia en la formulación de las recomendaciones, las cuales fueron aprobadas por el equipo elaborador a través de un sistema de votación según lo que especifica la metodología empleada.

## **CAPÍTULO IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LAS EVIDENCIAS CIENTÍFICAS Y DE LAS RECOMENDACIONES FORMULADAS**

El objetivo de este capítulo es describir y analizar las evidencias científicas utilizadas para el sustento de las recomendaciones para la práctica clínica cubana, por cada acápite seleccionado y que integrarán un documento para su utilización en la práctica clínica cubana. Se describen las recomendaciones formuladas para cada pregunta y la fuerza de la misma según la clasificación utilizada.

### **IV.1 Principales hallazgos de las preguntas clínicas claves de la GPC por acápite**

#### **Acápite Diagnóstico**

#### **1. ¿El pesquisaje de la depresión debe realizarse a toda la población de forma rutinaria?**

Generalmente el pesquisaje de cualquier enfermedad parece ser una técnica simple y de bajo costo que se utiliza para mejorar la detección temprana, sin embargo, esta afirmación debe estar avalada por una sólida evidencia.

Las guías de base utilizadas para la adaptación de esta propuesta recomiendan, de forma general, que el pesquisaje de la depresión no debe realizarse a menos que exista un programa de medidas para los casos detectados. No se han encontrado hasta el momento estudios que evidencien la importancia del pesquisaje de forma rutinaria si no está acompañado de un programa de medidas para dar seguimiento a los casos detectados.<sup>88</sup>

Además, en una revisión sistemática encontrada por el equipo de esta investigación, donde se incluyeron 12 estudios clínicos aleatorizados que cumplían

con los criterios de los autores, que reclutaron más de 5 000 pacientes y cuyo objetivo fundamental era determinar el costo efectividad de la aplicación de instrumentos de diagnóstico para la depresión, se concluyó que los mismos no tenían impacto en la detección y en el manejo de esta enfermedad. Se encontró también que la relación costo beneficio a largo plazo todavía no ha sido evaluada hasta el momento.<sup>89</sup>

### Resumen de la evidencia

Nivel de evidencia	Evidencia
<b>1a</b> <sup>88,89</sup>	Impacto mínimo sobre la detección y manejo de la depresión de los pesquisajes realizados a la población de forma rutinaria si no se acompañan de un programa de medidas para aplicar a los casos inicialmente identificados.
<b>1a</b> <sup>89</sup>	No existen evaluaciones de costo-beneficio de la aplicación del pesquisaje para la depresión a largo plazo ni evidencias de impacto en la detección y en el manejo de esta enfermedad.

### Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
<b>A</b>	No realizar pesquisaje para la detección de depresión de forma rutinaria si no existe un programa de seguimiento para los sujetos identificados. Valorar pesquisaje en pacientes con factores de riesgo.

## 2. ¿La utilización de un instrumento diagnóstico de dos preguntas es tan efectiva como la utilización de un instrumento que aborde más de dos preguntas?

En un estudio de meta-análisis que se realizó con el objetivo de validar algunos cuestionarios para el diagnóstico de la depresión, se concluyó que los instrumentos con relativamente pocas preguntas (entre una y cuatro preguntas) eran útiles para diagnosticar la enfermedad siempre y cuando fuera posible realizar un segundo análisis de los casos identificados.<sup>90</sup>

En una revisión sistemática donde se incluyeron 28 estudios y se estudiaron 11 cuestionarios entre una y 30 preguntas aplicados a cerca de 28 000 pacientes, se encontró que el Beck depression inventory, el Centre for Epidemiological Studies Depressive Screen y el Zung self-assessment Depressive Scale eran los más utilizados y que no ocupan mucho tiempo en aplicarse.<sup>91</sup>

### Resumen de la evidencia

Nivel de evidencia	Evidencia
1a <sup>90</sup>	Los instrumentos entre dos y cuatro preguntas son los más frecuentemente utilizados para la realización del diagnóstico de la depresión en la atención primaria de salud.

## Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
B	Utilizar para el diagnóstico de la depresión instrumentos entre dos y cuatro preguntas
B	Realizar un segundo análisis de los casos detectados si se emplea un instrumento corto de diagnóstico.

### Acápites Tratamiento farmacológico

#### **3. ¿Dosis más bajas de fármacos antidepresivos tricíclicos (ATC) que las recomendadas son también efectivas en el tratamiento de episodios depresivos moderados y graves?**

Aunque tanto las intervenciones farmacológicas como las psicológicas son efectivas para la depresión, los fármacos antidepresivos continúan siendo los pilares del tratamiento en esta enfermedad. Los ATC son frecuentemente prescritos en la actualidad, a pesar de la existencia de nuevos antidepresivos. De forma general, se ha podido demostrar que los ATC tienen eficacia en comparación con el placebo.<sup>92, 93,94</sup>

Sin embargo, este grupo farmacológico resulta menos tolerable para los pacientes debido al gran número de eventos adversos que provocan numerosas interrupciones de tratamiento. Es por esta razón, que se han realizado algunos estudios para comparar dosis más bajas de estos medicamentos con las dosis estándares recomendadas o con placebo.

En una revisión sistemática realizada con 35 estudios clínicos aleatorizados, que incluyeron 2 013 sujetos, se compararon dosis bajas de tricíclicos con placebo; y

en otros seis estudios, en los cuales participaron 551 pacientes, se compararon dosis bajas de tricíclicos con dosis estándar de los mismos. Los principales hallazgos fueron que dosis entre 75 y 100 mg/día tenían 1,65 veces más probabilidad que el placebo de lograr una respuesta a las cuatro y seis-ocho semanas, respectivamente. La dosis estándar de antidepresivos tricíclicos no pudieron lograr una mejor respuesta sino que produjeron más abandonos del tratamiento, debido a efectos secundarios, que las dosis bajas de estos medicamentos.<sup>95</sup> La implementación de estrategias psicoeducativas al paciente debe formar parte del tratamiento general de estos pacientes, lo que evitaría que el paciente abandone el tratamiento farmacológico con las dosis estándares.

### Resumen de la evidencia

Nivel de evidencia	Evidencia
<b>1a</b> <sup>92, 93,94</sup>	Los ATC son fármacos de comprobada eficacia comparados con un placebo.
<b>1a</b> <sup>95</sup>	Las dosis bajas de ATC entre 75 y 100 mg/día son eficaces comparadas con el placebo en el tratamiento de episodios depresivos moderados y graves.
<b>1a</b> <sup>95</sup>	Las dosis bajas de ATC presentan mayor tolerabilidad y tienen igual eficacia que las dosis estándares en el tratamiento de depresiones moderadas y graves.

## Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
A	Los Antidepresivos triciclicos (ATC) constituyen una alternativa terapéutica en caso de depresiones moderadas y graves.
A	Se recomienda la utilización de dosis más bajas de ATC que las dosis estándares en pacientes con intolerabilidad a los mismos.
D	Incorporar estrategias psicoeducativas para apoyar adherencia al tratamiento farmacológico.

### **4. ¿Tienen igual eficacia los ATC comparados con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en episodios moderados y graves?**

Durante los últimos 20 años, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se han convertido progresivamente en los antidepresivos prescritos con mayor frecuencia, tanto en la atención primaria como secundaria. En el Anexo 6 aparece una relación de los antidepresivos más utilizados actualmente en el mundo. Entre los ISRS más empleados a nivel mundial se encuentran la Fluoxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram y Paroxetina.<sup>96, 97, 98</sup>

En una revisión sistemática en la que se incluyeron 59 estudios clínicos se comparó la Sertralina con otros fármacos antidepresivos, hallándose pruebas que favorecen a este medicamento como tratamiento de la fase aguda de la enfermedad tanto por su eficacia como por su seguridad.<sup>99</sup>

En otra revisión realizada por Cipriani y colaboradores se evaluaron las pruebas sobre la eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad del Escitalopram, en comparación

con todos los otros antidepresivos, en el tratamiento de la fase aguda de la depresión mayor. Se incluyeron un total de 22 ensayos controlados aleatorizados (alrededor de 4 000 participantes), y se concluyó que este medicamento es eficaz como tratamiento antidepresivo de primera línea para las personas con depresión de moderada a grave.<sup>100</sup>

En un estudio donde se incluyeron siete ensayos clínicos aleatorizados y un meta-análisis de estudios no publicados, se comprobó que el Escitalopram resulta superior al placebo a dosis de 10 y 20 mg/día, tanto en remisión de síntomas como en la prevención de recaídas y con una eficacia superior al Citalopram a dosis de 20-40 mg/día y a la Paroxetina a dosis de 20-40 mg/día. Con respecto a estos últimos, parece que el inicio de la acción de Escitalopram en el alivio de los síntomas resulta significativamente más rápido.<sup>101</sup>

En otro estudio que evaluó el uso de Fluoxetina en comparación con otros antidepresivos se evidenció diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia y la tolerabilidad, sin embargo, aún no hay una evidencia sólida para realizar recomendaciones definitivas para la práctica clínica.<sup>102</sup>

A pesar del número de antidepresivos ISRS existentes, alrededor del 38% de los pacientes se consideran no respondedores a este tratamiento.<sup>103</sup> En este mismo reporte de revisión sistemática se encontraron los siguientes resultados:

- Citalopram comparado con Escitalopram (cinco estudios; 1 545 sujetos):  
Pacientes con Escitalopram tuvieron un efecto de tratamiento adicional 1,25-puntos de reducción (IC 95% 0,10–2,39) en la escala Montgomery-Asberg

Depression Rating Scale (MADRS) comparados con pacientes que recibieron Citalopram.

- Fluoxetina comparada con Paroxetina (siete estudios; 950 sujetos): No diferencias significativas en la reducción del puntaje en Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). La Fluoxetina tuvo una reducción adicional de 0,55 puntos (IC 95% -1,4–0,36; P = 0,23) en HAM-D comparado con Paroxetina; este medicamento conllevó a una mayor tasa de respondedores que la Fluoxetina. (Riesgo relativo RR 1,09; IC 95% 0,99–1,21)
- Fluoxetina comparada con Sertralina (cuatro estudios; 940 sujetos): El riesgo relativo de respuesta fue estadísticamente significativo mayor para la Sertralina que para la Fluoxetina (RR: 1,11; IC 95%, 1,01–1,21).

En una revisión sistemática sobre el uso de los inhibidores de la re-captación de la serotonina se encontraron hasta el año 2003 alrededor de 700 estudios, de los cuales cerca de 400 comparaban este tipo de medicamento con placebo, 220 lo comparaban con antidepresivos tricíclicos y 159 estudios tenían como grupo control otros tratamientos activos; siempre quedó demostrada la eficacia en el tratamiento de los episodios de depresión moderado y grave.<sup>104</sup>

En particular, para este tipo de medicamento se han observado tasas de respuestas de 60-70%.<sup>105, 106</sup>

De forma general, es necesario realizar ensayos clínicos con gran tamaño de muestra con enfoque pragmático, que incluyan poblaciones heterogéneas de pacientes con depresión, para generar información clínicamente relevante sobre los beneficios y los daños de las opciones farmacológicas en competencia.

## Resumen de la evidencia

Nivel de evidencia	Evidencia
1a <sup>96, 97, 98</sup>	La Fluoxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram, y Paroxetina son los ISRS más utilizados.
2 <sup>99</sup>	La respuesta a la Sertralina en ensayos clínicos aleatorizados es mejor que la respuesta observada con la Fluoxetina.
1a <sup>104</sup>	Los ISRS y los ATC son igualmente eficaces en el tratamiento de los episodios moderados y graves de depresión.
1a <sup>103</sup>	Alrededor del 40% de los pacientes no responden a los ISRS.
1a <sup>103</sup>	El Escitalopram tiene mejor efecto que el Citalopram y la Paroxetina y se considera medicamento de primera línea en el tratamiento de la fase aguda de la depresión.
1a <sup>103</sup>	La Fluoxetina no tiene diferencia en la tasa de respuesta con relación a la Paroxetina en los estudios revisados.

## Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
A	Los ATC e ISRS son eficaces para episodios moderados y graves. Los ISRS son de primera elección por su mejor tolerabilidad.
A	Prescribir un ISRS en caso de intolerancia a los ATC
B	La Sertralina debe considerarse como un tratamiento de primera línea en el tratamiento de episodios moderados y graves.
B	Se recomienda el Escitalopram (10 y 20 mg/día) como tratamiento de primera línea para la remisión y prevención de recaídas.

## 5. ¿Cuál es el tiempo mínimo recomendado para los ISRS y ATC para cambiar de dosis o medicamento según tipo de episodio?

Muchos autores consideran que el inicio de la acción de los antidepresivos es tardía en el tiempo porque no se detectan diferencias significativas entre el placebo y los fármacos evaluados en ensayos clínicos aleatorizados, en las primeras tres o cuatro semanas de tratamiento. Sin embargo, algunas evidencias sugieren que la mayoría de los pacientes que responderán a una determinada terapia muestran respuesta al tratamiento mucho más temprano en el tiempo, incluyendo respuestas antes de la tercera semana.<sup>107, 108, 109</sup>

La Asociación Americana de Psiquiatría, en la revisión realizada en el 2000 a su GPC, recomienda que el paciente que no haya obtenido una respuesta a un tratamiento antidepresivo a dosis recomendadas, dentro de las cuatro-ocho semanas, debe valorarse para un cambio en la dosis o un cambio de medicamento.<sup>96</sup>

### Resumen de la evidencia

Nivel de evidencia	Evidencia
<b>1b</b> <sup>107,108,109</sup>	El inicio de la mejoría de los síntomas depresivos puede ocurrir desde la segunda semana de tratamiento con cualquiera de los tratamientos utilizados.
<b>1b</b> <sup>107,108,109</sup>	La falta de respuesta a las cuatro-seis semanas de iniciado un tratamiento farmacológico está asociada a alta probabilidad de que el paciente no responda en ocho semanas de tratamiento cualquiera que sea el tipo de episodio.

Nivel de evidencia	Evidencia
1b <sup>96</sup>	Si el paciente en fase aguda no ha obtenido al menos una respuesta parcial después de cuatro-ocho semanas de tratamiento debe cambiarse la dosis o cambiar de fármaco, independientemente del tipo de episodio.

### Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
B	Los pacientes con episodios depresivos moderados en tratamiento farmacológico deben ser estrechamente monitoreados al menos en las primeras seis semanas de tratamiento para valorar respuesta al tratamiento.
B	La valoración de pacientes con episodios de depresión grave bajo tratamiento con cualquier antidepresivo debe realizarse semanalmente para verificar respuesta al tratamiento.
A	Los pacientes que no obtengan ningún tipo de respuesta entre las cuatro-ocho semanas deben valorarse para un cambio de dosis o cambio de antidepresivo.

### 6. ¿Cuál es el tiempo recomendado de mantenimiento del tratamiento farmacológico de ATC e ISRS según número de episodio en pacientes con trastornos depresivos recurrentes?

El tratamiento de los trastornos depresivos puede dividirse en el tratamiento de una fase aguda (seis-doce semanas) continuación de la terapia cuatro-nueve meses (para prevenir la recaída) y una terapia de mantenimiento (para prevenir la recurrencia) por un año o más;<sup>80</sup> generalmente los ensayos clínicos están

encaminados a evaluar tratamientos para el control de los síntomas en cortos periodos de tiempo y a largo plazo para prevenir la recaída o prevenir la recurrencia de un nuevo episodio depresivo.

