



Guía de práctica clínica

Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

2013 - Guía No. 22

Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente - 2013
Guía No. 22

ISBN: 978-958-57937-9-8

Bogotá, Colombia

Abril de 2013

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 500 del 2009 y la cláusula DECIMO TERCERA -PROPIEDAD INTELECTUAL “En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social” y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Alejandro Gaviria Uribe

Ministro de Salud y Protección Social

Fernando Ruiz Gómez

Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

Norman Julio Muñoz Muñoz

Viceministro de Protección Social

Gerardo Burgos Bernal

Secretario General



**DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO DE CIENCIA,
TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN - COLCIENCIAS**

Carlos Fonseca Zárate

Director General

Paula Marcela Arias Pulgarín

Subdirectora General

Arleys Cuesta Simanca

Secretario General

Alicia Rios Hurtado

Directora de Redes de Conocimiento

Carlos Caicedo Escobar

Director de Fomento a la Investigación

Vianney Motavita García

*Gestora del Programa de Salud en Ciencia,
Tecnología e Innovación*



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD

Héctor Eduardo Castro Jaramillo

Director Ejecutivo

Aurelio Mejía Mejía

*Subdirector de Evaluación
de Tecnologías en Salud*

Iván Darío Flórez Gómez

Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

Diana Esperanza Rivera Rodríguez

Subdirectora de Participación y Deliberación

Raquel Sofía Amaya Arias

Subdirección de Difusión y Comunicación



Autores y colaboradores

EQUIPO DESARROLLADOR

Dirección y coordinación

Carlos Gómez Restrepo

Director – líder – experto metodológico y temático

*Pontificia Universidad Javeriana
Hospital Universitario San Ignacio
Médico psiquiatra, psicoanalista,
psiquiatra de enlace, magíster en
epidemiología clínica.*

Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda

*Coordinadora - experta temática y
metodológica
Pontificia Universidad Javeriana
Médica psiquiatra, magístra en
epidemiología clínica*

EQUIPO METODOLÓGICO

Jenny García Valencia

*Experta temática y metodológica
Universidad de Antioquia
Médica psiquiatra, doctora en
epidemiología clínica*

Maritza Rodríguez Guarín

*Experto temático y metodológico
Pontificia Universidad Javeriana
Médica psiquiatra, magístra en
epidemiología clínica*

Ana María De la Hoz Bradford

*Experta metodológica
Pontificia Universidad Javeriana
Médica cirujana, magistra en
epidemiología clínica*

Álvaro Enrique Arenas Borrero

*Asistente de investigación
Pontificia Universidad Javeriana
Médico psiquiatra, candidato a magíster
en epidemiología clínica*

Juliana Guzmán Martínez

*Asistente de investigación
Pontificia Universidad Javeriana
Médica cirujana, candidata a magíster
en epidemiología clínica*

Sergio Mario Castro Díaz

*Asistente de investigación
Pontificia Universidad Javeriana
Médico cirujano, residente de psiquiatría*

Eliana Bravo Narvárez

*Asistente de investigación
Pontificia Universidad Javeriana
Médica cirujana, residente de psiquiatría*

Juliana Rodríguez Ángel

*Asistente de investigación
Pontificia Universidad Javeriana
Médica cirujana, residente de psiquiatría*

Catalina Ayala Corredor

*Asistente de investigación
Pontificia Universidad Javeriana
Médica psiquiatra*

Nathalie Tamayo Martínez

Asistente de investigación
Pontificia Universidad Javeriana
Médica psiquiatra

Yamile Reveiz Narváez

Asistente de investigación Departamento de
Epidemiología Clínica
Pontificia Universidad Javeriana
Médico servicio social obligatorio

Patricia Maldonado Riveros

Asistente de investigación Departamento de
Epidemiología Clínica
Pontificia Universidad Javeriana
Médico servicio social obligatorio

EQUIPO TEMÁTICO

Luis Eduardo Jaramillo González

Experto temático
Asociación Colombiana de Psiquiatría
Médico psiquiatra, magister en farmacología

Enrique Brito Lallemand

Experto temático
Asociación Colombiana de Psiquiatría -
Departamento de la Guajira
Médico psiquiatra

Sonia Rodado Fuentes

Experta temática
Asociación Colombiana de Psiquiatría -
Departamento del Atlántico
Médica psiquiatra, especialista en
epidemiología.

Carlos Alberto Palacio Acosta

Experto temático
Universidad de Antioquia
Médico psiquiatra, magister en
epidemiología clínica

Ricardo Sánchez Pedraza

Experto temático
Universidad Nacional
Médico psiquiatra, magister en
epidemiología clínica, doctor en
bioestadística

José Miguel Uribe Restrepo

Experto temático
Pontificia universidad Javeriana
Médico Psiquiatra, psicoanalista

Juanita Gempeler Rueda

Experta temática
Programa Equilibrio
Psicóloga clínica – especialista en terapia
cognoscitiva

Laura Marcela Gil Lemus

Experta temática
Pontificia Universidad Javeriana
Médica psiquiatra, especialista en terapia
dialéctico comportamental DBT y en
psicoterapias cognitivas contemporáneas;
candidata a magíster en psicología cognitiva

EQUIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

María Ximena Rojas Reyes

Coordinadora
Pontificia Universidad Javeriana
Enfermera, magistra en epidemiología
clínica, DEA en salud pública y medicina
preventiva, candidata a doctorado en salud
pública y metodología de la investigación
biomédica con énfasis en evaluación de
tecnologías

Ludy Alexandra Parada Vargas

Apoyo económico
Pontificia Universidad Javeriana
Administradora, magístra en economía

EQUIPO DE IMPLEMENTACIÓN

Natalia Sánchez Díaz

Desarrolladora
Pontificia Universidad Javeriana
Médica y cirujana, magistra en salud pública
internacional, residente de psiquiatría

Andrés Duarte Osorio

Desarrollador
Pontificia Universidad Javeriana
Médico y cirujano, especialista en medicina
familiar, magister en epidemiología clínica

BIOESTADÍSTICA

Nelcy Rodríguez Malagón

*Bioestadística
Pontificia Universidad Javeriana
Estadística, especialista en epidemiología
clínica, magister en salud pública con
énfasis en bioestadística.*

EXPERTOS DE LA FUERZA DE TAREA AMPLIADA

Ana Lindy Moreno López

*Experta temática
Colegio Colombiano de Terapia
Ocupacional
Terapeuta ocupacional*

Ana Constanza Puerto Espinel

*Experta temática
Colegio Colombiano de Terapia
Ocupacional
Terapeuta Ocupacional. Especialista en
Auditoría de la Calidad en Salud.*

Edwin Yair Oliveros Ariza

*Experto temático - usuario
Sociedad Colombiana de Psicología
Psicólogo*

Juan González-Pacheco

*Experto temático - usuario
Pontificia Universidad Javeriana
Médico cirujano- especialista en
psiquiatría, psiquiatra de enlace*

Maribel Pinilla Alarcón

*Usuaría
Asociación Colombiana de Facultades de
Enfermería
Enfermera profesional*

Paula Andrea López de Mesa

*Experta temática - usuaria
Sociedad Colombiana de Psicología
Psicóloga Clínica*

Ricardo Alvarado Bestene

*Usuario
Pontificia Universidad Javeriana
Médico Familiar*

Hernando Gaitán Duarte

*Experto Metodológico-Usuario
Universidad Nacional de Colombia
Médico- ginecólogo obstetra, epidemiólogo
clínico*