La existencia de ensayos clínicos para estudiar específicamente el tiempo de utilización de los antidepresivos es muy limitada y no se han emitido recomendaciones definitivas en ninguna de las guías estudiadas. El tiempo de duración del tratamiento es importante pues se conoce que el riesgo de recurrencia es menor mientras más se prolonga el tratamiento farmacológico.<sup>110</sup>

Los ensayos clínicos diseñados para evaluar el beneficio de un fármaco administrado solamente durante seis semanas no son suficientes para establecer la eficacia del medicamento, este periodo de tiempo se considera mínimo para tratar de describir el curso en el tiempo de los efectos del placebo y del fármaco. Si se evalúa la respuesta a corto plazo, sólo se examina la primera fase del tratamiento de un antidepresivo. El mantenimiento de una respuesta y la prevención de la recaída y de la recurrencia en la depresión es muy importante y no debe ser evaluada en un estudio de corta duración.<sup>111, 112</sup>

La probabilidad de recurrencia después de la recuperación es extremadamente alta en aquellos pacientes que han experimentado anteriormente episodios de depresión. Muchos estudios han demostrado que el riesgo de una recurrencia en la depresión está relacionado con el número de episodios previos.<sup>113, 114</sup>

Este riesgo es de menos de 50% en pacientes con un solo episodio, pero aumenta hasta el 90% en pacientes con un segundo episodio y en más del 90% en pacientes con tres o más episodios.<sup>114</sup>

Una vez que el paciente haya sufrido tres episodios, la probabilidad de que tenga otro episodio en los dos siguientes años es de más del 95%.<sup>115</sup>

Pero además, las tasas de recurrencia son altas y aproximadamente el 75% de los pacientes experimentan más de un episodio de depresión dentro de los primeros 10 años, después de la recuperación.<sup>15, 16</sup>

También existen evidencias de que el primer episodio no tratado adecuadamente puede recurrir, lo que hace pensar que un tratamiento efectivo del primer episodio es importante para la prevención de la recurrencia y por tanto para la recuperación del paciente.<sup>116</sup>

NICE recomienda mantener el tratamiento con antidepresivos al menos durante seis meses después de la remisión y considerar la posibilidad de prolongarlo según el número de episodios previos y la presencia de síntomas residuales.<sup>98</sup>

Avalia-T recomienda el uso del tratamiento farmacológico por un total de 12 meses y la prolongación del tratamiento de acuerdo al número de episodios previos hasta alcanzar 24 meses si el paciente ha tenido más de dos episodios.<sup>117</sup>

En un estudio realizado donde se evaluó el tratamiento de mantenimiento con Escitalopram, se demostró que éste es bien tolerado y que redujo perceptiblemente el riesgo de recurrencia de la depresión. Se demostró la necesidad de la terapia de mantenimiento del trastorno depresivo recurrente más allá de cuatro a seis meses de resolución inicial de los síntomas incluso si pocos síntomas residuales están presentes.<sup>118</sup>

## Resumen de la evidencia

Nivel de evidencia	Evidencia
<b>1a</b> <sup>98,110,117</sup>	La prolongación del tratamiento farmacológico disminuye el riesgo de recurrencia de los episodios depresivos y beneficia a pacientes con episodios previos de depresión.
<b>2b</b> <sup>113,114,115</sup>	Las tasas de recurrencia de episodios depresivos son altas y se incrementan en la medida que exista un mayor número de estos.

## Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
A	El tratamiento farmacológico debe mantenerse al menos seis meses en todos los pacientes después de alcanzada la remisión.
A	El tratamiento farmacológico debe mantenerse al menos 12 meses en aquellos pacientes con algún episodio previo o con síntomas residuales.
A	El tratamiento farmacológico debe mantenerse al menos 24 meses en aquellos pacientes con más de dos episodios previos.

### 7 ¿La dosis para alcanzar la remisión es igual a la dosis de mantenimiento?

La remisión completa de un paciente se establece cuando el paciente ya no cumple con los criterios de un trastorno depresivo y se mantiene con síntomas mínimos durante al menos dos meses (síntomas residuales). En general, estos síntomas se mantienen en el 30-50% de los pacientes. Algunos autores recomiendan que la dosis de mantenimiento deba ser la misma con la cual el paciente alcanzó la remisión.<sup>119, 120</sup>

## Resumen de la evidencia

Nivel de evidencia	Evidencia
1b <sup>119,120</sup>	Las dosis con que el paciente alcanza la remisión deben ser igual a la dosis de mantenimiento.

## Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
B	Mantener al paciente con la misma dosis con la cual alcanzó la remisión de los síntomas al menos por 24 meses, si no hay indicios de toma de otra conducta médica.

### 8. ¿Cuáles son los tratamientos efectivos para los episodios de depresión resistente?

La resistencia de la depresión a los tratamientos existentes es frecuente, sin embargo, aún no existe una definición clara de cuándo se debe clasificar a una depresión como resistente. La Organización Mundial de Psiquiatría, consideraba suficiente, una dosis de 150 mg/día de Imipramina o lo equivalente con otro fármaco, durante al menos cuatro semanas sin mostrar efecto de mejoría en el paciente. Durante los últimos años, y a la luz de los conocimientos actuales, se han efectuado diversas críticas a este concepto así como propuestas de todo tipo, desde considerar como refractarios los pacientes que han sido tratados al menos con dos fármacos distintos,<sup>115</sup> o con tres clases diferentes en dosis y tiempos adecuados.<sup>121</sup>

Una de las definiciones más estrictas es la que realiza Fink, el cual considera imprescindible la falta de respuesta a la Terapia Electroconvulsiva (TEC) como criterio de resistencia.<sup>122</sup> Otro autor considera como resistente, a la depresión que no responde a cualquier tipo de tratamiento incluida la TEC.<sup>123</sup>

Otra definición aceptada es la de Quitkin, que establece como resistente al tratamiento aquel episodio depresivo que no responde a 300 mg de Imipramina u otro antidepresivo tricíclico (ATC) a dosis equivalentes, ó 90 mg de Fenelcina, durante seis semanas.<sup>124</sup> Thase, por ejemplo, propone una definición operativa como la falta de respuesta a dos intentos adecuados con dos clases diferentes de antidepresivos.<sup>125</sup>

Otros autores consideran una depresión resistente al tratamiento, cuando el paciente no ha mostrado una respuesta terapéutica adecuada después de ser tratado con un fármaco con actividad antidepresiva demostrada, a dosis suficiente y durante el tiempo adecuado.<sup>126, 127</sup>

La tasa de pacientes no respondedores puede llegar a cifras elevadas, entre un 30 y un 50% de los pacientes no alcanzan obtener una respuesta al tratamiento administrado.<sup>128</sup>

Se han descrito diversas estrategias farmacológicas para enfrentar episodios de depresión resistentes a tratamiento, entre las que se encuentran el aumento de dosis, cambios de antidepresivos, terapias combinadas y la utilización de agentes potenciadores.

Con relación al aumento de dosis de antidepresivos que no han logrado una respuesta al tratamiento, las evidencias apuntan a que esta estrategia no es

efectiva. En una revisión sistemática que agrupó diversos ensayos clínicos y abarcó el periodo 1960-2003, se pudo comprobar esta aseveración.<sup>128</sup>

El cambio de antidepresivos es otra de las estrategias más frecuentemente utilizada para vencer la resistencia al tratamiento antidepresivo. Se han desarrollado algoritmos para guiar al médico en el cambio de medicamento. Unos de estos algoritmos el TMPA (Texas Medication Algorithm Project) que recomiendan sustituir el antidepresivo por otro de distinta clase, después de dos intentos fallidos con antidepresivos de la misma clase.<sup>129</sup>

El cambio dentro de la misma familia sólo parece ser eficaz en el caso de los ISRS. Habitualmente la sustitución directa de un ISRS por otro es bien tolerada, ya que al actuar sobre los mismos receptores no se producen síntomas de discontinuación.<sup>130, 131</sup>

### **Combinaciones de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y Antidepresivos Tricíclicos (ATC)**

Existen algunos estudios que comparan la combinación de estos dos tipos de antidepresivos con tratamiento mono-terapéuticos, aunque algunos tienen deficiencias metodológicas, otros están realizados con gran calidad, y la mayoría de ellos demuestran que las combinaciones son más eficaces que la administración de un solo fármaco.<sup>132, 133,134</sup>

### **Combinaciones de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y Mirtazapina**

En un estudio a doble ciego aleatorizado, de cuatro semanas de duración, con tres grupos de 20 pacientes tratados con Paroxetina, Mirtazepina y la combinación de

las dos, se obtuvieron tasas de respuestas del 50% y del 60% para las monoterapias y la combinación respectivamente.<sup>135</sup> Otro estudio comparó la combinación de un ISRS con Mirtazepina o placebo, y se logró una respuesta del 60% con la combinación de los tratamientos activos.<sup>136</sup> En una revisión sistemática, se concluyó que la combinación de antidepresivos para la depresión recurrente es muy popular en la práctica clínica y mostraron ciertos indicios de la utilidad de la combinación.<sup>137</sup> En la actualidad, el uso de la Mirtazepina con un ISRS es una combinación recomendada por su eficacia y seguridad.<sup>138,139</sup>

Existen herramientas que ayudan al profesional que brinda atención médica a tomar determinada conducta frente a una depresión resistente. El uso de algoritmos puede contribuir en este sentido, y por esta razón, es que numerosos especialistas recomiendan la utilización del Algoritmo de McIntyre (Anexo 7) para el tratamiento de la depresión resistente.<sup>140</sup>

La utilización de agentes potenciadores también es muy utilizada en caso de depresión resistente a tratamiento. Añadir Litio al tratamiento antidepresivo en curso, constituye una de las opciones más eficaces en este sentido. Desde que De Montigny comunicó su utilidad por primera vez, esta ha sido demostrada tanto en estudios abiertos como controlados.<sup>141, 142,143, 144, 145,146</sup>

Con relación al uso de este agente, se encontraron nueve estudios aleatorizados a doble ciego que incluyeron 234 pacientes. Las dosis de Litio oscilaron entre 250 mg y 1 200 mg al día, en algunos de los estudios variaba la dosis de acuerdo al nivel sérico de Litio (habitualmente 0,5 mmol/L o más).

La duración del tratamiento duró tan poco como dos días y tanto como 42 días, en dependencia del estudio. Según esta revisión, los autores fueron capaces de demostrar un efecto consistente, y recomendar que el complemento con Litio a la terapia antidepresiva convencional deba ser de al menos siete días de duración y con dosis suficientemente altas como para alcanzar niveles eficaces de litio en sangre.<sup>147</sup>

En otra revisión hubo pruebas adecuadas acerca de la eficacia para el Litio o los antidepresivos para prevenir la recurrencia en el trastorno depresivo unipolar, sin embargo, su eficacia relativa es incierta en opinión de sus autores.<sup>148</sup> Hay otras posibilidades de tratar a pacientes con depresiones que no responden a terapias como las anteriormente expuestas. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que el Aripiprazole, fármaco antipsicótico, es eficaz y seguro como adyuvante en depresiones resistentes al tratamiento con terapias convencionales.<sup>149</sup>

El estudio PREVENT demostró que la Venlafaxina, antidepresivo inhibidor de la recaptación de la serotonina y la nor-epinefrina, previene episodios recurrentes en la depresión del adulto.<sup>150</sup> Según las guías de base utilizadas en esta investigación, la eficacia del uso de Ácido valproico, Carbamazepina, Lamotrigina, y Pindolol, aún no está evidenciada por ensayos clínicos aleatorizados o los resultados de los estudios existentes no son positivos. Por otra parte, la asociación de antidepresivos con Benzodiazepinas, Buspirona, o Metilfenidato, no parecen mejorar la depresión resistente, así como tampoco la potenciación con Olanzapina.<sup>98, 117</sup>

## Resumen de la evidencia

Nivel de evidencia	Evidencia
<b>2b</b> <sup>115,121</sup>	Se consideran pacientes refractarios al tratamiento aquellos que han sido tratados al menos con dos fármacos antidepresivos distintos en dosis y tiempos adecuados.
<b>1b</b> <sup>127</sup>	Los incrementos en las dosis de antidepresivos ISRS en pacientes sin respuesta al tratamiento no son efectivas.
<b>2</b> <sup>127</sup>	No existen datos disponibles que avalen aumento de dosis de los ATC en pacientes no respondedores.
<b>2</b> <sup>98,128,129</sup>	La sustitución de un antidepresivo por otro después de dos tratamientos fallidos y la utilización de diferentes algoritmos para tratar la depresión resistente son frecuentes.
<b>1a</b> <sup>132,133</sup>	La combinación de diferentes antidepresivos puede ser beneficiosa sobre la tasa de respuesta al tratamiento en la depresión resistente.
<b>1b</b> <sup>141-148</sup>	El Litio tiene propiedades potenciadoras cuando se utiliza con los antidepresivos en general.
<b>2a</b> <sup>98,117</sup>	No existen datos que avalen el uso del Ácido valproico, Carbamazepina, Lamotrigina y Pindolol como agentes potenciadores.
<b>2a</b> <sup>98,117</sup>	La asociación de antidepresivos con Benzodiazepinas, Buspirona, o Metilfenidato y Olanzapina no mejoran la depresión.
<b>2a</b> <sup>98,117</sup>	La asociación de antidepresivos con Benzodiazepinas, Buspirona, o Metilfenidato y Olanzapina no mejoran la depresión.
<b>1b</b> <sup>149</sup>	La adición de Aripiprazole al tratamiento antidepresivo en depresión resistente, es eficaz y segura.
<b>1a</b> <sup>136,138,139</sup>	La Mirtazepina es frecuentemente combinada con un ISRS y los resultados son mejores que los alcanzados con esquemas de monoterapia con ISRS.

Nivel de evidencia	Evidencia
4 <sup>140</sup>	El algoritmo de Mcyntire puede ser útil para facilitar el manejo de la depresión resistente al tratamiento.

## Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
B	<p>Si un paciente no responde a una terapia inicial se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reconfirmar el diagnóstico de Depresión.</li> <li>▪ Revisar la adherencia al tratamiento.</li> <li>▪ Verificar la existencia de co-morbilidad.</li> <li>▪ Verificar que la dosis del antidepresivo y el tiempo de administración son correctos.</li> </ul>
B	<p>Si a la tercera o cuarta semana y hasta ocho semanas no hay respuesta al tratamiento se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Combinación de antidepresivos.</li> <li>▪ Cambio de antidepresivos.</li> <li>▪ Potenciación del tratamiento.</li> </ul>
B	No se recomienda aumento de dosis de ISRS ni de ATC en pacientes no respondedores.
C	No se recomienda el uso de Ácido valproico, Carbamazepina, Lamotrigina y Pindolol como agentes potenciadores pero si el uso del Litio.
B	Si la respuesta es parcial se recomienda aumentar la dosis hasta alcanzar dosis máxima terapéutica.
A	La Mirtazepina combinada con un ISRS es una combinación recomendada por su eficacia y seguridad.
D	Utilizar el algoritmo de Mcintyre para establecer la conducta a seguir con un paciente con depresión resistente

## **Acápite Psicoterapia**

### **9. ¿Es la psicoterapia un tratamiento efectivo en los episodios depresivos?**

La psicoterapia es un pilar fundamental en el tratamiento de la depresión. Existen diversas intervenciones psicológicas eficaces en el tratamiento de esta enfermedad. Las que se abordan en esta propuesta son la Terapia de pareja, la Terapia familiar, la Terapia Cognitiva Conductual y la Terapia interpersonal.

La terapia de pareja ha sido una técnica de Psicoterapia utilizada ampliamente y se ha sugerido como tratamiento para las parejas con un cónyuge con depresión con el objetivo de lograr apoyo interpersonal y del refuerzo de la intimidad sobre los síntomas depresivos. En un meta-análisis realizado donde se incluyeron ocho ensayos controlados y aleatorizados que analizaron la efectividad de la terapia de pareja versus psicoterapia individual, farmacoterapia/ningún tratamiento/tratamiento mínimo para la depresión, se comprobó que esta terapia no es ni más ni menos efectiva que la psicoterapia individual o la farmacoterapia en el tratamiento de la depresión.<sup>151</sup>

En cuanto a la terapia familiar, se identificaron tres estudios aleatorizados de alta calidad y tres de baja calidad, que incluían 519 personas con depresión. Los estudios eran muy heterogéneos en las intervenciones, los participantes y los instrumentos de medición. A pesar de que la calidad metodológica se puede considerar de buena y de los resultados positivos de algunos estudios, las pruebas de la efectividad de la terapia familiar para la depresión no exceden el nivel tres, excepto en uno de evidencia moderada (nivel dos), basado en los resultados no combinados de tres estudios, que indicaban que la terapia familiar es más efectiva

que ningún tratamiento. La base de pruebas actuales es demasiado heterogénea y dispersa para poder plantear conclusiones sobre la efectividad general de la terapia familiar para el tratamiento de la depresión. Se requieren ensayos de alta calidad adicionales que examinen la efectividad y la efectividad comparativa de formas explícitamente definidas de terapia familiar.<sup>152</sup>

La investigación en el tema del tratamiento de la depresión, a lo largo de los años, ha mostrado que dos psicoterapias a corto plazo, la interpersonal y la cognitivo-conductual, son útiles para algunas formas de depresión. La terapia interpersonal se enfoca en cambiar las relaciones interpersonales que causan o intensifican la depresión. La Terapia Interpersonal (TIP) fue creada por Klerman y sus colaboradores en 1984 para el tratamiento de la depresión.<sup>153</sup>

La Terapia Cognitiva Conductual (TCC), es un tratamiento de duración breve, focalizada en la comprensión de creencias disfuncionales idiosincráticas, vulnerabilidades específicas asentadas en esquemas latentes distorsionados; trabaja además, con aquellos eventos estresantes particulares que chocan contra estas vulnerabilidades, las activan y producen los síntomas y signos depresivos.<sup>154</sup>

Los ensayos que demuestran la eficacia de la TCC en la depresión son numerosos, generalmente se han realizado a doble ciego y aleatorizados.<sup>155</sup>

Numerosos estudios de meta-análisis y revisiones sistemáticas se han realizado para comprobar la eficacia de esta terapia. Robinson y colaboradores incluyeron 39 estudios y constataron que los sujetos analizados respondían de forma importante a esta terapia.<sup>156</sup>

El meta-análisis del Depression Guideline Panel concluyó que la TCC era 9,4% más efectiva que el placebo y 15,3% más que el tratamiento farmacológico.<sup>157</sup>

Sin embargo, Jarrett y Rush concluyeron que la TCC no era diferente de las otras psicoterapias (psicoterapia interpersonal, psicoterapia no específica) ni de los fármacos.<sup>158</sup>

En otros estudios de meta-análisis, para evaluar la TCC frente a otros tratamientos para la depresión, también se demostró la eficacia de esta alternativa. Se ha comprobado además que es superior al placebo.<sup>156, 159, 160,161</sup>

En el año 2000 la TIP es reconocida como una de las dos estrategias eficaces para el tratamiento de la Depresión Mayor en las Guías de Práctica Clínica publicadas por la Asociación Psiquiátrica Norteamericana.<sup>96</sup> En el 2001, es incluida en las guías clínicas de la Asociación de Psiquiatría Canadiense como uno de los dos tratamientos psicoterapéuticos para los trastornos depresivos que están basados en la evidencia.<sup>162</sup> Gruttert y sus colaboradores publican en Alemania una revisión sobre los fundamentos de la TIP y su eficacia en el tratamiento de diferentes trastornos psiquiátricos.<sup>163</sup> La TIP también ha sido eficaz en el tratamiento de la depresión comparada con el placebo, y es más efectiva cuando se combina con tratamiento farmacológico.<sup>98, 117</sup>

En un ensayo clínico aleatorizado se compararon ambas terapias, concluyéndose que las dos son efectivas pero que la TCC era preferida en las depresiones severas.<sup>164</sup> En otra revisión sistemática se corroboró los resultados anteriores.<sup>165</sup>

Ambas guías utilizadas para la adaptación de esta propuesta concluyen que la TCC es tan efectiva como los fármacos antidepresivos en esta enfermedad, y que

es bien tolerada por los pacientes. En caso de la depresión leve, cualquier formato de TCC ya sea corto o más prolongado es igualmente efectivo.<sup>98, 117</sup>

### Resumen de la evidencia

Nivel de evidencia	Evidencia
<b>1b</b> <sup>151</sup>	La terapia de pareja es tan efectiva como el resto de las técnicas de psicoterapia.
<b>3</b> <sup>152</sup>	La terapia familiar puede considerarse como una forma más de psicoterapia.
<b>1a</b> <sup>151,152,153,154,155,156</sup>	Las formas de psicoterapia evaluadas son eficaces en el tratamiento de cualquier episodio depresivo.
<b>1b</b> <sup>98,117</sup>	En la depresión leve, la Terapia Cognitivo Conductual es igualmente efectiva si aplican entre seis-ocho sesiones o se prolonga el número de éstas.
<b>1a</b> <sup>98,117</sup>	La combinación de las psicoterapias con antidepresivos es más eficaz que la aplicación de las monoterapias por separado.

### Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
B	En la depresión leve puede recomendarse una intervención psicológica adecuada incluyendo terapia de pareja sin acompañarse de tratamiento farmacológico.
B	La Terapia de pareja pudiera utilizarse como un tratamiento alternativo si no hay respuesta a terapias individuales.
B	La Terapia Interpersonal puede considerarse como una alternativa en caso de depresiones moderadas, graves y resistentes.

Fuerza	Recomendación
A	La Terapia Cognitivo Conductual debe utilizarse en las depresiones moderadas, graves y resistentes combinadas con tratamiento farmacológico.
B	La modalidad de psicoterapia debe utilizarse como complemento de los tratamientos farmacológicos en depresión moderada, grave y resistente.
B	Ambas psicoterapias (TIP y TCC) son igualmente efectivas en la atención primaria de salud.

### Acápites Otros tratamientos

#### 10. ¿Es la terapia electroconvulsiva efectiva en el tratamiento de algún tipo de episodio depresivo?

La Terapia anticonvulsiva (TEC) es un procedimiento ampliamente utilizado en la psiquiatría moderna como tratamiento de diversas enfermedades psiquiátricas. Más de 50 años después de su introducción por Cerletti, la técnica de la TEC ha evolucionado notablemente, se ha logrado precisar una mínima intensidad en la estimulación eléctrica con una disminución de los efectos secundarios cognitivos y una reducción drástica de las complicaciones asociadas al tratamiento.<sup>166,167</sup>

El estudio CORE (Consortium for Research in ECT) reportó una tasa de remisión del 75% en 217 pacientes a los que se le aplicó TEC durante un episodio agudo de depresión de los cuales el 65% tuvo remisión de la enfermedad a la cuarta semana de tratamiento.<sup>168</sup>

En otra revisión sistemática con meta-análisis que incluyó 73 ensayos clínicos aleatorizados, cuatro estudios de cohorte y tres estudios observacionales, se

comprobó que la TEC comparada con la TEC simulada era superior en la reducción de síntomas depresivos, sin embargo, a los seis meses de tratamiento no se detectó ninguna diferencia entre ambos tratamientos. Además, se encontró que esta terapia era superior a la farmacoterapia en el tratamiento a corto plazo. La TEC bilateral mostró mejores resultados que TEC unilateral.<sup>169</sup>

En otro trabajo realizado, donde se comparó la TEC con otros tratamientos como uso de antidepresivos, TEC simulada, placebo, estimulación magnética transcranial, y terapia cognitiva conductual, se concluyó que esta terapia era superior a las demás en cuanto a eficacia.<sup>170</sup> Además, cuando se combina la TEC con fármacos antidepresivos como la Nortriptilina y Venlafaxina, la eficacia de la misma se incrementa.<sup>171</sup>

Las Guías NICE y Avalia-t también recomiendan el uso de este tratamiento en los episodios graves de depresión.<sup>96, 117</sup>

### Resumen de la evidencia

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Evidencia</b>
<b>1a</b> <sup>168,169, 170,171,98,117</sup>	Existe suficiente literatura publicada sobre la eficacia y seguridad de la TEC en la depresión grave.
<b>1a</b> <sup>169</sup>	La TEC bilateral a altas dosis es más eficaz que la TEC bilateral a bajas dosis y que la TEC unilateral.
<b>1a</b> <sup>169</sup>	La TEC, a corto plazo, es más efectiva que el tratamiento farmacológico para la depresión grave.
<b>1b</b> <sup>171</sup>	La combinación de la TEC con fármacos antidepresivos aumenta la eficacia del tratamiento de la depresión grave.

## Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
A	La TEC bilateral a altas dosis es un tratamiento eficaz en la depresión grave y debe considerarse como una alternativa eficaz y segura para los pacientes con este tipo de episodio. Puede además combinarse con tratamiento farmacológico para aumentar la eficacia del tratamiento antidepresivo.

### **11. ¿Es la combinación de tratamiento farmacológico y psicoterapia en alguna de sus modalidades más efectiva que los tratamientos administrados de forma separada?**

La combinación de farmacoterapia y psicoterapia requiere la presencia de especialistas entrenados en los dos campos y debe ser accesible al paciente en la atención primaria. Por todo ello, su uso necesita de una justificación que se base en evidencia suficientemente clara. Algunos reportes de ensayos aleatorizados han evidenciado que la combinación de ambas modalidades es más efectiva que los tratamientos administrados por separado.<sup>172,173</sup> Existe consenso en que el uso simultáneo de psicoterapia y tratamiento antidepresivo está especialmente indicado en pacientes con depresión severa puesto que aquí supera nítidamente a las modalidades individuales.<sup>174,175</sup> La adición de las dos modalidades no se ha mostrado más efectiva que cada una aisladamente, al tratarse de depresiones leves a moderadas.<sup>176, 177</sup>

## Resumen de la evidencia

Nivel de evidencia	Evidencia
1a <sup>172,173,174,175</sup>	La combinación de psicoterapia con antidepresivos es una estrategia que ha resultado más efectiva que los tratamientos por separados en depresiones severas.
1a <sup>176,177</sup>	En depresiones leves y moderadas la adición no ha sido más efectiva que las dos alternativas por separado.

## Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
A	Se recomienda la combinación de terapia farmacológica y de psicoterapia en depresiones severas.
B	En caso de depresiones leves y moderadas pudiera valorarse la combinación de ambas terapias.

## 12. ¿Existen otras alternativas terapéuticas eficaces para el tratamiento de los trastornos depresivos?

### Psicoestimulantes

Se identificaron 24 ECA, que evaluaron cinco psicoestimulantes: Dexanfetamina, Metilfenidato, Metilanfetamina, Pemolina y Modafinilo. De estos ensayos clínicos, aunque de calidad global baja, 13 pudieron ser utilizados en un meta-análisis, y se concluyó que este tipo de medicamento administrado a corto plazo y como monoterapia puede reducir los síntomas de la depresión.<sup>178)</sup>

### **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina**

En un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo para la evaluación de la Desvenlafaxina en dosis de 50-400 mg/día, se concluyó que este medicamento es eficaz y tiene un perfil de seguridad similar a cualquier otro medicamento de su tipo.<sup>182</sup> Otro estudio de esta clase, avaló que las dosis de 50 mg/día y 100 mg/día eran eficaces y seguras para el tratamiento de la depresión.<sup>179,180</sup>

También se ha demostrado que la Venlafaxina es más eficaz que la administración de un placebo en varios estudios clínicos aleatorizados y a doble ciego.<sup>181, 182</sup>

El Milnaciprán, es uno de los fármacos antidepresivos utilizado frecuentemente para el tratamiento de la depresión. Con relación a este fármaco, se estudiaron un total de 16 ensayos controlados aleatorios mediante meta-análisis, con un número de sujetos superior a 2 000. A pesar del tamaño de esta muestra, los intervalos de confianza del 95% no fueron muy precisos y no se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa con respecto a la eficacia, la aceptabilidad y la tolerabilidad al comparar el Milnaciprán con otros agentes antidepresivos. Sin embargo, comparado con los ATC, los pacientes que tomaban el Milnaciprán estuvieron relacionados con menos abandonos debido a eventos adversos (OR 0,55; IC del 95%: 0,35 a 0,85). Además, hubo algunas pruebas poco sólidas que sugerían que los pacientes que tomaban Milnaciprán experimentarían menos eventos adversos de somnolencia, sensación de sequedad en la boca o estreñimiento comparado con los ATC. No hay evidencia suficiente para concluir si el Milnaciprán es superior, inferior o igual que otros agentes antidepresivos en

cuanto a la eficacia, la aceptabilidad y la tolerabilidad en el tratamiento de la fase aguda de la depresión.<sup>183</sup>

La eficacia de la Duloxetina ha sido evaluada en seis ensayos clínicos fase III frente a placebo, de ocho a nueve semanas de duración. En dos ensayos clínicos, con 512 pacientes, a dosis de 60 mg/día muestra una modesta superioridad frente a placebo. Los otros cuatro ensayos (dos de ellos no publicados), contaban con un grupo de pacientes tratados con 20 mg/día de Paroxetina en un diseño de no inferioridad, y en ellos la Duloxetina se empleó a dosis superiores a la registrada (80-120 mg/día). La Duloxetina no consiguió demostrar superioridad frente a placebo en todos ellos, ni se encontraron diferencias significativas de eficacia con Paroxetina. En otro estudio de seis meses de duración, comparada frente a placebo, que incluyó pacientes con depresión respondedores inicialmente al fármaco, la Duloxetina a dosis de 60 mg/día, redujo la tasa de recaídas un 28,5% frente a un 17,4% en el grupo placebo.<sup>184</sup>

### **Benzodiazepinas**

La ansiedad coexiste con frecuencia con la depresión. La tasa de co-morbilidad con ansiedad entre los pacientes con depresión varía entre un 33% y un 85%. Se comparó una combinación de benzodiazepinas con antidepresivos con los antidepresivos solos, para determinar su efectividad en pacientes adultos. La combinación de estos fármacos con los antidepresivos favorece el tratamiento de la depresión al disminuir los abandonos del tratamiento y aumentar la respuesta a corto plazo hasta la cuarta semana. Sin embargo, las benzodiazepinas pueden inducir dependencia, la cual se calcula que ocurre en un tercio de los pacientes y

también puede provocar una disminución del efecto del fármaco con el transcurso del tiempo.<sup>185</sup>