REPRESENTANTE DE LOS PACIENTES

Luz Marina Carrillo Torres

*Representante Población Blanco
Fundación “Unidos Contra la Depresión”
Abogada*

EQUIPO DE SOPORTE ADMINISTRATIVO

Carlos Gómez Restrepo

*Pontificia Universidad Javeriana
Gerencia General*

Jenny Severiche Báez

*Pontificia Universidad Javeriana
Asistente de gerencia*

Marisol Machetá Rico

*Pontificia Universidad Javeriana
Asistente de gerencia*

EQUIPO DE COORDINACIÓN EDITORIAL

Carlos Gómez Restrepo

*Pontificia Universidad Javeriana
Director*

Ana María De la Hoz Bradford

*Pontificia Universidad Javeriana
Coordinadora*

Gustavo Patiño Díaz

Corrector de estilo

María del Pilar Palacio Cardona

Diagramación

EQUIPO DE COORDINACIÓN METODOLÓGICA

Ana María De la Hoz Bradford
Pontificia Universidad Javeriana
Carlos Gómez Restrepo
Pontificia Universidad Javeriana
Juan Gabriel Ruiz Peláez
Pontificia Universidad Javeriana
Juan Carlos Villar Centeno
Fundación Cardio Infantil

EQUIPO DE COORDINACIÓN GENERAL ALIANZA CINETS

Carlos Gómez Restrepo
Pontificia Universidad Javeriana
Rodrigo Pardo Turriago
Universidad Nacional de Colombia
Luz Helena Lugo Agudelo
Universidad de Antioquia

REVISOR EXTERNO

Mario de Luca
Coordinador de efectividad clínica
y desarrollo académico (OSECAC)

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la contribución a las personas que, en carácter de representantes de expertos temáticos, usuarios, población blanco o grupos de interés, participaron o asistieron a las diferentes reuniones de socialización realizadas durante el proceso de desarrollo de la presente guía.

Agradecemos la colaboración de estudiantes de pre y postgrado por su participación en diferentes procesos del desarrollo de la guía:

Allan Solano. MD.
Estudiante de Maestría en Epidemiología
Clínica PUJ
Diana Carolina Tamayo. MD.
Estudiante de Maestría en Epidemiología
Clínica PUJ
Sonia Jaramillo. MD.
Estudiante de Maestría en Epidemiología
Clínica PUJ

Alejandra Niño Jimenez
Estudiante de Medicina PUJ
Silvia Franco
Estudiante de Medicina PUJ
Hernando Gaitán Lee
Estudiante de Medicina PUJ

Agradecimientos

Agradecemos la contribución a las personas que, en carácter de representantes de expertos temáticos, usuarios, población blanco o grupos de interés, participaron o asistieron a las diferentes reuniones de socialización realizadas durante el proceso de desarrollo de la presente guía.

Agradecemos la colaboración de estudiantes de pre y postgrado por su participación en diferentes procesos del desarrollo de la guía:

Allan Solano. MD. Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica PUJ

Diana Carolina Tamayo. MD. Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica PUJ

Sonia Jaramillo. MD. Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica PUJ

Alejandra Niño Jimenez. Estudiante de Medicina PUJ

Silvia Franco. Estudiante de Medicina PUJ

Hernando Gaitán Lee. Estudiante de Medicina PUJ

El desarrollo del componente económico fue posible gracias a los aportes de las siguientes personas e instituciones:

Francis Ruiz, PhD. National Institute for Health and Clinical Excellence-NICE International.

Alec Miners, PhD. Lecturer in Health Economics. London School of Health and Tropical Medicine

National Clinical Guideline Centre, Royal College of Physicians (organization in support of NICE guidelines). Londres, Reino Unido.

Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia

Clínica La Paz, Bogotá, Colombia

Clínica la Inmaculada, Bogotá, Colombia

Ángel García. MD. Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica

Ana Perea. MD. Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica

Ana María de la Hoz Bradford. Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica

Fuente de financiación

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección social, y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), mediante Contrato 126 de 2010, suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

Derechos de autor

De acuerdo con el artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución, y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de *guías de atención integral* en el país), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar, de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

Esta guía hace parte de un grupo de guías de atención integral basadas en evidencia que incorporan consideraciones económicas y de implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de la Salud y Protección Social en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país.

Declaración de independencia editorial

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) de la Pontificia Universidad Javeriana. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento, para garantizar la libertad no condicionada de los contenidos de la guía.

Todos los miembros del GDG, los participantes directos de los procesos de desarrollo y las personas que participaron en la revisión externa realizaron la declaración de conflictos de interés.

Plan de actualización de la guía

Se recomienda a las entidades financiadoras realizar procesos formales de revisión y actualización de la presente GPC según sea requerido. A pesar de que no existe consenso sobre el tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, y de que este depende de la evidencia o información en que base sus recomendaciones, el GDG recomienda que el proceso de actualización no se realice en un tiempo mayor de tres años a partir de la fecha de publicación del presente documento y circunscribir la metodología a la versión vigente de la Guía Metodológica, cuando el ente gestor lo considere.

Contenido

| | |
|---|-----------|
| Agradecimientos | 10 |
| Fuente de financiación..... | 10 |
| Derechos de autor..... | 11 |
| Declaración de independencia editorial | 11 |
| Plan de actualización de la guía..... | 11 |
| Siglas y acrónimos | 32 |
| Presentación general de las Guías de Atención Integral | 36 |
| | |
| Sección I. Guía de práctica clínica..... | 41 |
| Resumen ejecutivo | 42 |
| Justificación | 42 |
| Referencias | 44 |
| Alcance y objetivos de la guía..... | 45 |
| Métodos..... | 52 |
| Resultados..... | 53 |
| 1. Detección de factores de riesgo | 53 |
| 2. Tamización..... | 54 |
| 3. Confirmación diagnóstica y diagnóstico diferencial..... | 55 |
| 4. Evaluación de riesgo de suicidio | 56 |
| 5. Manejo del paciente con depresión en atención primaria e indicaciones para remisión a psiquiatra..... | 58 |
| 6. Indicaciones de hospitalización para el paciente con depresión atendido por médico psiquiatra..... | 60 |
| 7. Incapacidad para el paciente con diagnóstico de depresión | 61 |
| 8. Uso de exámenes paraclínicos..... | 61 |
| 9. Estrategias de adherencia al tratamiento para pacientes con diagnóstico de depresión..... | 62 |
| 10. Indicación de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico..... | 63 |
| 11. Tratamiento farmacológico en fase aguda..... | 65 |
| 12. Tiempo de espera para valorar la eficacia del tratamiento farmacológico | 68 |
| 13. Tratamiento psicoterapéutico en fase aguda..... | 69 |
| | 12 |

| | | |
|-----|--|------------|
| 14. | Tratamiento con terapias alternativas | 71 |
| 15. | Tratamiento con ejercicio..... | 71 |
| 16. | Tratamiento del insomnio y de la ansiedad asociados a la depresión | 72 |
| 17. | Evaluación y medición de la respuesta y de la remisión | 73 |
| 18. | Periodicidad del seguimiento durante la fase aguda..... | 74 |
| 19. | Evaluación de predictores de respuesta o de falla de las intervenciones terapéuticas durante el manejo agudo..... | 75 |
| 20. | Evaluación de predictores de respuesta o de falla de las intervenciones terapéuticas durante el manejo de continuación-mantenimiento | 76 |
| 21. | Estrategias farmacológicas para prevención de recaídas/ recurrencias | 77 |
| 22. | Estrategias no farmacológicas para la prevención de recaídas/recurrencias | 78 |
| 23. | Tratamiento de la depresión refractaria (o resistente) | 79 |
| 24. | Tratamiento de la depresión psicótica | 82 |
| 25. | Tratamiento con terapia ocupacional | 83 |
| 26. | Tratamiento en el hospital de día..... | 84 |
| | | |
| | Introducción..... | 85 |
| | Objetivos | 93 |
| | Referencias | 95 |
| | Metodología..... | 97 |
| | 1. Marco conceptual..... | 97 |
| | 2. Aspectos generales | 97 |
| | 3. Aspectos específicos: generación de las guías de práctica clínica basadas en evidencia..... | 106 |
| | Referencias | 122 |
| | Recomendaciones..... | 124 |
| | | |
| | Aspecto 1. Tamización y detección temprana del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente del adulto | 125 |
| | | |
| | Capítulo 1. Detección de factores de riesgo | 125 |
| | 1. Preguntas | 125 |
| | 2. Recomendaciones | 125 |

| | |
|--|------------|
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 126 |
| 4. Fundamentación..... | 126 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 126 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 127 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 140 |
| 8. Requisitos estructurales | 141 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 141 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 141 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 141 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 142 |
| Referencias | 142 |
| | |
| Capítulo 2. Tamización | 144 |
| 1. Preguntas | 144 |
| 2. Recomendaciones | 144 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 145 |
| 4. Fundamentación..... | 145 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 147 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 156 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 166 |
| 8. Requisitos estructurales | 167 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 167 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 167 |
| 11. Implicaciones sobre los recursos | 168 |
| 12. Vigencia de la recomendación | 169 |
| 13. Indicadores de adherencia sugeridos..... | 169 |
| Referencias | 169 |
| | |
| Capítulo 3. Confirmación diagnóstica y diagnóstico diferencial | 176 |
| 1. Preguntas | 176 |
| 2. Recomendaciones | 176 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 177 |
| 4. Fundamentación..... | 177 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 179 |

| | |
|---|-----|
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 179 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 183 |
| 8. Requisitos estructurales | 184 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 184 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 185 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 185 |
| 12. Recomendaciones para investigación..... | 185 |
| 13. Indicadores de adherencia sugeridos..... | 185 |
| Referencias | 185 |

Aspecto 2 Detección de factores que incrementan el riesgo de suicidio en adultos con episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente..... 188

Capítulo 4. Evaluación de riesgo de suicidio..... 188

| | |
|--|-----|
| 1. Preguntas..... | 188 |
| 2. Recomendaciones | 188 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 190 |
| 4. Fundamentación..... | 190 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 192 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 192 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 196 |
| 8. Requisitos estructurales | 197 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 197 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 198 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 198 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 198 |
| Referencias | 198 |
| Bibliografía..... | 199 |

| | |
|---|------------|
| Aspecto 3 Aspectos generales del tratamiento del episodio depresivo y el trastorno depresivo recurrente..... | 200 |
|---|------------|

| | |
|--|------------|
| Capítulo 5. Manejo del paciente con depresión en atención primaria e indicaciones para remisión a psiquiatra..... | 200 |
|--|------------|

| | |
|--|-----|
| 1. Preguntas..... | 200 |
| 2. Recomendaciones | 200 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 202 |
| 4. Fundamentación..... | 203 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 203 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 204 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 205 |
| 8. Requisitos estructurales | 206 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 206 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 206 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 206 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 207 |
| 13. Indicadores de adherencia sugeridos..... | 207 |
| Referencias | 207 |

| | |
|---|------------|
| Capítulo 6. Indicaciones de hospitalización para el paciente con diagnóstico de depresión atendido por médico psiquiatra | 208 |
|---|------------|

| | |
|--|-----|
| 1. Pregunta | 208 |
| 2. Recomendaciones | 208 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 208 |
| 4. Fundamentación..... | 208 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 209 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 209 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 209 |
| 8. Requisitos estructurales | 210 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 210 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 210 |
| 11. Implicaciones sobre los recursos | 211 |
| 12. Vigencia de la recomendación | 211 |

| | |
|--|------------|
| 13. Recomendaciones para investigación | 211 |
| Referencias | 211 |
| | |
| Capítulo 7. Incapacidad para el paciente con diagnóstico de depresión..... | 212 |
| 1. Preguntas | 212 |
| 2. Recomendaciones | 212 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 212 |
| 4. Fundamentación..... | 212 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 214 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 214 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 215 |
| 8. Requisitos estructurales | 216 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 216 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 216 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 217 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 217 |
| Referencias | 217 |
| | |
| Capítulo 8. Uso de exámenes paraclínicos | 219 |
| 1. Preguntas..... | 219 |
| 2. Recomendaciones | 219 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 219 |
| 4. Fundamentación..... | 219 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 221 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 222 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 223 |
| 8. Requisitos estructurales | 223 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 224 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 224 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 224 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 224 |
| Referencias | 224 |

| | |
|---|------------|
| Capítulo 9. Estrategias de adherencia al tratamiento para pacientes con diagnóstico de depresión | 226 |
| 1. Preguntas | 226 |
| 2. Recomendaciones | 226 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 226 |
| 4. Fundamentación..... | 226 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 228 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 228 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 231 |
| 8. Requisitos estructurales | 231 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 232 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 232 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 232 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 232 |
| Referencias | 233 |

| | |
|------------------------|------------|
| Aspecto 4 | 235 |
|------------------------|------------|

| | |
|---|------------|
| A. Tratamientos de la depresión en fase aguda: intervenciones farmacológicas, intervenciones psicológicas y psicosociales y otras intervenciones terapéuticas..... | 235 |
|---|------------|

| | |
|--|------------|
| Capítulo 10. Indicación de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico..... | 235 |
| 1. Preguntas | 235 |
| 2. Recomendaciones | 235 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 237 |
| 4. Fundamentación..... | 237 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 239 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 239 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 242 |
| 8. Requisitos estructurales | 244 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 244 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 244 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 244 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 245 |

| | |
|--|------------|
| 13. Indicadores de adherencia sugeridos..... | 245 |
| Referencias | 245 |
| | |
| Capítulo 11. Tratamiento farmacológico fase aguda | 247 |
| 1. Preguntas..... | 247 |
| 2. Recomendaciones | 247 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 250 |
| 4. Fundamentación..... | 251 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 253 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 263 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 299 |
| 8. Requisitos estructurales | 305 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 306 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 306 |
| 11. Implicaciones sobre los recursos | 306 |
| 12. Vigencia de la recomendación | 307 |
| 13. Recomendaciones para investigación | 308 |
| 14. Indicadores de adherencia sugeridos..... | 308 |
| Referencias | 308 |
| | |
| Capítulo 12. Tiempo de espera para valorar eficacia de tratamiento farmacológico..... | 312 |
| 1. Preguntas..... | 312 |
| 2. Recomendaciones | 312 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 312 |
| 4. Fundamentación..... | 312 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 313 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 315 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 318 |
| 8. Requisitos estructurales | 319 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 319 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 319 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 319 |
| 12. Indicadores de adherencia sugeridos..... | 320 |
| Referencias | 320 |