### **Triptófano y 5-hidroxitriptófano para la depresión**

Se localizaron 108 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran estos dos medicamentos para la depresión. De estos ensayos, sólo dos que incluían un total de 64 pacientes, fueron de calidad suficiente. Las evidencias disponibles indican que estas sustancias son mejor que el placebo para aliviar la depresión, sin embargo, las pruebas no son concluyentes. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la eficacia y seguridad del 5-HTP y el triptófano antes de que se pueda recomendar su uso generalizado.<sup>186</sup>

### **Folatos.**

La revisión sistemática realizada para evaluar la eficacia de los folatos en el tratamiento de la depresión incluyó tres ensayos clínicos con 247 sujetos. Dos estudios que incluyeron a 151 pacientes evaluaron el uso de folatos junto con otros tratamientos y observaron que la combinación de estos tratamientos era efectiva. Otro estudio que incluyó 96 pacientes evaluó el uso de folatos en lugar del antidepresivo Trazodona, no se halló un beneficio significativo en el uso de folatos. Las evidencias sugieren que este medicamento podría tener un papel potencial como complemento de otros tratamientos para la depresión, pero aún las pruebas no son sólidas.<sup>187</sup>

### **Inositol**

Se identificaron cuatro ensayos clínicos a corto plazo y a doble ciego, con un total de 141 participantes. Los ensayos no mostraron pruebas claras de un beneficio

terapéutico. En la actualidad, se desconoce si el Inositol es beneficioso para el tratamiento de la depresión.<sup>188</sup>

### **Técnicas de Relajación**

En un meta-análisis que incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados en que se comparaban técnicas de relajación con ningún tratamiento, tratamiento mínimo o tratamientos psicoterapéuticos, se pudo comprobar que la relajación es menos efectiva que los tratamientos de psicoterapia como la Terapia Cognitivo-Conductual; sin embargo, era más efectiva que el no recibir ningún tratamiento o alguna intervención mínima. No se encontraron evidencias de que la relajación fuera más efectiva que el tratamiento farmacológico.<sup>189</sup>

### **Acupuntura**

Los criterios de inclusión para esta revisión sistemática consideraron todos los ensayos controlados, aleatorizados, publicados o no, que compararan la acupuntura con acupuntura simulada, ningún tratamiento, tratamiento farmacológico, otras psicoterapias estructuradas (como TCC, otra psicoterapia u orientación) o atención estándar. Se incluyeron las siguientes modalidades de tratamiento: acupuntura, electroacupuntura o acupuntura láser. Se realizó un estudio de meta-análisis que incluyó siete ensayos con 517 participantes. De ellos, cinco ensayos, con un total de 409 sujetos, incluyeron la comparación entre acupuntura y medicación. Otros dos ensayos compararon la acupuntura con una lista de espera como control, o con acupuntura simulada. No hubo evidencia de que la acupuntura fuera mejor que la medicación para reducir la gravedad del episodio, ni para mejorar la depresión. La evidencia es insuficiente para

determinar la eficacia de la acupuntura en comparación con las alternativas terapéuticas evaluadas ya que el diseño de los estudios científicos fue deficiente y el número de personas estudiadas fue muy pequeño.<sup>190</sup>

### **Musicoterapia**

La musicoterapia se ha utilizado en algunas ocasiones para tratar la depresión. Se realizó una revisión sistemática para determinar si esta alternativa es efectiva para reducir los síntomas de depresión. Cinco estudios cumplieron los criterios de inclusión en la revisión. Las marcadas variaciones ofrecidas en las intervenciones, las poblaciones estudiadas y las medidas de resultado primarias utilizadas provocaron que el meta-análisis y la síntesis de datos cuantitativos no fueran apropiados. Cuatro estudios informaron mayores reducciones de los síntomas de depresión entre los asignados al azar a la musicoterapia. El quinto estudio no informó cambios en el estado mental entre las personas que recibieron la musicoterapia comparado con las personas asignadas al azar a la atención estándar sola. Los resultados de los estudios individuales sugieren que es factible la musicoterapia en personas con depresión e indican una necesidad de investigación adicional.<sup>191</sup>

### **Estimulación Magnética Transcraneal**

En los últimos años se ha observado un aumento en los estudios controlados que evalúan los efectos terapéuticos de la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) en pacientes deprimidos. Los resultados iniciales de estos estudios han sugerido que la EMT podría ser un método terapéutico importante para tratar esta condición. Con el fin de descubrir y sistematizar mejor sus procedimientos, los

estudios también compararon diferentes esquemas de administración.<sup>192, 193</sup> En una revisión sistemática donde se incluyeron 16 estudios no pudo comprobarse que esta modalidad sea beneficiosa para el tratamiento de la depresión, pero debido a los pequeños tamaños de muestra utilizados en los estudios, no se excluye la posibilidad de que exista algún beneficio.<sup>194</sup>

### Resumen de la evidencia

Nivel de evidencia	Evidencia
<b>1a</b> <sup>178</sup>	Los psicoestimulantes reducen a corto plazo los síntomas de la depresión.
<b>1a</b> <sup>179,180-184</sup>	Los antidepresivos de última generación son tratamientos eficaces y seguros en el tratamiento de esta enfermedad.
<b>1b</b> <sup>185</sup>	En caso de ansiedad, la combinación de antidepresivos con Benzodiazepinas puede favorecer el tratamiento de la depresión.
<b>1a</b> <sup>86,187,188</sup>	El uso de Triptófano, 5-hidroxitriptófano, Inositol y Folatos no están suficientemente avalados para el tratamiento la depresión.
<b>1a</b> <sup>189</sup>	Las técnicas de relajación no son efectivas comparadas con técnicas de psicoterapia pero si más que ningún tratamiento.
<b>1b</b> <sup>190</sup>	La evidencia de la eficacia de la acupuntura en comparación con otras alternativas terapéuticas es insuficiente.
<b>2</b> <sup>191</sup>	La musicoterapia pudiera combinarse con el tratamiento de la depresión pero se necesitan estudios adicionales para confirmarlo.
<b>2a</b> <sup>192,193,194</sup>	Se necesitan investigaciones adicionales para descartar la EMT como posible terapia para la depresión.

## Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
A	Utilizar antidepresivos de nueva generación en caso de no tolerabilidad a los ISRS y ATC
B	Adicionar Benzodiazepinas al tratamiento antidepresivo durante las primeras cuatro semanas si existieran síntomas de ansiedad.
A	No se recomienda el uso de Triptófano, 5-hidroxitriptófano, Inositol y Folatos para la depresión.
A	No utilizar la acupuntura y musicoterapia como tratamiento de la depresión.
A	No se recomienda el uso de la estimulación magnética intracraneal para la depresión.

Una vez finalizado el proceso de síntesis y formulación de las recomendaciones se emitió una versión preliminar de la guía que incluyó la justificación, objetivos, breve descripción del proceso de obtención de las evidencias científicas y de formulación de las recomendaciones, las recomendaciones por cada acápite y la estrategia de implementación propuesta y los indicadores de medición de impacto de uso en la práctica clínica. Este documento fue revisado de forma individual por seis especialistas del equipo (dos especialistas en Psiquiatría, un especialista en Bioestadísticas, un Licenciado en Ciencias Farmacéuticas, un especialista en Comunicación Social y un especialista en Farmacología Clínica) los cuales emitieron sugerencias valiosas. Después de realizadas las correcciones necesarias, se emitió un nuevo documento en formato de una Guía de Práctica Clínica, que sufrió un proceso de revisión externa, el cual describe en el capítulo siguiente.

**Consideraciones finales:** los principales hallazgos según acápite se plasman de en recomendaciones que pueden ser utilizadas en situaciones determinadas de la práctica clínica cubana. El diagnóstico y tratamiento de la depresión deben ser instaurados de forma oportuna y correcta pues si un primer episodio depresivo no se trata de forma adecuada, la probabilidad de una recaída o una recurrencia del mismo es elevada generando incapacidad de los pacientes para enfrentar actividades de la vida laboral y familiar.

Existen alternativas terapéuticas para complementar el tratamiento farmacológico con antidepresivos las cuales aparecen identificadas en las recomendaciones realizadas. La psicoterapia es una opción que debe considerarse para la mayoría de los pacientes con depresión. El tratamiento farmacológico no siempre es necesario en los episodios leves de depresión, se puede utilizar la psicoterapia como tratamiento alternativo lo que representa bienestar para los pacientes al evitar el uso de fármacos que por lo general presentan gran intolerabilidad además de contribuir al ahorro de antidepresivos en el país. El tratamiento de la depresión resistente es complejo, sin embargo se propone un algoritmo simple para orientar al profesional en la conducta a seguir en estos casos. Se documentan evidencias científicas de que existen terapias no aconsejables en el tratamiento de la depresión que son utilizadas de forma tradicional en la práctica clínica no sólo de Cuba sino internacionalmente. Estas recomendaciones formaron parte de un documento que se sometió a un proceso de revisión externa y que se describe en el Capítulo V.

## **CAPÍTULO V. METODOLOGÍA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA GUÍA**

En este capítulo el objetivo fundamental es describir el desarrollo del proceso de revisión externa de la guía y los resultados de la aplicación del instrumento AGREE para validar la guía elaborada por parte de cuatro revisores externos. Otros objetivos son describir las estrategias de actualización e implementación de esta GPC y los indicadores propuestos para la medición del impacto de la misma una vez implementada en la práctica clínica del país.

### **V. 1 Evaluación externa y validación. Uso del Instrumento AGREE**

#### **G. Revisión Externa**

El proceso de revisión externa se realizó por los cuatro especialistas cuyos nombres y calificaciones aparecen en el Anexo 8. Estos revisores no participaron en la elaboración del GPC. Los resultados de esta revisión aparecen más adelante en este capítulo.

Como se describió en el capítulo III y en Anexo 2, el AGREE es un instrumento validado internacionalmente para la evaluación de Guías de Práctica Clínica y tiene seis grandes áreas claves para evaluar. Es un instrumento sensible a las diferencias en los diversos aspectos de las guías y puede utilizarse de forma consistente y emplearse por un rango diverso de profesionales en relación a sus perfiles académicos. El análisis se realiza por área, de forma independiente y se agrupan las puntuaciones obtenidas en las diversas preguntas de cada una. El valor numérico obtenido al estimar los diferentes apartados del AGREE es el resultado de sumar la puntuación otorgada a cada pregunta, tal como define el propio instrumento. El evaluador puede estar muy de acuerdo (cuatro puntos), de

acuerdo (tres puntos), en desacuerdo (dos puntos), o muy en desacuerdo (un punto) en que la guía cumple con los requisitos metodológicos específicos de cada pregunta. Los resultados se expresan de manera porcentual. Este porcentaje es el resultado de aplicar una fórmula que estandariza y homogeneiza el número de evaluadores y preguntas en cada área.

Puntuación obtenida- mínima puntuación obtenida  
\_\_\_\_\_ = %

Máxima puntuación posible-mínima puntuación posible

Las guías se han clasificado en la siguiente escala: <sup>(39)</sup> **Muy recomendada:** la mayoría de los ítems tiene puntuaciones altas (tres o cuatro) y la mayoría de la puntuación de las áreas son superiores a 60%. **Recomendada:** la mayoría de los ítems tiene puntuaciones de tres y cuatro y la mayoría de la puntuación de las áreas se encuentra entre 30 y 60%. **No recomendada:** la mayoría de los ítems tiene puntuaciones bajas (uno o dos) y la mayoría de la puntuación de las áreas es inferior a 30%.

En la Tabla 12 aparece el promedio del puntaje que obtuvo cada una de las áreas según los cuatro revisores externos que validaron la guía elaborada. Las áreas de menos puntuación fueron la Participación y Aplicabilidad, no coincidiendo con otras guías realizadas para evaluar otras patologías, en que las áreas de menos puntaje son la Aplicabilidad y la Independencia editorial.<sup>39</sup>

En relación a lo obtenido en Aplicabilidad, uno de las áreas de más bajo puntaje, coincide con lo descrito en otras guías, ya que el no incorporar estudios de costos para la implementación de las recomendaciones de la guía limitó la obtención de una puntuación más elevada en esta área.

El puntaje del área Participación es bajo comparado con las demás, porque en el momento de su evaluación no se había realizado un pilotaje entre los usuarios finales de la guía, aunque si una prueba a escala reducida. La Independencia editorial, recibió el máximo de puntos por la mayoría de los revisores externos, a diferencia de otras guías que generalmente están financiadas por instituciones externas a la de los autores.

**Tabla No 12. Validación por AGREE de la GPC elaborada según revisores externos**

<b>Alcance</b>	<b>Participación</b>	<b>Rigor</b>	<b>Claridad</b>	<b>Aplicabilidad</b>	<b>Independencia editorial</b>
3,8	2,3	3,7	3,4	2,4	3,9

En la Tabla 13 aparece en porcentos el resultado de la sumatoria de las puntuaciones obtenidas por los evaluadores en cada área de AGREE, para la guía propuesta, según fórmula que estandariza y homogeneiza el número de evaluadores y preguntas en cada apartado, mencionada anteriormente.

**Tabla 13. Porcentaje alcanzado por área**

<b>Alcance</b>	<b>Participación</b>	<b>Rigor</b>	<b>Claridad</b>	<b>Aplicabilidad</b>	<b>Independencia editorial</b>
94,0%	41,6%	83,0%	77,0%	47,0%	95,8%
(0,94)	(0,416)	(0,83)	(0,77)	(0,47)	(0,958)

Una guía se puede considerar metodológicamente aceptable si en todas y cada una de sus áreas presenta una valoración superior al 60%. Como se observa en la tabla anterior, el puntaje alcanzado en cuatro de las áreas es superior al 60%, esto indica que esta propuesta puede ser considerada como Recomendada para el uso en la práctica médica, pues todos los dominios se encuentran entre el 30 y el 60%. El puntaje obtenido en el área de Participación pudiera aumentarse cuando la propuesta de guía se pruebe en la práctica clínica, es recomendable que antes de publicarse cualquier guía, esta se someta a la consideración de al menos un servicio médico y documentarse este proceso.

La veracidad del contenido científico y de las recomendaciones que establecen estas guías no se puede acreditar mediante el AGREE, sin embargo, se supone que el contenido científico de esta guía es correcto pues las recomendaciones se han elaborado de forma rigurosa siguiendo una metodología válida.

## **H. Edición**

Una vez finalizada la revisión externa se realizaron las modificaciones posibles de las sugerencias realizadas por los revisores externos y se hicieron las correcciones de estilo necesarias. Se definió el documento como apto para su publicación por parte del equipo elaborador.