| | |
|--|------------|
| Capítulo 13. Tratamiento psicoterapéutico fase aguda | 322 |
| 1. Preguntas | 322 |
| 2. Recomendaciones | 322 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 324 |
| 4. Fundamentación..... | 324 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 327 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 331 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 344 |
| 8. Requisitos estructurales | 346 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 346 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 346 |
| 11. Implicaciones sobre los recursos | 347 |
| 12. Vigencia de la recomendación | 347 |
| 13. Recomendaciones para investigación | 347 |
| 14. Indicadores de adherencia sugeridos..... | 348 |
| Referencias | 348 |
| Bibliografía..... | 350 |

| | |
|--|------------|
| Capítulo 14. Tratamiento con terapias alternativas | 351 |
| 1. Preguntas | 351 |
| 2. Recomendaciones | 351 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 351 |
| 4. Fundamentación..... | 351 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 352 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 354 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 357 |
| 8. Requisitos estructurales | 358 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 358 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 358 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 358 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 358 |
| Referencias | 359 |

| | |
|---|------------|
| Capítulo 15. Tratamiento con ejercicio | 361 |
| 1. Preguntas | 361 |
| 2. Recomendaciones | 361 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 361 |
| 4. Fundamentación..... | 361 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 362 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 365 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 367 |
| 8. Requisitos estructurales | 368 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 368 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 368 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 368 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 368 |
| Referencias | 369 |
| | |
| Capítulo 16. Tratamiento del insomnio y la ansiedad asociados con la depresión | 371 |
| 1. Preguntas | 371 |
| 2. Recomendaciones | 371 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 372 |
| 4. Fundamentación..... | 372 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 373 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 374 |
| 8. Requisitos estructurales | 378 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 379 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 379 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 379 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 379 |
| Referencias | 379 |
| | |
| Capítulo 17. Evaluación y medición de respuesta y remisión..... | 381 |
| 1. Preguntas | 381 |
| 2. Recomendaciones | 381 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 381 |
| 4. Fundamentación..... | 381 |

| | |
|---|------------|
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 383 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 383 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 385 |
| 8. Requisitos estructurales | 385 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 385 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 386 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 386 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 386 |
| Referencias | 386 |
| | |
| Capítulo 18. Periodicidad de seguimiento en la fase aguda | 388 |
| 1. Preguntas | 388 |
| 2. Recomendaciones | 388 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 389 |
| 4. Fundamentación..... | 389 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 390 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 390 |
| 7. Requisitos estructurales | 390 |
| 8. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 390 |
| 9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 391 |
| 10. Vigencia de la recomendación | 391 |
| 11. Recomendaciones para investigación | 391 |
| 12. Indicadores de adherencia sugeridos..... | 391 |
| Referencias | 392 |
| | |
| Capítulo 19. Evaluación de predictores de respuesta o falla de las intervenciones terapéuticas en el manejo agudo..... | 393 |
| 1. Preguntas | 393 |
| 2. Recomendaciones | 393 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 394 |
| 4. Fundamentación..... | 394 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 394 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 395 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 406 |

| | |
|---|-----|
| 8. Requisitos estructurales | 407 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 407 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 407 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 407 |
| 12. Recomendaciones para investigación..... | 408 |
| Referencias | 408 |

B. Manejo de continuación y mantenimiento del episodio depresivo y el trastorno depresivo recurrente..... 410

Capítulo 20. Evaluación de predictores de falla de las intervenciones terapéuticas en el manejo de continuación-mantenimiento..... 410

| | |
|--|-----|
| 1. Preguntas | 410 |
| 2. Recomendaciones | 410 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 411 |
| 4. Fundamentación..... | 411 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 411 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 412 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones | 414 |
| 8. Requisitos estructurales | 415 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 415 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 415 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 415 |
| Referencias | 416 |

Capítulo 21. Estrategias farmacológicas para prevención de recaídas/recurrencias 417

| | |
|--|-----|
| 1. Preguntas | 417 |
| 2. Recomendaciones | 417 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 418 |
| 4. Fundamentación..... | 418 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 419 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 425 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 428 |
| 8. Requisitos estructurales | 429 |

| | |
|---|------------|
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 429 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 430 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 430 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 430 |
| 13. Indicadores de adherencia sugeridos..... | 430 |
| Referencias | 431 |
| Bibliografía..... | 432 |
| | |
| Capítulo 22. Estrategias no farmacológicas para prevención de recaídas/recurrencias | 433 |
| 1. Preguntas | 433 |
| 2. Recomendaciones | 433 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 433 |
| 4. Fundamentación..... | 434 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 434 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 437 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 441 |
| 8. Requisitos estructurales | 442 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 442 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 443 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 443 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 443 |
| Referencias | 443 |
| | |
| Aspecto 5 Tratamiento de la depresión resistente y la depresión con psicosis: tratamientos farmacológicos, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneana, estimulación del nervio vago, terapia ocupacional y hospital día. | 446 |
| | |
| Capítulo 23. Tratamiento de la depresión refractaria o resistente | 446 |
| 1. Preguntas | 446 |
| 2. Recomendaciones | 446 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 449 |
| 4. Fundamentación..... | 449 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 450 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 459 |

| | |
|--|------------|
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 466 |
| 8. Requisitos estructurales | 467 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 467 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 468 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 468 |
| 12. Recomendaciones para investigación..... | 468 |
| 13. Indicadores de adherencia sugeridos..... | 468 |
| Referencias | 468 |
| | |
| Capítulo 24. Tratamiento de la depresión psicótica | 471 |
| 1. Preguntas..... | 471 |
| 2. Recomendaciones | 471 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 472 |
| 4. Fundamentación..... | 472 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 473 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 475 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 482 |
| 8. Requisitos estructurales | 483 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 483 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 483 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 484 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 484 |
| Referencias | 484 |
| | |
| Capítulo 25. Tratamiento con terapia ocupacional..... | 486 |
| 1. Preguntas..... | 486 |
| 2. Recomendaciones | 486 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 486 |
| 4. Fundamentación..... | 486 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 487 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 487 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 489 |
| 8. Requisitos estructurales | 490 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 490 |

| | |
|--|------------|
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 490 |
| 11. Vigencia de la recomendación | 490 |
| 12. Recomendaciones para investigación | 490 |
| Referencias | 491 |
| | |
| Capítulo 26. Tratamiento en el hospital día | 492 |
| 1. Preguntas..... | 492 |
| 2. Recomendaciones | 492 |
| 3. Alcance y objetivo de la recomendación..... | 492 |
| 4. Fundamentación..... | 492 |
| 5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente | 493 |
| 6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia | 493 |
| 7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones..... | 495 |
| 8. Requisitos estructurales | 495 |
| 9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos..... | 495 |
| 10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes | 496 |
| 11. Implicaciones sobre los recursos | 496 |
| 12. Vigencia de la recomendación | 496 |
| 13. Recomendaciones para investigación | 496 |
| Referencias | 496 |
| | |
| Glosario | 498 |
| Lista de anexos..... | 514 |
| | |
| Sección II. Evaluaciones Económicas | 515 |
| Presentación..... | 516 |
| Siglas y acrónimos | 520 |
| | |
| Proceso de priorización de preguntas y recomendaciones; definición de las preguntas que ameritan una evaluación económica | 521 |
| | |
| Capítulo 1. Evidencia económica sobre las preguntas prioritarias..... | 523 |
| Búsqueda de Evaluaciones Económicas | 523 |

| | |
|--|-----|
| Selección de estudios | 523 |
| Evaluación de la calidad metodológica y extracción de datos | 524 |
| Conclusiones | 524 |
| | |
| 1.1 Evidencia económica para la pregunta: En pacientes con episodio agudo de depresión moderada a severa, ¿cuál es la relación de costo-efectividad relativa del manejo ambulatorio, en comparación con el manejo hospitalario y del manejo en hospital de día?..... | 524 |
| 1.2 Evidencia económica para la pregunta: ¿En pacientes con depresión leve, ¿cuál es la relación costo-efectividad de iniciar tratamiento con psicoterapia apoyo o cognitiva, en comparación con el manejo con antidepresivos y con el manejo combinado (terapia cognitiva y antidepresivos) a término de 6 meses de tratamiento?..... | 527 |
| 1.3. Evidencia económica para la pregunta: ¿Cuál es la razón costo-efectividad incremental de realizar tamización en atención primaria para la detección temprana de la depresión (episodio depresivo) en la población mayor de 18 años, en comparación con la práctica convencional actual de detección de casos de depresión, en términos de mejorar la calidad de vida? | 530 |
| 1.4. Evidencia económica para la pregunta: En pacientes mayores de 18 años con primer episodio de trastorno depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿cuál es la razón costo-efectividad relativa de los medicamentos antidepresivos en Colombia en la remisión de síntomas de la depresión en el primer año de tratamiento?..... | 533 |
| Estrategia de búsqueda..... | 533 |
| Criterios para selección de estudios de EE..... | 533 |
| Resultados..... | 533 |
| Discusión/Conclusión | 537 |

Capítulo 2. Evaluación económica sobre tratamiento farmacológico de primera línea para la depresión en la población adulta (>18 años) en Colombia 538

| | |
|--|-----|
| 2.1. Pregunta | 538 |
| 2.2. Objetivos..... | 539 |
| 2.3. Metodología del estudio económico | 540 |
| 2.4. Estructura y consideraciones del modelo | 554 |
| 2.5. Información en el modelo | 557 |
| 2.6. Resultados | 564 |
| 2.7. Discusión | 577 |
| 2.8. Limitaciones del análisis | 579 |
| 2.9. Implicaciones para la investigación | 580 |

Capítulo 3. Evaluación económica sobre la tamización de la depresión en la población adulta (>18 años) en el cuidado primario 581

3.1. Pregunta 581
3.2. Objetivos..... 581
3.3. Metodología del estudio económico 582
3.4. Estructura y consideraciones del modelo 587
3.5. Información en el modelo 591
3.6. Resultados 595
3.7. Discusión 600
3.8. Conclusiones 602
Referencias 603

Anexo 1-EE. Proceso de priorización de preguntas y recomendaciones para evaluación económica 608

Anexo 2-EE. Proceso de consulta para estimación de los costos en las evaluaciones económicas desarrolladas por el consorcio de universidades CINETS (PUJAV; UNAL Y UA)..... 611

Anexo 3-EE. Modelos económicos 614

Sección III. Recomendaciones para la difusión, la diseminación, la adopción y la implementación de la GAI para detección temprana del episodio depresivo y el trastorno depresivo recurrente en adultos, y atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente..... 615

Lista general de tablas e ilustraciones sección III 616
1. Introducción 617
2. Definición de los términos utilizados referentes a implementación..... 618
3. Objetivos 619
4. Alcance..... 619
5. Identificación de barreras y de facilitadores 620
6. Incentivos para la implementación de las GAI 625
7. Factores críticos de éxito para la implementación de la GAI-depresión 626
8. Tablero de indicadores de seguimiento (de gestión y clínico) de la implementación de la GAI-depresión 626
Referencias 627

| | |
|------------------------------|------------|
| Lista de anexos | 630 |
| Anexos sección III | 630 |

Lista de anexos

Anexos sección I

- Anexo 1. Descripción del proceso de búsqueda y evaluación de guías.
- Anexo 2. Tabla de evaluación de GPC.
- Anexo 3. Formulación de problemas y protocolos de revisión.
- Anexo 4. Perfiles de evidencia GRADE.
- Anexo 5. Tablas de evidencia.
- Anexo 6. Reporte y evaluación de conflictos de interés.
- Anexo 6.1 Formato para declaración de intereses creado por los GDGs de la Pontificia Universidad Javeriana.
- Anexo 7. Metodologías empleadas para los consensos
- Anexo 8. Criterios Diagnósticos del CIE -10.
- Anexo 9. Descripción de instrumentos para tamización y evaluación de pacientes con Depresión.
- Anexo 10. Incapacidades laborales.
- Anexo 11. Tablas de resumen de resultados de estudios de intervenciones con antidepresivos adaptados y traducidos de la guía NICE 90.
- Anexo 12. Tipos de psicoterapias.
- Anexo 13. Tablas de resumen de la evidencia en pacientes con recaída por depresión.
- Anexo 14. Terapia ocupacional para el tratamiento de la depresión.
- Anexo 15. Algoritmos

Anexos sección II

- Anexo 1. Archivo de Excel - Tratamiento farmacológico, Información en los modelos
- Anexo 2. Archivo de Excel - Evaluación económica sobre tratamiento farmacológico de primera línea para la depresión en la población adulta (>18 años) en el cuidado primario - 2010
- Anexo 3. Archivo de Excel - Modelo de evaluación económica. GAI costo-efectividad tratamiento con antidepresivos
- Anexo 4. Archivo de Excel - Evaluación económica sobre tratamiento farmacológico de primera línea para la depresión en la población adulta (>18 años) en el cuidado primario – 2011
- Anexo 5. Archivo de Excel - Análisis de subgrupo para contraindicación de antidepresivos tricíclicos
- Anexo 6. Archivo de Excel - Tamización, Información en los modelos
- Anexo 7. Tamización – caso de referencia

- Anexo 8. Tamización – sensibilidad costos mínimos
- Anexo 9. Tamización – sensibilidad costos máximos

Anexos sección III

- Anexo 1. Archivo de Excel - Tablero de indicadores
- Anexo 2. Ficha técnica de los indicadores incluidos
- Anexo 3. Archivo de Excel - Evaluación GLIA