## **V. 2 Actualización de la guía**

Uno de los requisitos para que una GPC sea válida es que la misma sufra procesos de actualización cada cierto período de tiempo. La valoración de la necesidad de actualización de una GPC es un aspecto fundamental para garantizar la vigencia de sus recomendaciones. Una GPC desactualizada puede

ser causa de una mala praxis al no haber incorporado la nueva información disponible. Las experiencias publicadas acerca de la evaluación de los procesos de actualización de Guías de Práctica Clínica son limitadas. Algunos trabajos recomiendan evaluar la necesidad de actualización como aspecto fundamental.<sup>195</sup> Otros proponen búsquedas completas de nuevas evidencias y medir su impacto en el cambio de las recomendaciones.<sup>196</sup> Se propone que esta guía sea actualizada cada tres años o con anterioridad si existieran evidencias científicas disponibles que modificaran las recomendaciones de manera beneficiosa para los pacientes a los cuales va dirigida esta guía.

### **V. 3 Implementación de la guía**

La implementación de estas guías supone un proceso de cambio en la práctica clínica complejo y dependiente de múltiples factores. Las fuerzas motrices que impulsan la implementación de esta guía son numerosas e incluyen la demanda de los pacientes y de los proveedores de la atención médica de tener tratamientos eficaces no costosos a fin de evitar aquellos que no reportan beneficio alguno; unido a la voluntad del Ministerio de Salud Pública para facilitar a la población cubana el acceso a los tratamientos mejores. Pudieran existir algunas limitaciones como resistencia al cambio de algunas conductas en el manejo de la depresión y algunas limitaciones financieras debido al bloqueo económico para la compra de antidepresivos de nueva generación que no están disponibles en el país. Las recomendaciones propuestas no requieren de cambios sustanciales de la organización de los servicios de salud mental del país.

Para facilitar la posterior implementación de la guía en la práctica médica se tuvieron en cuenta los siguientes elementos durante la etapa de elaboración de la misma: definición precisa del alcance de la GPC y de sus usuarios finales; capacidad de representación de todos los interesados en el problema objeto de la GPC (profesionales y pacientes); rigor y transparencia en la elaboración de las recomendaciones; recomendaciones elaboradas de acuerdo a las mejores evidencias científicas disponibles; formulación de las recomendaciones de forma precisa y con enunciados específicos que faciliten la utilización por el clínico y eviten las ambigüedades: formato amigable de la GPC con herramientas prácticas para su aplicación.

### **Estrategias de difusión e implementación**

Existen definiciones aceptadas para cada uno de los términos que aparecen a continuación:

- La difusión es la distribución de información de forma pasiva a los profesionales de la salud y consiste en distribuir la guía por los medios tradicionales.
- La diseminación es la comunicación de la información al profesional de la salud con el objetivo de mejorar sus conocimientos o habilidades e implica la realización de actividades de entrenamiento.
- La implementación significa emplear la guía en la práctica clínica. Implica el desarrollo de estrategias de comunicación efectiva para identificar y superar las dificultades o barreras del entorno local, con el fin de poner en marcha las recomendaciones que propone.

- La adopción, indica tomar decisiones sobre la necesidad u obligación de cambiar la práctica clínica una vez que se conocen los contenidos de la GPC.

Según recomendaciones de expertos en la materia de GPC, cualquier estrategia de implementación debería tener impacto a cuatro niveles, y en el siguiente orden:

<sup>42,197</sup> aumentando el conocimiento científico de forma que los especialistas y los pacientes conozcan los mensajes de la GPC; cambiando actitudes, para que los médicos y trabajadores implicados en la atención médica acepten que las recomendaciones propuestas en la GPC representan un mejor estándar de asistencia; cambiando los hábitos y comportamientos de los profesionales en su práctica clínica siguiendo las recomendaciones de la GPC, teniendo en cuenta también las preferencias del paciente y las influencias administrativas y económicas; modificando resultados, lo que significa mejorar la calidad asistencial y en definitiva la salud de la población con el cumplimiento de las recomendaciones de la GPC. Ello implica evaluar el impacto de la GPC.

Se propone entonces la siguiente estrategia para lograr una implementación efectiva siguiendo las recomendaciones anteriores:

- Presentación de la Guía a las autoridades sanitarias.
- Realización de un taller nacional para usuarios potenciales.
- Publicación de la Guía en formato electrónico con difusión en INFOMED.
- Difusión mediante presentación de la GPC en las actividades científicas
- Publicación de la GPC en revistas médicas nacionales.

### **Indicadores propuestos**

- Porcentaje de pacientes diagnosticados con episodios depresivos o trastornos recurrentes de depresión.
- Porcentaje de pacientes con eventos adversos a los ATC que redujeron dosis por debajo de dosis estándares.
- Porcentaje de pacientes que son tratados según intervenciones propuestas en la GPC.
- Porcentaje de pacientes con episodio depresivo leve con tratamiento inicial psicoterapéutico sin añadir tratamiento farmacológico.

**Consideraciones finales:** la validación de esta GPC se realizó con el mínimo indispensable de revisores externos con una calificación adecuada para la realización de este proceso. Se utilizó el instrumento AGREE, el cual es el instrumento frecuentemente utilizado a nivel internacional para validación de guías con estas características. La guía elaborada para el manejo de episodios depresivos y trastornos depresivos recurrentes en los pacientes entre 18 y 64 años reúne los requisitos para ser Recomendada para su uso en la práctica clínica, desde el punto de vista de la metodología empleada en su elaboración, pues el puntaje obtenido a través del AGREE fue elevado. Se propone una estrategia de implementación para esta guía factible de desarrollar e indicadores para su evaluación posterior a su implementación.

### 3. CONCLUSIONES

- Las Guías de Práctica Clínica ordenan y sintetizan el estado del conocimiento existente y se consideran medios efectivos para mejorar el proceso de salud pública en términos de calidad y eficiencia.
- Los trastornos depresivos por su alta prevalencia y por la variabilidad en su manejo representan un problema de salud y precisan de la elaboración de una Guía de Práctica Clínica.
- La Guía de Práctica Clínica se elaboró utilizando recomendaciones basadas en evidencias científicas de alta calidad con posibilidades de ser adoptada como política sanitaria del país.
- La Guía de Práctica Clínica clasificó como guía **Recomendada** para la práctica clínica de Cuba.

## 4. RECOMENDACIONES

Se recomienda la realización de un pilotaje antes de la utilización de la **Guía de Práctica Clínica para el manejo de episodios depresivos y trastornos depresivos recurrentes** en los pacientes de 18 a 64 años en el Sistema Nacional de Salud de Cuba.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moses H, Dorsey ER, Matheson HM, Thier SO. Financial Anatomy of Biomedical Research. JAMA 2005;294(11):1333-42.
2. Centre for Medicines Research (CMR) International 2005/2006 Pharmaceutical R&D Factbook. En: CMR LTD eds, Chapter 6, Washigton DC, 2005.
3. Food and Drug Administration. Challenge and opportunity on the Critical Path to New Medical Products. US Department of Health and Human Services, 2004. (Fecha de acceso noviembre 2008) Disponible en URL: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath>.
4. Food and Drug Administration. Critical Path Opportunities Report. US Department of Health and Human Services, 2006.
5. Finkelstein R, Miller T, Baughman R. The Challenge of Translational Research. A Perspective from the NINDS. Nat neurosci 2002;(5):1029–30.
6. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Cross-National comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Bull World Health Organ 2000;78:413-26.
7. Sackett DL. Evidence-based Medicine. What is and what isn't: BMJ 1996;312:71-2.
8. Sackett DL, Straus S, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2000.

9. Lang E. The why and the how the evidence-based medicine. *McGill Journal of Medicine* 2004;8:90-4.
10. Straus S, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. *Evidence-based Medicine: How to practice and teach EBM*. 3rd ed. Elsevier, 2005.
11. Barbui C, Cipriani A. Evidence-based psychopharmacology: an agenda for the future. *Evid Based Ment Health* 2007;10:4–6.
12. Díaz J, Gallego B, León A. Medicina basada en evidencias. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2000;16(4):366-9.
13. Weinmann S, Koesters M, Becker T. Effects of implementation of psychiatric guidelines on provider performance and patient outcome: systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:420–33.
14. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maserko J, Phillips MR et al. No health without mental health. *Lancet* 2007;370:859-77.
15. Weiss MG, Jadhav S, Raguram R, Vounatsou P, Littlewood R. Psychiatric Stigma across Cultures: Local Validation in Bangalore and London. *Anthropology and Medicine* 2001;8(1):71–87.
16. Panamerican Health Organization. Salud y bienestar en la vejez. (Fecha de acceso octubre 2009) Disponible en URL: [www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd65/vejez/cap3.pdf](http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd65/vejez/cap3.pdf)
17. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray JL. Global Burden of Depressive Disorders: Methods and Data Sources. *British Journal of Psychiatry* 2004;184(5):386–92.

18. Keller MB, Hirschfeld RM, Hanks D. Double depression: a distinctive subtype of unipolar depression. *J Affect Disord* 1997;45:65-73.
19. The ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(420):21-7.
20. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:769–73.
21. Teasdale JD, Segal Z., Williams JM, Ridgeway VA, Soulsby J M, Lau MA. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 2000; 68:378–87.
22. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65:201-10.
23. Chisholm DK, Sanderson K, Ayuso-Mateos JL, Saxena S. Reducing the Burden of Depression: a Population-Level Analysis of Intervention Cost-Effectiveness in 14 Epidemiologically Defined Sub-Regions (WHO-CHOICE). *British Journal of Psychiatry* 2004;184(5):393–403.
24. Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:343-51.
25. Periago MR. La salud mental: una prioridad de salud pública en las Américas. *Rev Panam Salud Pública* 2005;18(4/5):223-8.

26. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Anuario Estadístico de Salud 2009. La Habana: MINSAP 2010.
27. Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Merino M, Villar M. Descripción de la metodología de elaboración- adaptación-actualización empleada en la Guía de Práctica Clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de investigación comisionada. Vitoria Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005.
28. Grupo de trabajo de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico Madrid: Plan Nacional para SNS del MSC, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+Cs;2007. Guías de Práctica Clínica del SNS: I+Cs No. 2006/01.
29. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technology Assessment* 2004;8(6):1-84.
30. West SK, King V, Carey TS et al. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence: Evidence Report, Technology Assessment No 47. Pub no 02-E016. Rockville, Md, Agency for Healthcare Quality and Research, 2002.
31. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, De Cristofaro A et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *New England Journal of Medicine* 2003;348:2635-45.
32. Sullivan G. The role of services researchers in facilitating intervention research. *Psychiatric Services* 2005;56:537-42.

33. Knottnerus JA, Dinant GJ. Medicine-based evidence, a prerequisite for evidence-based medicine. *British Medical Journal* 1997;315:1109–10.
34. Viswanathan M, Ammerman A, Eng E et al. *Community-Based Participatory Research: Assessing the Evidence*. Rockville, Md, Agency for Healthcare Research and Quality, 2004.
35. Rogers E: *Re-invention*, in *Diffusion of Innovations*. New York, Free Press, 1995.
36. Kitchenham B. *Procedures for Performing Systematic Reviews*, Keele University Technical Report TR/SE-0401, p 33, 2004.
37. Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis? *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:129-49.
38. González de Dios J, Balaguer A. Revisión sistemática y metanálisis (I): conceptos básicos. *Evid Pediatr* 2007;3:107.
39. Guidelines International Network. (GIN) Scotland, 2007. Fecha de acceso octubre 2009) Disponible en URL: <http://www.g-i-n.net>.
40. The AGREE Collaboration. Development and validation of an International Appraisal Instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE Project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
41. Wennberg J, Gittelsohn A. Variations in medical care among small areas. *Sci Am* 1982;246:120-34.
42. Aymerich M, Sánchez E. Del conocimiento científico de la investigación clínica a la cabecera del enfermo: las guías de práctica clínica y su implementación. *Gac Sanit* 2004;18(4):326-34.

43. Sutton G. Putrid gums and 'Dead Men's Cloathes': James Lind aboard the Salisbury. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003;96:605-8.
44. Morabia A. Claude Bernard was a 19th century proponent of medicine based on evidence. *J Clin Epidemiol* 2006;59:1150-4.
45. Hill AB. The clinical trial. *N Eng J Med* 1952;247:113-9.
46. Giannakakis I, Haidich AB, Contopoulos-Ioannidis DG, Papanikolaou GN, Baltogianni MS, Ioannidis JPA. Citation of randomized evidence in support of guidelines of therapeutic and preventive interventions. *Journal of Clinical Epidemiology* 2002;55(6): 545-55.
47. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. The reporting of methodological factors in randomized controlled trials and the association with a journal policy to promote adherence to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) checklist. *Control Clin Trials* 2002;23:380-8.
48. Pons JMV. Gestión clínica basada en las fuentes de información: las guías de práctica clínica. Congreso Gestión Clínica, una nueva forma de trabajar que mejora las decisiones. Programa, ponencias, experiencias y comunicaciones. Barcelona, 2003; p 31-2.
49. Pardo R. ¿Hacia dónde van las guías en práctica clínica? *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2007;58(2):97-8.
50. Farquhar CM, Kofa EW, Slutsky JR. Clinicians' attitudes to clinical practice guidelines: a systematic review. *Med J Aust.* 2002;177:502-6.

51. World Health Organization. Depresión Geneva, 2007: (Fecha de acceso octubre 2009) Disponible en URL: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en).
52. Akiskal H, McKinney W. Depressive disorders: Toward an unified hypothesis. Science 1972;182:20-9.
53. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text rev. Washington: American Psychiatric Association; p 469-72, 2000.
54. Baldwin D, Birtwhistle J. An Atlas of Depression. Southsampton UK. The Parthenon Publishing group, 2002.
55. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 2003;18;301(5631):386-9.
56. Souery D, Rivelli SK, Mendlewicz J. Molecular genetic and family studies in affective disorders: state of the art. J Affect Disord. 2001;62:45-55.
57. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression Neuropsychopharmacology 2000;23:477-501.
58. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1995;19:11-38.
59. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. Life Sci 1998;62:583-606.

60. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 1991;43:425-73.
61. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000;48:755-65.
62. Pereña, F. ¿Depresión o melancolía? *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría* 1995;5(52):73-7.
63. Sole ME. La clasificación internacional de los trastornos mentales y del comportamiento. *Rev Cub Psicol* 2002;19(3):242-7.
64. Organización Mundial de la Salud (OMS). Décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación. Madrid: Meditor, 1994.
65. Giner J, Fernández O, Blanco A. Consideraciones en torno a la nosología de los trastornos afectivos. *Psicopatología* 1983;3(4):361-76.
66. Caballo VE, Buela G, Carboles JA. (dirs.). *Manual de psicopatología y trastornos psiquiátricos*, vol. 1. Madrid: Siglo XXI de España Editores, SA, 1996.
67. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54:227-40.
68. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60(4):4-11.
69. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance-P receptors *Science* 1998;281:1640-5.