Siglas y acrónimos

| | |
|--------------------|---|
| ACP | American College of Physicians |
| ADAPTE | Colaboración internacional de investigadores, desarrolladores de guías e implementadores de guías |
| AER | Escala de autoestima de Rosemberg |
| AGECAT | Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy |
| AGREE | Appraisal of Guidelines Research and Evaluation |
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| ANCOVA | Análisis de covarianza |
| APA | American Psychiatric Association |
| APS | Atención primaria en salud |
| ATC | Antidepresivo tricíclico |
| AVAC | Años de vida ajustados con calidad |
| AVAD | Años de vida ajustados por discapacidad |
| BDI | Beck Depression Inventory |
| BIFAES | Banco de instrumentos psicométricos de España |
| BZD | Benzodiazepina |
| CANMAT | Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CES-D | Center for Epidemiological Studies - Depression Scale |
| CIE-10 | Clasificación Internacional de Enfermedades, 10. ^a ed. |
| CINETS | Centro de Investigación y Evaluación de Tecnologías en Salud |
| COLCIENCIAS | Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación |
| CRES | Comisión de Regulación en Salud |
| CUM | Código Único de Medicamento |
| DALY | De sus Siglas en ingles Disability-adjusted life year |
| DECB | Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística |
| DIS | Diagnostic Interview Schedule |
| DM | Diferencia de medias |
| DME | Diferencia de medias estandarizada |
| DSM-IV-TR | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, revised |
| EA | Eventos adversos |
| ECA | Experimento Clínico Aleatorizado |
| EE | Evaluación Económica. |
| EEG | Electroencefalograma |

| | |
|----------------------|--|
| EKG | Electrocardiograma |
| EMT | Estimulación magnética transcraneana |
| ENV | Estimulación del nervio vago |
| EPS | Entidad prestadora de salud |
| EPS | Entidad prestadora de servicios de salud |
| ES | Error Estándar |
| EVE | Escala de eventos estresantes |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GAI | Guía de atención integral |
| GDG | Grupo desarrollador de la guía |
| GDS –Yesavage | Geriatric depression scale |
| GENDEP | Genome-based Therapeutic Drugs for Depression study |
| GHQ | General Health Questionnaire |
| GIN | Guidelines international network |
| GMS | Geriatric Mental Scale |
| GPC | Guía de práctica clínica |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| GRUPO-EE | Grupo de evaluaciones económicas |
| HADS | Hospital Anxiety Depression Scale |
| HAM-A | Escala de ansiedad de Hamilton |
| HAM-D | Escala de depresión de Hamilton |
| IADL | Escala de funcionamiento físico |
| IC | Intervalo de confianza |
| ICER | De sus siglas en ingles Incremental Cost-Effectiveness Ratio |
| ICSI | Institute for Clinical Systems Improvement |
| IMAO | Inhibidor de la monoaminooxidasa |
| IMC | Índice de masa corporal |
| INVIMA | Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos |
| IPS | Institución prestadora de salud |
| IRDN | Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y norepinefrina |
| IRSN | Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina |
| IS-CES-D | Escala de ideación suicida |
| ISRN | Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina |
| ISRS | Inhibidor selectivo de recaptura de serotonina |
| ISS | Instituto de Seguros Sociales |
| LR | Likelihood Ratio – Razón de probabilidad |

| | |
|---------------------|--|
| MADRS | Escala de depresión de Montgomery-Asberg |
| MBE | medicina basada en la evidencia |
| MD | Médico |
| MMSE | Minimental State Examination |
| MPS | Ministerio de la Protección Social |
| N o n | Tamaño de la población o número de sujetos participantes |
| NaSSA | Antidepresivo noradrenérgico y específico serotoninérgico |
| NGCH | National Guidelines Clearinghouse |
| NHMRC | National Health and Medical Research Council |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence. |
| NNT | Número necesario a tratar |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OPS | Organización Panamericana de la Salud |
| OR | Odds ratio |
| PANSI | Inventario de Ideación Suicida Positiva y Negativa |
| PECOT-R | Participante, exposición, comparación, outcome (desenlace), tiempo, recursos |
| PHQ-9 | Patient Health Questionnaire-9 |
| PIB | Producto interno bruto |
| POS | Plan obligatorio de salud |
| PSE | Present State Examination |
| PUJAV | Pontificia Universidad Javeriana |
| QALY | Quality-adjusted life-year |
| QOL | Quality of life |
| RCEI | Razón de costo-efectividad incremental |
| RCUI | Razón de costo utilidad incremental |
| RFL | El inventario de razones para vivir |
| RFL-OA | El inventario de razones para vivir para adultos mayores |
| RNB | Renta nacional bruta |
| RNM | Resonancia nuclear magnética |
| RR | Riesgo relativo |
| RSL | Revisión Sistemática de la Literatura |
| SARI | Inhibidor de la recaptación o antagonista de serotonina |
| SCL-20 | Symptom Checklist -20 items |
| SD | Desviación Estándar |
| SDS – Zung-D | La escala auto-administrada para depresión de Zung |
| SF-12 | Short form-12 health survey |

| | |
|---------------|---|
| SGSSS | Sistema General de Seguridad Social en Salud |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SISMED | Sistema de Información de Precios de Medicamentos |
| SISPRO | Sistema Integral de Información de la Protección Social |
| SMLDV | Salario mínimo legal diario vigente |
| SNC | Sistema nervioso central |
| SSI | La escala de ideación suicida de Beck |
| STAI | State-Trait Anxiety Inventory |
| STAR-D | Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression |
| TSH | Hormona tiroestimulante |
| T3 | Triyodotironina |
| T4 | Tiroxina |
| TAB | Trastorno afectivo bipolar |
| TAC | Tomografía axial computarizada |
| TCBCP | Terapia cognitiva basada en conciencia plena |
| TCC | Terapia cognitivo-conductual |
| TEC | Terapia electroconvulsiva |
| TECAR | Terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación |
| TIC | Tecnologías de la información y la comunicación |
| TIP | Terapia interpersonal |
| TSH | Hormona estimulante de Tiroides |
| UA | Universidad de Antioquia |
| UNAL | Universidad Nacional de Colombia |
| USPSTF | U.S. Preventive Services Task Force |
| VPN | Valor predictivo negativo |
| VPP | Valor predictivo positivo |

Presentación general de las Guías de Atención Integral

El Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano, que ha sido un paso gigantesco y positivo en busca de la satisfacción apropiada, justa y equitativa de las necesidades en salud de todos los habitantes del país, enfrenta una grave crisis de sostenibilidad.

La demanda de atención en salud siempre parece exceder la cantidad de recursos disponibles para satisfacerla. Este postulado es válido en todas las sociedades, aún en los países clasificados como de altos ingresos. Para intentar hacer que un sistema de prestación de servicios de salud sea viable, es indispensable asegurar el recaudo y la administración apropiada de los recursos financieros que soporten la inversión y el funcionamiento de las estructuras y procesos de atención sanitaria. Esta condición es necesaria, más no suficiente; alcanzar algún punto de equilibrio del sistema implica no solo que el aporte y flujo de recursos sea suficiente, oportuno y adecuado, sino que además, el gasto y la inversión sean razonables, eficientes y proporcionados a los recursos disponibles.

Aun en circunstancias en las cuales se optimice el recaudo, se maximicen las fuentes de financiación, se contenga y racionalice el costo administrativo y se minimice el desperdicio administrativo y las pérdidas por corrupción, los recursos disponibles nunca son suficientes para atender todas las demandas y expectativas de salud de toda la población, usando todas las alternativas de manejo viables y eventualmente disponibles.

Por lo tanto, en cualquier sociedad es necesario racionalizar el gasto asistencial, priorizar y regular el acceso a las intervenciones y el uso de estas, empleando no solamente criterios de eficacia y seguridad, sino de eficiencia al seleccionar y dispensar intervenciones sanitarias, tanto en cuidados personales de salud (clínicos) como en intervenciones poblacionales o ambientales. Estos criterios deben aplicarse a todo el espectro de la atención en salud: tamización y diagnóstico, promoción de la salud y prevención primaria, prevención secundaria, terciaria y rehabilitación y deben abarcar todos los niveles de complejidad de atención, desde el primario hasta los niveles de más alta tecnología.

En el contexto de un sistema administrativo y de financiación de salud sano y racional, la mayor proporción del gasto en atención sanitaria está representada por el proceso de cuidados individuales de salud (atención clínica): visitas médicas, atenciones de urgencias y hospitalarias y ordenamiento y administración de pruebas paraclínicas e intervenciones profilácticas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación. El profesional clínico de la salud es quien evalúa la información relacionada con el demandante del servicio sanitario (el paciente) y con base en dicha información y en sus conocimientos y habilidades, toma decisiones de manejo (ordena y realiza exámenes, tratamientos, intervenciones quirúrgicas, etc.) que implican costos y consumo de recursos.

En resumen, el clínico que atiende pacientes es el ordenador y regulador primario de una proporción muy importante del gasto en salud. Esa condición hace que en momentos de crisis de sostenibilidad del sistema, controlar al clínico y a la actividad clínica se considere como una opción primaria de contención del gasto en salud.

Así, en Colombia entre los años 2008 y 2009 la idea que se ventiló fue disminuir el gasto en salud, limitando el número y la variedad de intervenciones diagnósticas y terapéuticas que podían ser administradas a los derechohabientes y beneficiarios del SGSSS, a través de una normatización, regulación y auditoría de la actividad del clínico. Se propuso la generación de “pautas de manejo” que restringieran el espectro de las opciones de manejo clínicas, uniformaran la actividad clínica y contuvieran el gasto, a través de un sistema fundamentalmente de penalización (por ejemplo económica) al clínico que en el libre ejercicio de su autonomía profesional e intentando ofrecer la mejor alternativa de manejo a su paciente, se saliera de la “pauta”.

La propuesta generó un amplio debate que llevó a la emergencia de un consenso: controlar el gasto en salud a expensas de la calidad de la atención no es una opción aceptable para la sociedad colombiana. El problema de contención de costos entonces debe enmarcarse dentro de la necesidad y la exigencia de asegurar la calidad de la atención en salud.

Pero entonces, ¿Cuáles son las alternativas para enfrentar el problema de racionalizar el gasto, mantener o mejorar la cobertura y no comprometer y por el contrario mantener y mejorar la calidad de los procesos de atención en salud?

Hay que abordar al menos dos frentes con opciones que no son mutuamente excluyentes sino complementarias: definir las intervenciones y alternativas disponibles en el plan de beneficios del SGSSS (*evaluación de tecnología*) y hacer aseguramiento de la calidad de los procesos asistenciales (*aseguramiento de calidad – Guías de Práctica Clínica*).

En este sentido no todas las intervenciones y tecnologías disponibles pueden y deben ser puestas a disposición de profesionales de la salud y pacientes. Sus indicaciones, condiciones de uso y control de calidad deben estar cuidadosamente evaluadas, descritas y reguladas. Un plan de beneficios (inventario de intervenciones y tecnologías disponibles, utilizables y financiados por un sistema de salud) debe tener criterios claros y explícitos para definir que se incluye, cuando, cómo, bajo qué circunstancias y con qué indicaciones y limitaciones. También debe tener criterios para no incluir o proceder a excluir tecnologías obsoletas, ineficientes o peligrosas. La evaluación de tecnologías sanitarias es una herramienta que permite estudiar, describir y comprender las características, efectos, implicaciones y consumo de recursos asociados con el empleo de intervenciones o tecnologías específicas.

Un aspecto importante, no solo de la racionalización del gasto en salud sino del alcance y efectividad de la atención sanitaria es la definición, actualización y mantenimiento de un plan de beneficios. Son al menos, dos los tipos de consideraciones que deberían regular la definición y actualización de las intervenciones incluidas o excluidas de los procesos de atención en salud del SGSSS: eficiencia productiva y eficiencia distributiva.

Eficiencia Productiva: El SGSSS debería incluir en su plan de beneficios solamente intervenciones con probada eficacia y seguridad, sin importar si se trata de los componentes del Plan Obligatorio en Salud (POS) o de intervenciones no incluidas en el POS, que eventualmente son dispensadas en casos especiales y financiadas por el Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA) del SGSSS. En el caso de la existencia de más de una alternativa para el manejo de un problema determinado, se debe privilegiar la opción más costo-efectiva (eficiencia productiva).

Eficiencia distributiva: Los diferentes problemas de salud contribuyen de manera diferencial a la carga de enfermedad global, y la vulnerabilidad, y las necesidades de diferentes grupos etarios o subpoblaciones definidas por características sociodemográficas o perfiles de riesgo, son distintas. Esto obliga a priorizar y elegir entre problemas de salud a la hora de asignar recursos específicos (eficiencia distributiva).

En conclusión, la información adecuada para toma de decisiones sobre inclusiones en el plan de beneficios, con criterios de eficiencia tanto productiva (la mejor manera de dispensar un cuidado de salud específico) como distributiva (la asignación racional de recursos a problemas de salud que compiten entre sí, que maximice el impacto sobre la salud por unidad de recurso invertido) debe venir primariamente de evaluaciones formales de tecnología, que además de estimar la eficacia, efectividad, seguridad, factibilidad y sostenibilidad de una intervención o tecnología sanitaria hagan una evaluación económica completa de costos y consecuencias.

Las evaluaciones de tecnología permiten comprender y comparar la indicación y conveniencia del uso de intervenciones o tecnologías específicas, pero no modelan la práctica clínica ni permiten asegurar su calidad y eficiencia. En contraste y como se describe más adelante, el ejercicio de desarrollo e implementación de Guías de Atención Integral (GAI), basadas en evidencia sí puede modelar la práctica clínica. Las GAI son herramientas de mejoramiento de calidad de atención, pero no informan al tomador de decisiones sobre la conveniencia de incluir intervenciones en un plan de beneficios. Es muy importante no confundir las GAI con los procesos de evaluación de tecnología. Las GAI no evalúan tecnologías ni deben usarse como sustitutos de evaluaciones tecnológicas y económicas, para por ejemplo, definir inclusiones de diferentes alternativas en los planes de beneficios del SGSSS.

La propuesta de controlar el gasto en salud restringiendo la actividad clínica mediante la promulgación de “pautas de manejo” rígidas y la coartación de la autonomía clínica no es particular de Colombia. Analizando la historia mundial la primera reacción de una sociedad frente al incremento exponencial del gasto en salud (con la percepción de que los resultados no mejoraban exponencialmente) es la contención de costos, a cualquier precio. No obstante rápidamente se cae en cuenta de que una contención indiscriminada de costos usualmente afecta la calidad de los procesos asistenciales y aumentaba el riesgo de desenlaces desfavorables y eventualmente el supuesto ahorro se pierde al tener que gastar para manejar las complicaciones o secuelas no evitadas. Dado que la simple restricción del gasto no parecía funcionar y más bien avalaba el aforismo popular de que “lo barato sale caro”, la actividad se centró en mejorar la calidad de los procesos asistenciales, para que los buenos desenlaces justificaran el ya incrementado gasto en salud. Esta etapa del aseguramiento de calidad y mejoría de la eficiencia se centró en “hace bien las cosas”, es decir protocolizar y describir cuidadosamente los procesos asistenciales y procurar que los profesionales de la salud siguieran dichos procesos estandarizados y protocolos.