70. Wiczorek SJ, Tsongalis GJ. Pharmacogenomics: will it change the field of medicine? *Clin Chim Acta* 2001;308:1-8.
71. Phelan JC. Geneticization of Deviant Behavior and Consequences for Stigma: The Case of Mental Illness. *Journal of Health & Social Behavior* 2005;46:307–22.
72. Alfaro CL, Lam YW, Simpson J, Ereshefsky L. CYP2D6 status of extensive metabolizers after multiple-dose fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, or sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:155-63.
73. Bauer MS, Suppes P, Thase ME. Trastornos del estado de ánimo. En: López-Ibor JJ, Valdés M (ed.) *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson SA, 2002; 387-476.
74. Beck AT. Cognitive therapy: past, present, and future. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:194–8.
75. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, et al. The empirical status of cognitive-behavioural therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006;26:17–31.
76. Sudak DM, Beck JS, Wright J. Cognitive behavioral therapy: a blueprint for attaining and assessing psychiatry resident competency. *Acad Psychiatry* 2003;27:154–9.
77. Churchill R, Hunot V, Corney R, Knapp M, McGuire H, Tylee A, et al. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technology Assessment* 2001;5(35):1-173.

78. Willner P. Animal models for clinical psychopharmacology: depression, anxiety, schizophrenia. *International Review of Psychiatry* 1990;2:253-76.
79. Willner P, Muscat R, Papp M, Sampson D. Dopamine, depression and antidepressant drugs, in: P. Willner & J. Scheel-Kruger (Eds) *The Mesolimbic Dopamine System: from motivation to action*, 1990.
80. Frank E, Prien RP, Jarett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and Rationale for Consensus Definitions of Terms in Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:851-5.
81. Gelenberg AJ, Thase ME, Meyer RE, Goodwin FK, Katz MM, Kraemer HC, et al. The history and current state of antidepressant clinical trial design: a call to action for proof-of-concept studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69(10):1513-28.
82. Bagby M, Ryder AG, Schuller DR, Marshall M. The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? *Am J Psychiatry* 2004;161:2163-77.
83. Brandon A, Gaudiano, Herbert JD. Methodological Issues in Clinical Trials of Antidepressant Medications: Perspectives from Psychotherapy Outcome Research. *Psychother Psychosom* 2005;74:17-25.
84. Mejora de la calidad de la Salud Mental. Conjunto de guías sobre servicios y políticas de salud mental. Editores médicos, SA. ISBN-13:978-84-7714-256-0. Organización Mundial de la Salud, 2003.
85. Ordaz EB et al. Regulaciones jurídicas, principios éticos y deontológicos en la salud mental en Cuba. Ministerio de Salud Pública, Hospital Psiquiátrico de la Habana, Sociedad Cubana de Psiquiatría, 1998.

86. Agency for Healthcare Research and Quality. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence. Evidence Report/Technology Assessment: Number 47. AHRQ Publication No. 02-E015 [Internet]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; Marzo 2002.
87. The Grade Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches. *BMC Health Serv Res* 2004; 22;4(1):38.
88. O'Connor E, Whitlock EP, Bell TL, Gaynes BN. Screening for Depression in Adult Patients in Primary Care Settings: A Systematic Evidence Review. *Annals of Internal Med* 2009;151(12):793-803.
89. Gilbody S, House A, Sheldon T. Screening and case finding instruments for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No. CD002792. DOI: 10.1002/14651858.CD002792.pub2.
90. Mitchell AJ, Coyne JC. Do ultra-short screening instruments accurately detect depression in primary care? A pooled analysis and meta-analysis of 22 studies. *Br J Gen Pract* 2007;57(535):144-51.
91. Williams JJ et al. Is this patient clinically depressed? *JAMA* 2002;287: 1160-7.
92. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7397):1014-17.
93. Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *British Medical Bulletin* 2001; 57:161-78.

94. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Acaster C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: Evidence report summary. *Annals of Internal Medicine* 2000;132(9):743-56.
95. Furukawa T, McGuire H, Barbui C Dosis bajas de antidepresivos tricíclicos para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
96. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *American Journal of Psychiatry* 2000;157:1-45.
97. Ellis P. Australian and New Zealand practice guidelines for the treatment of depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2004;38:389-407.
98. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care (amended). London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007.
99. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertralina versus otros agentes antidepresivos para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en URL: <http://www.update-software.com>.

100. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus otros agentes antidepresivos para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art no. CD006532. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
101. Ferrando L, Ezquiaga E. Eficacia, tolerabilidad y seguridad de Escitalopram en depresión mayor. Evidence Based Medicine 2006;5:128-33.
102. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, Malvini L, Barbui C. Fluoxetina versus otros tipos de farmacoterapia para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
103. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE, Lux LJ, Morgan LC, Shumate JA, Monroe LG, Lohr KN. Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression. Comparative Effectiveness Review No. 7. January 2007. (Fecha de acceso diciembre 2009) Disponible en URL <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/healthinfo.cfm>.
104. Ioannidis JPA. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine 2008;3:14.

105. Fukuchi T, Kanemoto K. Differential effects of milnacipran and fluvoxamine, especially in patients with severe depression and agitated depression: a case-control study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(2):53-8.
106. Morishita S, Arita S. Differential effects of fluvoxamine, paroxetine and milnacipran for depression, especially with regard to age. *Hum Psychopharmacol* 2004;19 (6):405-8.
107. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, et al. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1217–23.
108. Tylee A, Walters P. Onset of action of antidepressants. *BMJ* 2007;334:911–12.
109. León AC. Measuring onset of antidepressant action in clinical trials: an overview of definitions and methodology. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (Suppl):12–6.
110. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M: Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157:1423–28.
111. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361(9358):653-61.
112. Yeh–Fong Chen. How long should antidepressant drugs be continued to prevent relapse in clinical trials? Ponencia presentada en DIA Annual Meeting, 2006.

113. Pies RW. Handbook of Essential Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington, DC, 2005.
114. Fredman SJ, Fava M, Kienke AS, White CN, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Partial response, nonresponse, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current “next-step” practices. *J Clin Psychiatry* 2000;061:403–8.
115. Keller MB. Rationale and options for the long-term treatment of depression. *Hum Psychopharmacol* 2002;17(1):S43-6.
116. Mindham RH, Howland C, Shepherd M. An evaluation of continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness. *Psychol Med* 1973;3:5-17.
117. Grupo de trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Madrid: Plan Nacional para SNS del MSC, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (Avalia-t); 2008 Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t No 2006/06.
118. Kornstein SG, Bose A, Li D, Saikali KG, Gandhi C. Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67(11):1767-75.
119. Fava M. Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms. *Journal of Psychopharmacology* 2006;20:29-34.
120. Paykel ES. Continuation and maintenance therapy in depression. *Br Med Bull* 2001;157:145-59.

121. Kennedy SH, Lam RW Enhancing outcomes in the management of treatment resistant depression: a focus on atypical antipsychotics. *Bipolar Disord* 2003;(5)2:36–47
122. Fink M. Atrial of ECT is essential before a diagnosis of refractory depression is made. In: *Refractory depression* Amsterdam JD, ed. New York: Raven Press, 1991:87-92.
123. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer K A, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:131–4.
124. Quitkin FM. The importance of dosage in prescribing antidepressants. *Br J Psychiatry* 1985;147:593-7.
125. Thase ME Therapeutic alternatives for difficult-to-treat depression: a narrative review of the state of the evidence. *CNS Spectr* 2004;9:808–21.
126. Vallejo J. *Consenso. Tratamiento de las depresiones*. Barcelona: Ars Médica 2005.
127. Thase ME, Entsuah R, Rudolph R. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-41.
128. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(6):387-400.

129. Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, et al. The Texas Medical Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;60:142-56.
130. Amsterdam J, Maislim G, Potter L. Fluoxetine efficacy in treatment resistant depression. *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry* 1994;18:143-61.
131. Lauren B, Marangell MD. Switching Antidepressants for Treatment-Resistant Major Depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(18):12-17.
132. Mancini C, Van Ameringen M, Farvolden P. Does SSRI augmentation with antidepressants that influence noradrenergic function resolve depression in obsessive-compulsive disorder? *Journal of Affective Disorders* 2002;(68):59-65.
133. Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB, Price L. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry* 2004;55: 296-300.
134. Lam RW, Wan D, Cohen N, Kennedy S. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002;63(8):685-92.
135. Debonnel G, Gobbi G, Turcotte J, et al. The alpha -2 antagonist mirtazapine combined with the SSRI paroxetine induces a greater antidepressant response: a double blind controlled study. 39th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan Puerto Rico. Dec 10-14, 2000.

136. Carpenter LL, Yasmin SPLH. A double blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:183-88.
137. Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord.* 2005;89(3):1-11.
138. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi M, Sackeim H et al. Sequenced Treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): Rationale and design. *Controlled Clinical Trials* 2004;25:119-42.
139. De la Gándara J, Agüera L, Rojo JE, Ros S. Depresión Resistente. Guía de utilización de las asociaciones de antidepresivos. En prensa. 2004.
140. McIntyre R, Muller A, Mancini D, Silver E. What to do if an initial antidepressant fails? *Canadian Family Physician* 2003;49:449-57.
141. Bauer M, Adli M, Baethge C, Berghofer A, Sasse J, Heinz A, Bschor T. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry* 2003;48:440–8.
142. Bowden C L, Calabrese J R, Sachs G, Yatham L N, Asghar S A, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot T M, DeVeugh-Geiss J. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392–400.

143. Nieremberg AA, Papakostas GI, Petersen T, Montoya HD, Worthington JJ, Tedlow J, Alpert JE, Fava M. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:92–5.
144. Stein G, Bernadt M. Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression. A controlled trial using lithium in low and normal doses, *Br J Psychiatry* 1993;162:634-40.
145. Álvarez E, Pérez V, Pérez J, Queraltó JM, Torrubia T, Noguera R. Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression. *Journal of Affective Disorders* 1997;42:179-86.
146. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(5):387-93.
147. Bauer M, Döpfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;19:427-34.
148. Cipriani A, Smith K, Burgess S, Carney S, Goodwin G, Geddes J. Litio versus antidepresivos para el tratamiento a largo plazo del trastorno depresivo unipolar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
149. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, Trivedi MH, Thase ME, Berman RM. The efficacy and safety of aripiprazole as

- adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Apr;28(2):156-65.
150. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB, et al. The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(8):1246-56.
151. Barbato A, D'Avanzo B. Terapia de pareja para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The CochraneLibrary*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
152. Henken HT, Huibers MJH, Churchill R, Restifo K, Roelofs J. Terapia familiar para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
153. Klerman GL, Rousanville B, Chevron E, Neu C, Weissman MM. *Interpersonal psychotherapy of depression (IPT)*. New York: Basic Books, 1984.
154. Segal ZV, Shaw BF. Cognitive therapy. En: Dickstein LJ, Riba MB, Oldham JM, editors. *American Psychiatric Press Review of Psychiatry*, Volume 15, 1996;15:69-90.

155. Figueroa G. Psicoterapia y farmacoterapia en el tratamiento de la depresión mayor. *Rev Chil Neuro Psiquiat* 2002;40(1):46-62.
156. Longmore RJ, Worrell M. Do we need to challenge thoughts in cognitive behavior therapy? *Clin PsycholRev* 2007;27:173–87.
157. Depression Guideline Panel. Clinical Practice Guideline, Number 5. Depression in primary care. Vol. 2. Treatment of major depression. Rockville: Department of Health Services, Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR Publication N 93-0551,1993.
158. Jarrett RB, Rush AJ. Short-term psychotherapy of depressive disorders: current status and future directions. *Psychiatry* 1994;57:115-32.
159. Wampold BE, Minami T, Baskin TW, Tierney S. A meta-(re)analysis of the effects of cognitive therapy versus 'other therapies' for depression. *J Affect Disord* 2002;68:159–65.
160. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C, Finos L, Conti S, Grandi S. Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *Archives of General Psychiatry* 2004;161:1872–76.
161. Jarrett RB, KraftD, Doyle J, Foster BM, Eaves GG, Silver PC. Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase: A randomized clinical trial. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:381-8.
162. Segal ZV, Whitney DK, Lam RW. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. III. Psychotherapy. *Can J Psychiatry* 2001;46(1)29S-37S.

163. Grutter T, Huchzermeier C, Aldenhoff J. Interpersonal psychotherapy (IPT) of depression: an overview of the psychiatric historical background and clinical practice of IPT *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002;70:155-63.
164. Luty SE, Carter JD, MCKenzie JM, Rae AM, Frampton CMA, Mulder RT, Joyce PR. Randomised controlled trial of interpersonal psychotherapy and cognitive-behavioural therapy for depression. *The British Journal of Psychiatry* 2007;190:496-502.
165. Feijo de Mello M, Mari J, Bacaltchuk J, Verdeli H, Neugebauer R. A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2005;255(2):75-82.
166. American Psychiatric Association Task Force on Electroconvulsive Therapy: The practice of Electroconvulsive Therapy. Task Force Report on ECT. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2001.
167. O'Connor MK, Knapp R, Husain M, et al. The influence of age on response of major depression to electroconvulsive therapy. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:382-90.
168. Husain MM, Rush AJ, Fink M, et al. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry* 2004;65:485-91.

169. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:799-808.
170. Khok H, VreeswijkM F, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *Journal of ECT* 2003;19(3):139-47.
171. Sackeim HA, Dillingham EM, Prudic J, Cooper T, McCall WV, Rosenquist P, et al. Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(7):729-37.
172. Figueroa G. Psicoterapia y farmacoterapia en el tratamiento de la depresión mayor. *Rev Chil Neuro Psiquiat* 2002;40(1):46-62.
173. Papakostas GI Augmentation of standard antidepressants with atypical antipsychotic agents for treatment-resistant major depressive disorder. *Essent Psychopharmacol* 2005;6:209–20.
174. Chaudhry HR, Najam N, Naqvi A. The value of amineptine in depressed patients treated with cognitive behavioural psychotherapy. *Hum Psychopharmacol* 1998;13:419-24.
175. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:658–70.

176. Wexler BE, Cicchetti DV. The outpatient treatment of depression: implications of outcome research for clinical practice. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:277-86.
177. Gabbard GO. Combined psychotherapy and pharmacotherapy. En: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
178. Candy B, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psicoestimulantes para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
179. Clayton AH, Kornstein SG, Rosas G, Guico-Pabia C, Tourian KA. An integrated analysis of the safety and tolerability of desvenlafaxine compared with placebo in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectr* 2009;14(4):183-95.
180. Boyer P, Montgomery S, Lepola U, Germain JM, Brisard C, Ganguly R, Padmanabhan SK, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(5):243-53.
181. Kornstein SG, Kocsis JH, Ahmed S, Thase M, Friedman ES, Dunlop BW, Yan B, Pedersen R, Ninan PT, Li T, Keller M. Assessing the efficacy of 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release 75-225 mg/day in patients with recurrent major depression: a secondary analysis of data from the PREVENT study. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(6):357-63.

182. Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, Savelle A, Milanova V, Gee M, Krishen A, Millen L, Leary MO, Modell J. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol* 2009;23(5):531-8.
183. Nakagawa A, Watanabe N, Omori I M, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Milnaciprán versus otros agentes antidepresivos para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3 Art no. CD006529. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
184. Calvo C, Calderón B. DULOXETINA en depresión. Revisión de informes de nuevos medicamentos. 01/07. Abril 2007.
185. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepresivos y benzodiazepinas para la depresión mayor (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
186. Shaw K, Turner J, Del Mar C. Triptófano y 5-hidroxitriptófano para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

187. Taylor MJ, Carney S, Geddes J and Goodwin G. Folato para los trastornos depresivos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.(Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
188. Taylor MJ, Wilder H, Bhagwagar Z, Geddes J. Inositol para trastornos depresivos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
189. Jorm AF, Morgan AJ, Hetrick SE Relajación para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
190. Smith CA, Hay PPJ. Acupuntura para la depresión La Biblioteca Cochrane Plus (ISSN 1745-9990). De La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd.
191. Maratos AS, Gold C, Wang X, Crawford MJ. Musicoterapia para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: La BibliotecaCochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

192. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals - Preliminary report. *Biological Psychiatry* 2002;51(8):687-90.
193. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biological Psychiatry* 2000;47(4):332-7.
194. Martin JLR, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, Gironell, A. Estimulación magnética transcraneal para el tratamiento de la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
195. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA* 2001;286:1461-7.
196. Gartlehner G, West SL, Lohr KN et al. Assessing the need to update prevention guidelines: a comparison of two methods. *Int J Qual Health Care* 2004;16(5):399-406.
197. García JF, Minué S. Métodos y estrategias para la implementación de las guías de práctica clínica (GPC) ¿Cómo hacer que las GPC sean efectivas? En: García-Caballero M (ed.). *Guías de práctica clínica en la asistencia médica diaria*. Málaga: Ciencia Biomédica, Universidad de Málaga; 2003.

## 6. ANEXOS

### ANEXO 1

#### Trastornos mentales Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10

##### **F32 Episodio depresivo**

En los episodios típicos, tanto leves como moderados o graves, el paciente sufre un decaimiento del ánimo, con reducción de su energía y disminución de su actividad. Se deterioran la capacidad de disfrutar, el interés y la concentración, y es frecuente un cansancio importante, incluso después de la realización de esfuerzos mínimos. 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 algunas ideas de culpa o de ser inútil, incluso en las formas leves. El decaimiento del ánimo 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 del interés y de los sentimientos placenteros, el despertar matinal con varias horas de antelación a la hora habitual, el empeoramiento de la depresión por las mañanas, el marcado retraso psicomotor, la agitación y la pérdida del apetito, de peso y de la libido. El episodio depresivo puede ser calificado como leve, moderado o grave, según la cantidad y la gravedad de sus síntomas.

**Incluye:** episodios únicos de:

- depresión psicógena
- depresión reactiva

- reacción depresiva

**Excluye:** cuando se asocia con trastornos de la conducta en F91.–(F92.0)

trastornos de adaptación (F43.2)

trastorno depresivo recurrente (F33.–)

### **F32.0 Episodio depresivo leve**

Por lo común están presentes dos o tres de los síntomas antes descritos. El paciente generalmente está tenso pero probablemente estará apto para continuar con la mayoría de sus actividades.

### **F32.1 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 realizando sus actividades ordinarias.

### **F32.2 Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos**

Episodio de depresión en el que varios de los síntomas característicos son marcados y angustiantes, especialmente la pérdida de la autoestima y las ideas de inutilidad y de culpa. Son frecuentes las ideas y las acciones suicidas, y usualmente se presenta una cantidad de síntomas “somáticos”.

Episodio único sin síntomas psicóticos de depresión:

- agitada
- profunda
- vital

## **Trastorno depresivo recurrente**

Trastorno caracterizado por episodios repetidos de depresión, como los descritos para el episodio depresivo (F32.–), sin ninguna historia de otros episodios distintos en los que hubiera habido elevación del ánimo y aumento de la energía (manía). Sin embargo, puede haber episodios breves de ligera elevación del ánimo y de hiperactividad (hipomanía), inmediatamente después de un episodio depresivo, los cuales a veces son desencadenados por el tratamiento antidepresivo. Las formas más graves del trastorno depresivo recurrente (F33.2 y F33.3) tienen mucho en común con conceptos más primarios, como los de depresión maníaco-depresiva, melancolía, depresión vital y depresión endógena. El primer episodio puede ocurrir a cualquier edad entre la niñez y la senectud. El comienzo puede ser tanto agudo como insidioso, y la duración del cuadro varía desde unas pocas semanas a varios meses. El riesgo de que un paciente con un trastorno depresivo recurrente sufra un episodio de manía no desaparece jamás totalmente, por muchos que hayan sido los episodios depresivos que haya experimentado. Si esto ocurre, debe modificarse el diagnóstico por el de trastorno afectivo bipolar (F31.–).

***Incluye:*** episodios recurrentes de:

- depresión psicógena
- depresión reactiva
- reacción depresiva

trastorno depresivo estacional

***Excluye:*** episodios recurrentes depresivos breves (F38.1)

### **F33.0 Trastorno depresivo recurrente, episodio leve presente**

Trastorno caracterizado por episodios repetidos de depresión, episodio actual leve, como el descrito en F32.0, y sin antecedentes de manía.

### **F33.1 Trastorno depresivo recurrente, episodio moderado presente**

Trastorno caracterizado por episodios repetidos de depresión, episodio actual de gravedad moderada, como el descrito en F32.1, y sin antecedentes de manía.

### **F33.2 Trastorno depresivo recurrente, episodio depresivo grave presente sin síntomas psicóticos**

Trastorno caracterizado por episodios repetidos de depresión, episodio actual grave y sin síntomas psicóticos, como el descrito en F32.2, y sin antecedentes de manía.

Depresión endógena sin síntomas psicóticos

Depresión profunda recurrente sin síntomas psicóticos

Depresión vital recurrente sin síntomas psicóticos

Psicosis maníaco-depresiva de tipo depresivo sin síntomas psicóticos

### **Criterios diagnósticos generales de episodio depresivo según CIE-10**

A. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas.

B. El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico.

C. Síndrome Somático: comúnmente se considera que los síntomas “somáticos” tienen un significado clínico especial y en otras clasificaciones se les denomina melancólicos o endógenomorfos

- Pérdida importante del interés o capacidad de disfrutar de actividades que normalmente eran placenteras
- Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos que habitualmente provocan una respuesta
- Despertarse por la mañana 2 o más horas antes de la hora habitual
- Empeoramiento matutino del humor depresivo
- Presencia de enlentecimiento motor o agitación
- Pérdida marcada del apetito
- Pérdida de peso de al menos 5% en el último mes
- Notable disminución del interés sexual

## ANEXO 2

### **Metodología para la elaboración y adaptación de Guías de Práctica Clínica**

#### **A. Creación de un grupo elaborador de la GPC.**

Esta etapa consta de la selección y constitución de grupo elaborador multidisciplinario que incluya especialidades afines al tema de la GPC. Se definen los temas, alcance, objetivos de la GPC y las responsabilidades y tareas de cada miembro. Se trazan los planes y cronograma de trabajo. Se definen además el número de revisores externos. Se realiza declaración de posible conflicto de intereses.

#### **B. Formulación de preguntas claves de la guía. (PICO).**

Para la elaboración estructurada de preguntas clínicas se utilizó la metodología PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Resultado).

**Paciente:** grupos de edad, estadio de la enfermedad, co-morbilidad.

**Intervención:** intervención, factor pronóstico, agente etiológico, prueba diagnóstica.

**Comparación:** se refiere a la alternativa a la intervención a estudio, tales como: tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica.

**Resultados (Outcome):** variables de resultado clínicamente importantes en el caso de estudios sobre eficacia, pronóstico o etiología, y estimadores de rendimiento o validez. (Ejemplo 1)

### **C. Búsqueda, evaluación y selección de las GPC de partida.**

La búsqueda de información involucró los siguientes sitios: MEDLINE, DARE Medline, EMBASE, CINAHL, Biblioteca Cochrane Plus (**Cochrane Library**), Guías Nacionales Clearinghouse, Infobase de la Asociación Médica de guías de práctica clínica, Red Escocesa de Guías (SIGN) y G-I-N y el Portal Guíasalud. Se buscaron las guías publicadas en el período 2000-2008.

#### **▪ Selección de guías óptimas según criterios internacionales.**

Para la selección de guías óptimas según criterios internacionales, cuatro miembros del equipo elaborador aplicaron el instrumento **Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation Collaboration** conocido por sus siglas AGREE. Se seleccionaron las guías de mayor puntuación obtenidas y se realizó una descripción de las mismas.

### **D. Revisiones sistemáticas de tópicos relacionados con la depresión.**

Se trazó una estrategia de búsqueda de información teniendo en cuenta las preguntas a responder y los criterios de inclusión y exclusión de los estudios a utilizar.

Las búsquedas de las revisiones sistemáticas se realizaron en la Biblioteca Cochrane Plus (**Cochrane Library**), las cuales son reconocidas por ser más rigurosas y con pocas limitaciones metodológicas.

Lenguaje libre utilizado: depresión, depresión unipolar, tratamiento farmacológico, psicoterapia

Lenguaje controlado utilizado: Depressive disorder MeSH OR Adjustment disorder MeSH AND Psychotherapy MeSH AND Drug therapy MeSH AND Randomized Clinical trials MeSH AND Systematic Reviews MeSH

Criterios de inclusión de los artículos científicos para la investigación:

- Ensayos clínicos controlados y aleatorizados, estudios de meta-análisis, revisiones sistemáticas que compararan modalidades de tratamiento farmacológico, psicoterapéutico u otras modalidades de tratamiento para la depresión escritos en Español o Inglés.
- Ensayos Clínicos controlados y aleatorizados con escala de JADAD mayor o igual a dos puntos.

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otros idiomas
- Estudios sobre terapias de formas farmacéuticas no terminadas que incluyen por ejemplo formulaciones dispensariales, remedios caseros o cocimientos de plantas.

Se realizó una evaluación crítica de los estudios seleccionados y síntesis de la evidencia.

## **E. Desarrollo metodológico de cada pregunta**

### **Análisis del contenido clínico de las guías seleccionadas.**

Se utilizó una herramienta llamada Tabla de guías para cada pregunta (Ejemplo 2), la cual sirve para conocer como responden las GPC a las preguntas. Se desarrolló una estrategia a seguir con cada pregunta: elaboración parcial (búsqueda restringida, selección, evaluación crítica, síntesis y graduación de la

evidencia y formulación de la recomendación), o adoptar las recomendaciones a partir de guías y/o las revisiones sistemáticas seleccionadas.

### **Aplicación de los criterios de adaptación de las guías a las preguntas formuladas.**

Análisis para valorar si las guías seleccionadas respondían adecuadamente a las preguntas clínicas elaboradas por el equipo de trabajo. Los criterios incluidos fueron respuesta a la pregunta, consistencia entre guías, actualización de las guías, claridad de la recomendación formulada y aplicabilidad a nuestro entorno.

### **F. Formulación de recomendaciones.**

Los procedimientos utilizados para la formulación de recomendaciones fueron la evaluación de la calidad global de la evidencia científica y la graduación de la fuerza de las recomendaciones. Se clasificaron los niveles de evidencias y la fuerza de las recomendaciones utilizando la clasificación propuesta. Se utilizó un sistema de votación y métodos formales de consenso para la redacción de la recomendación final.

### **G. Revisión externa.**

Proceso de revisión externa de la guía con el objetivo de aumentar su validez externa. Se incluyó a cuatro revisores externos que utilizaron el AGREE para evaluar y validar esta guía. (Anexo 3)

### **H. Edición de la GPC.**

Para la redacción de la guía se utilizó lenguaje claro y las recomendaciones fueron no ambiguas y los algoritmos claros, simples y no muy largos. Se modificó la guía según sugerencias de los revisores externos.

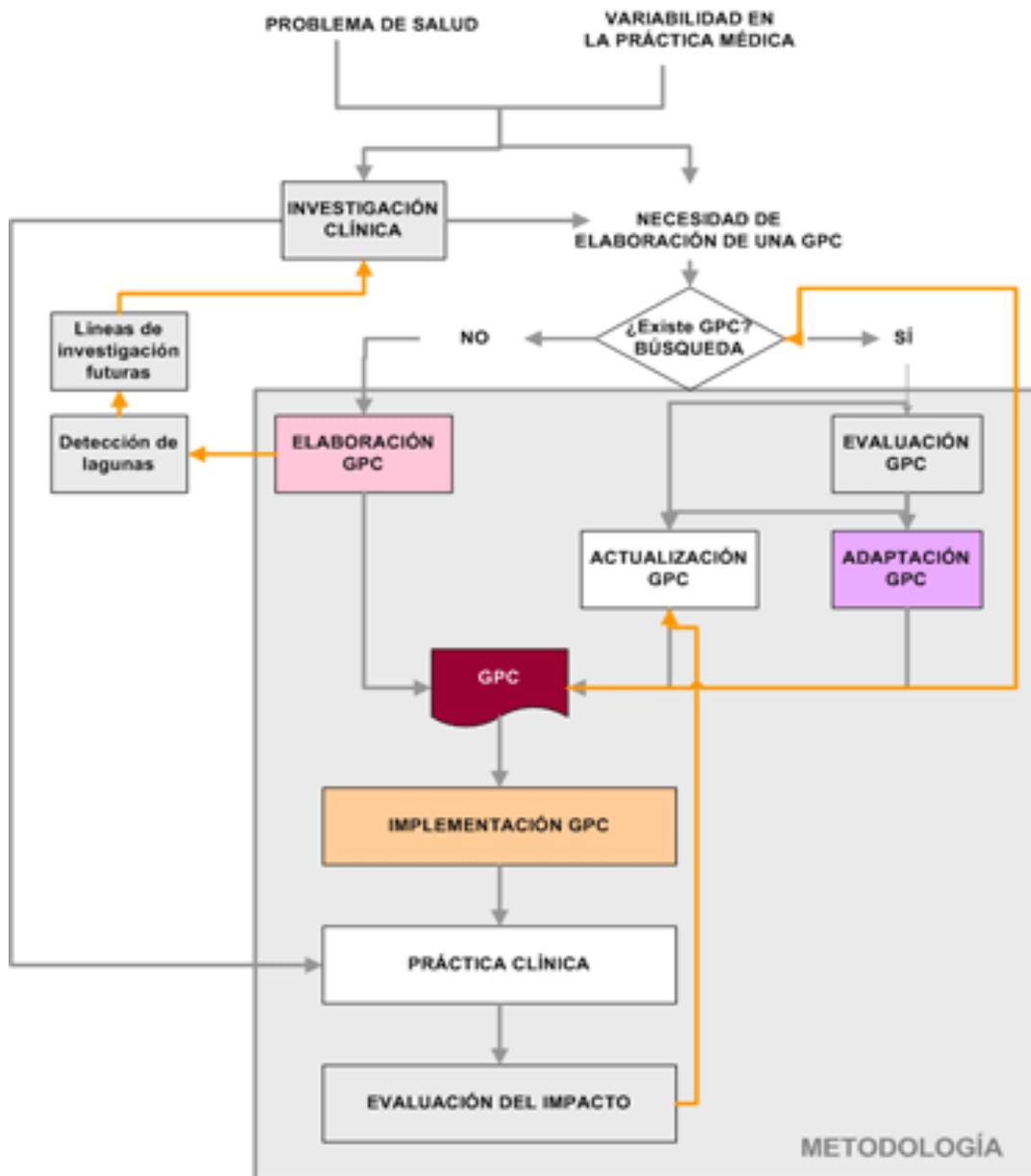


Figura 1 Descripción de la metodología utilizada para la elaboración de la GPC.

Fuente: Portal guíasalud

### Ejemplo 1. Pregunta desarrollada utilizando metodología PICO

¿Cuál es el tiempo recomendado de mantenimiento del tratamiento farmacológico de ATC e ISRS según número de episodio en pacientes con trastornos depresivos recurrentes?

<b>Paciente</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Resultados (Outcome)</b>
Adulto de 18-64 años con episodio depresivo moderado o graves	Antidepresivos tricíclicos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Probabilidad de recurrencia según número de episodios previos Tiempo de utilización del tratamiento farmacológico en la fase de mantenimiento
Tipo de estudios: GPC, ECA, RS, MA			

## Ejemplo 2. Tabla de Evidencias. Tratamiento farmacológico

Referencia	Métodos	Población	Resultados	Comentarios	Evidencia
Nelson JC. Biol Psychiatry 2004;55: 296-300.	ECA doble ciego. 6 semanas. Respuesta Fluoxetina Desipramina Combinación de ambas.	Pacientes ingresado N: 39 Edad: 18- 40 años. Diagnóstico: Depresión Unipolar Escala: HAM-D 21	Combinación más efectiva que los medicamento s por separados. [53.8% vs. 7.1% y 0%, chi(2)(2) = 13.49, p =.001	Este estudio apoya la hipótesis de que la combinación de un agente noradrenérgico y serotoninérgico es más probable que resulte en la remisión de la depresión que cualquier medicamento solo durante un periodo de tratamiento de 6 semanas.	1a

### Ejemplo 3. Tabla de guías

¿Cuál es el tiempo recomendado de mantenimiento del tratamiento farmacológico de ATC e ISRS según número de episodio en pacientes con trastornos depresivos recurrentes?

Guía	Evidencia (nivel)	Recomendación (grado)	Referencias bibliográficas
Avalia-t 2008	El riesgo de recurrencia es menor mientras más se prolonga el tratamiento. <b>1a</b>	Recomienda el uso del tratamiento farmacológico por un total de 12 meses en pacientes con episodio previo y de 24 meses en pacientes con más de dos. <b>A</b>	Ellis 2004 Yeh-Fong 2006 Keller 2002
Nice 2004 actualización 2006	Debido a la alta tasa de recurrencia se hace necesario mantener el tratamiento antidepresivo o por periodos largos de tratamiento. <b>2b</b>	Recomienda mantener el tratamiento con antidepresivos al menos durante seis meses después de la remisión. <b>A</b>	Geddes <i>et al.</i> , 2003a

## ANEXO 3

### INSTRUMENTO AGREE (Versión corta).

<b>ALCANCE Y OBJETIVO</b>						
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
2. El(los) aspecto(s) clínico(s) cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
3. Los pacientes a quienes se pretende aplicar la guía están específicamente descritos.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
<b>PARTICIPACION DE LOS IMPLICADOS</b>						
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente y sus preferencias.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
7. La guía ha sido probada entre los usuarios diana.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
<b>RIGOR EN LA ELABORACIÓN</b>						
8. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
9. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo

## CLARIDAD Y PRESENTACIÓN

15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
18. La guía se apoya con herramientas para su aplicación.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo

## APLICABILIDAD

19. Se han discutido las barreras organizativas potenciales a la hora de aplicar las recomendaciones.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
20. Han sido considerados los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
21. La guía ofrece una relación de criterios clave con el fin de realizar monitorización y/o auditoría.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo

## INDEPENDENCIA EDITORIAL

22. La guía es editorialmente independiente de la entidad financiadora.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
23. Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo

## EVALUACIÓN GLOBAL

¿Recomendaría esta Guía para su uso en la práctica?

Muy recomendada

Recomendada  
(con condiciones o modificaciones)

No recomendada

No se sabe

The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument

Los objetivos fundamentales de este instrumento son:

1. Desarrollar criterios comunes para la elaboración de GPC.
2. Definir cuáles serían los criterios de calidad que deberían cumplir las GPC.
3. Establecer un modelo de evaluación y monitorización de dichos criterios de calidad.
4. Promover la difusión de estos criterios entre los miembros participantes y la comunidad científica, a fin de favorecer las colaboraciones internacionales.
5. Facilitar una evaluación genérica.

#### **Principales propiedades del AGREE:**

- Puede ser utilizado en cualquier tipo de GPC.
- Puede abordar cualquier tema.
- Puede utilizarse para evaluar GPC nuevas, ya existentes o actualizaciones.
- Admite soporte en papel o electrónico.
- Puede ser utilizado por cualquier profesional sanitario, gestores o pacientes
- Existe traducción validada al español.

#### **Operacionalidad del instrumento AGREE**

El Instrumento AGREE contiene 23 criterios clave categorizados en 6 áreas. Cada área pretende recoger una dimensión diferente de la calidad de las guías.

1. Alcance y Objetivo (Criterios 1-3): se refieren al objetivo global de la guía, la condición clínica específica y la población diana que quiere cubrir.
2. Participación de los implicados (Criterios 4-7): se refiere al grado en que la guía representa la visión de sus usuarios potenciales. La elaboración de guías debe

implicar a todos los grupos interesados y las actividades de éstos deben de estar cubiertas por la guía propuesta. Esto incluye a grupos de pacientes.

3. Rigor en la elaboración (Criterios 8-14): se refiere al proceso de recogida y síntesis de la evidencia, la metodología utilizada para formular las recomendaciones deben de estar vinculadas de forma explícita a la evidencia que las sustenta. Así mismo, una guía debe ser revisada externamente antes de su publicación y debe contener información clara sobre su proceso de actualización.

4. Claridad y presentación (Criterios 15-18): se ocupa del lenguaje y formato de la guía.

5. Aplicabilidad (Criterios 19-21): se refiere a las implicaciones económicas y organizativas de aplicar la guía. Las guías deben ser viables en el contexto de las organizaciones a aplicar, se deben ajustar a la práctica y tener en cuenta las limitaciones de tiempo.

6. Independencia editorial (Criterios 22-23): tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y la declaración de posibles conflictos de intereses del grupo de elaboración de la guía.

**ANEXO 4**  
**Clasificación Funcional de los antidepresivos**

<b>FUNCIÓN ANTIDEPRESIVO</b>	
<b>Inhiben enzimas que metabolizan neurotransmisores</b>	
Inhibidor monoamino oxidasa (IMAO)	Isocarboxazida Fenelcina Tranlycypromina
<b>Bloquean la recaptación de neurotransmisores</b>	
Bloqueo del transporte de norepinefrina	Amoxapina Desipramina Doxepina Maprotilina Nortriptilina Protriptilina Reboxetina
Bloqueo del transporte de serotonina	Escitalopram Citalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina
Bloqueo del transporte de norepinefrina y serotonina	Amitriptilina Clomipramina Imipramina Trimipramina Venlafaxina Duloxetina
Bloqueo del Transporte de Dopamina	Bupropion
<b>Bloquean los receptores presinápticos inhibidores</b>	
Bloqueo Receptores 5HT2A	Mirtazapina Nefazodona Trazodona

Fuente: Richelson Eliot. Pharmacology of Antidepressants. Mayo Clinic Proceedings.2001;76,(5):511-527.

## ANEXO 5

### Equipo elaborador.

#### A. AUTORES.

Dra. Martha Maria Fors López (Coordinadora del proyecto).  
Especialista de Segundo Grado en Bioestadística.  
MSc Farmacología.  
MSc Estadística aplicada.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Dra. Yenia Sotolongo García.  
Especialista de Segundo Grado en Psiquiatría.  
Grupo Nacional de Psiquiatría.  
Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre.

Dra. Paula Lomba Acevedo.  
Especialista de Segundo Grado en Psiquiatría.  
Centro Comunitario de Salud Mental Guanabacoa.

Dra. Maytee Robaina García.  
Especialista de Primer Grado en Bioestadística.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Lic. Yuleidy Mérida González.  
Licenciada en Comunicación Social.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

MSc Ania Torres Pombert.  
Licenciada en Información Científico Técnica.  
MSc Ciencias de la información.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

MSc Pedro Pablo Guerra Chaviano.  
Ingeniero Industrial.  
MSc en Monitorización de Ensayos Clínicos.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Lic. Miriam Piedra Piz  
Licenciada en Información Científico Técnica  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

Ingeniero Jose Cobas Rodríguez.  
DESOFI.

Dr. Amador García González-Elías.  
Especialista de Primer Grado en Bioestadística.  
Dirección de Ciencia y Técnica.  
Ministerio de Salud Pública.

Dra. Maria Victoria Norabuena Canal.  
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.  
Master en Atención Primaria de Salud.  
Dirección de Ciencia y Técnica.  
Ministerio de Salud Pública.

Dra. Ileana Abascal Castañeda.  
Especialista de Segundo Grado en Bioestadística.  
Dra. en Ciencias de la Salud.  
Escuela Nacional de Salud Pública.

Tec. Jeydy Parra Zabala.  
Enfermera.  
Estudiante de Licenciatura en Psicología.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

Tec. Regla Hernández Molina  
Recursos humanos.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Tec. Yaremis Cordero Fernández.  
Operadora de Microcomputadora.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Raúl Hernández de Paz.  
Representante de pacientes.

**ANEXO 6**  
**Antidepresivos más utilizados según dosis y frecuencia**

Principio	Clasificación	Dosis diaria	Frecuencia
Amitriptilina	ATC	50-200 mg	Dos o tres veces/día
Clomipramina	ATC	100-150 mg	Varias veces/día
Imipramina	ATC	50-200 mg	Varias veces/día
Nortriptilina	ATC	75-100 mg. 150 mg en hospitalizados	Varias veces/día
Maprotilina	Relación con ATC	25-150 mg	Una o varias veces/día
Trazodona	Relación con ATC	150-400 mg/600 mg en hospitalizados	Varias veces/día
Mianserina	Relación con ATC	30-200 mg	Una o varias veces/día
Escitalopram	ISRS	10-20 mg	Una vez/día
Fluoxetina	ISRS	20 mg-60 mg 90 mg (semanal)	Cada 12-24/horas o una vez/semana
Fluvoxamina	ISRS	100-300 mg	Una o dos veces/día
Paroxetina	ISRS	20-50 mg	Una vez/día
Sertralina	ISRS	50-200 mg	Una vez/día
Bupropion	ISRND	150-300 mg	Una vez/día
Duloxetina	ISRSN	60 mg	Una vez/día
Mirtazapina	ISRSN	15-45 mg	Una vez/día
Reboxetina	ISRN	8-12 mg	Varias veces/día
Venlafaxina	ISRSN	75-325 mg 75-225 mg	Varias veces/día

ATC Antidepresivos triciclicos

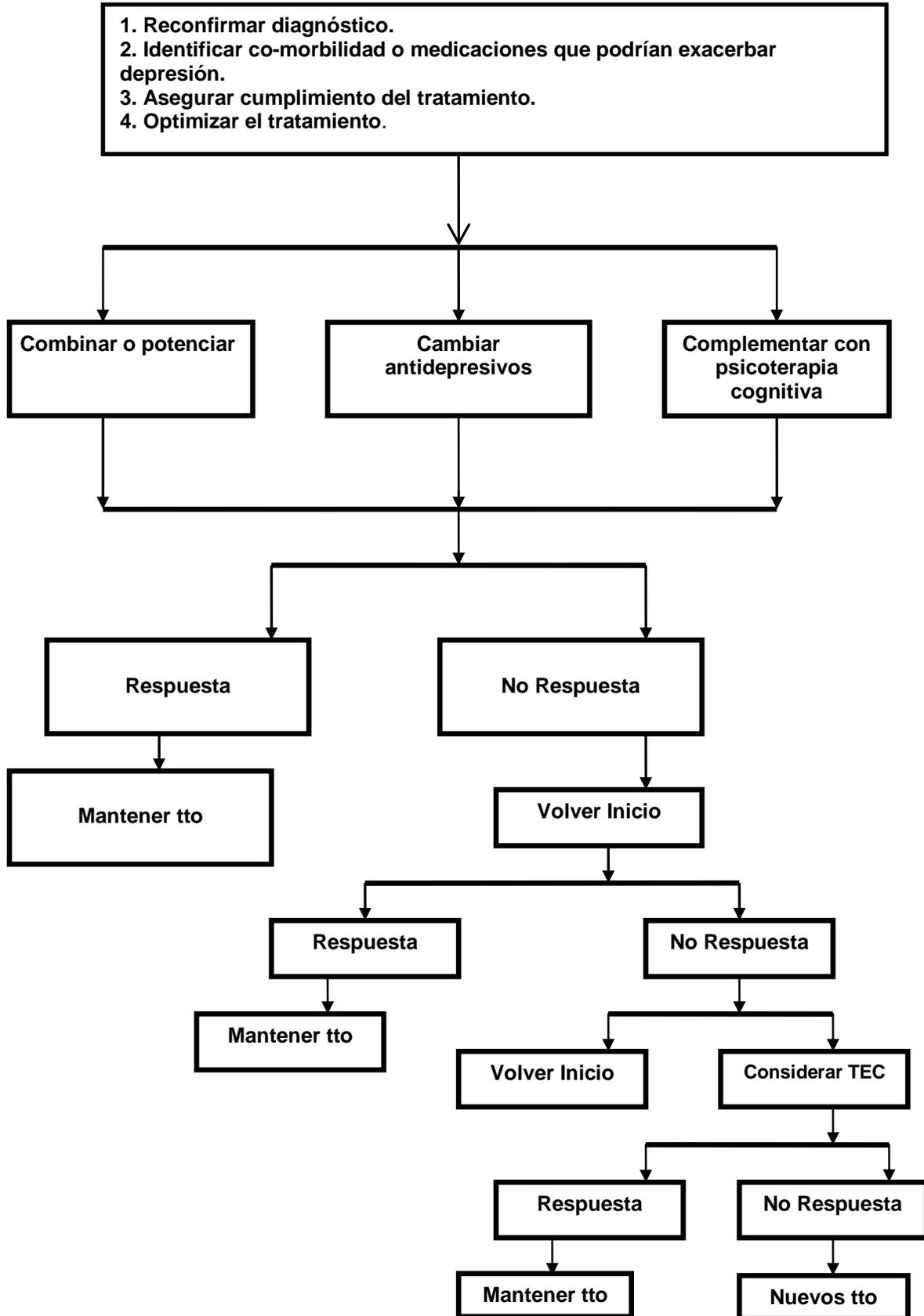
ISRSN Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina

ISRND Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina y dopamina

ISRN Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina

## ANEXO 7

### Algoritmo de tratamiento para la depresión que no responde a un tratamiento inicial. Mcintyre, 2003



## **ANEXO 8**

### **Revisores externos**

MSc Yudexi Mendoza Rodríguez.  
Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.  
MSc en Farmacología.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

MSc Roselin Valle Cabrera.  
Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.  
MSc en Farmacia Clínica.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Dra. Ana Margarita Toledo Fernández.  
Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral.  
Master en Atención Primaria de Salud.  
Metodóloga de la Dirección Nacional de Ciencia y Técnica.  
Ministerio de Salud Pública.

Dr. Alberto Hernández Rodríguez.  
Especialista de Segundo Grado en Farmacología.  
Profesor Titular.  
Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.