“Hacer bien las cosas” probó no ser suficiente. De poco servía que los procesos asistenciales se apegaran rigurosamente a normas y directrices, si esto no se traducían en mejores desenlaces en salud. La reacción, que llegó a su máximo en la década de 1980 se centró en “hacer las cosas beneficiosas”. Sin importar el rigor del proceso, cualquier método que se asocie a buenos resultados, debe ser utilizado. Juzgar la calidad con base en los desenlaces en salud puede producir comparaciones inadecuadas y de hecho, disminuir la calidad asistencial. Si por ejemplo, el hospital A tiene mortalidad más baja en manejo de revascularización miocárdica que el hospital B, su calidad asistencial no necesariamente es mejor. Otras explicaciones (por ejemplo, el perfil de riesgo de la población servida por el hospital B es peor), pueden ser correctas. La forma de evaluar no sesgadamente la efectividad comparativa de diferentes intervenciones es la experimentación científica empírica. Los resultados de experimentos aleatorios controlados adecuadamente diseñados y conducidos permiten estimar de forma no sesgada que cosas “son más beneficiosas”.

La propuesta contemporánea de evaluación y aseguramiento de calidad se centra entonces en “hacer bien” (respetar cuidadosamente los procesos y procedimientos) las cosas que “hacen bien” (intervenciones con evidencia científica de que hacen más beneficio que daño). Esta aproximación se describe como “aseguramiento de calidad basado en evidencia” y una de sus principales herramientas es la generación e implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia. Las presentes GAI pertenecen a esta categoría de herramientas poderosas de aseguramiento de calidad asistencial y autorregulación profesional del personal sanitario. En la medida que reducen la variabilidad indeseada en el manejo de condiciones clínicas específicas y promueven la utilización de estrategias asistenciales e intervenciones con evidencia científica sobre su efectividad y seguridad, no solamente mejoran la

calidad de atención y eventualmente los desenlaces en salud, sino que deben contribuir significativamente, sino a la reducción del gasto en salud, a la mejoría significativa de la eficiencia productiva del sistema.

Finalmente, el producto que ahora presentamos requirió el trabajo conjunto de la Pontificia Universidad Javeriana, la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia que constituyeron la Alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evaluación de Tecnologías en Salud) y la Asociación Colombiana de Psiquiatría con el fin de garantizar productos de altísima calidad y que den respuesta a las necesidades del país.

| | | |
|--|--|---|
| Carlos Gómez-Restrepo Director Proyecto GAI Pontificia Universidad Javeriana | Rodrigo Pardo Turriago Director Proyecto GAI Universidad Nacional de Colombia | Luz Helena Lugo Directora Proyecto GAI Universidad de Antioquia |
|--|--|---|



Sección I

Guía de práctica clínica

Resumen ejecutivo

Generalidades

Con el fin de dar cumplimiento a los términos de la Convocatoria 500 de 2009 de Colciencias *Conformación de un banco de proyectos para el desarrollo de Guías de Atención Integral (GAI) Basadas en Evidencia*, fue elegido por el Consejo del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la Salud el proyecto 120350026594, titulado *Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente*, en la modalidad de recuperación contingente. El proyecto fue liderado por la Pontificia Universidad Javeriana, en alianza con la Universidad de Antioquia y la Universidad Nacional de Colombia (Alianza CINETS).

Entre los objetivos de la convocatoria se incluían realizar:

- Guías de práctica clínica (GPC) para el contexto colombiano, basadas en la evidencia.
- Guías para pacientes con base en las guías desarrolladas.
- Evaluaciones económicas de tecnologías en salud seleccionadas en las GPC.

Justificación

La depresión¹ es un trastorno mental con tendencia episódica y recurrente, caracterizado por la presencia de síntomas afectivos (tristeza patológica, disminución del interés en actividades usualmente placenteras) acompañados, en mayor o menor medida, por síntomas cognoscitivos, somáticos y psicomotores. Estos síntomas difieren de la variación normal de ánimo por su intensidad y su duración, y por la incapacidad que generan y porque afectan todas las esferas del funcionamiento del individuo, la forma como se relaciona con otros y su percepción del medio ambiente (1,2). La presencia de uno o más episodios depresivos, sin la presencia de episodios hipomaniacos, mixtos o maniacos, definen el episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.

1 En esta guía el término “depresión” se emplea para hacer referencia al episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente (según CIE-10), o su equivalente: el episodio depresivo mayor y trastorno depresivo mayor (según DSM-IV TR).

Este trastorno tiene un curso recurrente en el 50% de los pacientes a lo largo de los 10 primeros años, y toma un curso crónico en el 30% de los casos (3,4). El riesgo y la complicación más temida de la depresión mayor es la muerte por suicidio. Además de su carga, la depresión es un factor de riesgo para sufrir otras enfermedades médicas, o bien empeora los desenlaces médicos de los individuos con enfermedades comórbidas, lo cual hace que su pronóstico sea menos favorable (5).

En el estudio de carga global de la enfermedad de 2004 la depresión fue la tercera causa de morbilidad en el mundo y la principal causa de discapacidad en los países con altos ingresos. Se espera que para 2020 ocupe el segundo lugar de morbilidad mundial, y que un número importante de personas alcance la edad de mayor vulnerabilidad para trastornos mentales por el aumento en la expectativa de vida relacionado con la reducción en las tasas de mortalidad infantil y el control de las enfermedades infecciosas (6). En el comunicado de prensa del 7 de octubre de 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) calcula que más del 75% de personas con trastornos neurológicos y mentales que viven en Países en vías de desarrollo no reciben ningún tipo de tratamiento, y, por tanto, considera fundamental capacitar el sistema de atención primaria en salud para diagnosticar dichos trastornos.

Para el caso de Colombia, en el estudio publicado por Gómez-Restrepo *et al.* (7) sobre la prevalencia de la depresión y sus factores asociados, se reportó que de las 1116 personas estudiadas, el 10,0% (IC95%: 9,2-10,7) presentaron algún episodio depresivo durante los 12 meses previos a la encuesta y el 8,5% (IC95%: 7,8-9,2) sufrieron un episodio depresivo durante el último mes. Hubo una mayor proporción de mujeres con depresión en ambos períodos. Tales hallazgos están en consonancia con los reportados en el Tercer Estudio Nacional de Salud Mental, de 2003 (8,9), en el cual se encontró una prevalencia del trastorno depresivo mayor del 12,1% a lo largo de la vida, el 6,9% en los últimos 12 meses y el 2,1% en el último mes. De lo anterior se puede concluir que la depresión recurrente y el episodio depresivo son entidades de alta prevalencia en la población colombiana.

En lo referente a la atención de la depresión en Colombia, según la última Encuesta Nacional de Salud Mental, solo el 14,2% de las personas con trastornos del estado de ánimo han hecho uso de los servicios de salud (los cuales no solo incluyen psiquiatría, sino también, medicina general, medicina especializada, servicios sociales y medicina alternativa) durante los últimos 12 meses, lo cual sugiere que las tasas de tratamiento para los trastornos depresivos no son óptimas. Además, la falta de tratamiento implica un importante grado de discapacidad, e incluso la muerte, para los sujetos afectados.

Ante la magnitud de la carga de enfermedad ocasionada por los trastornos depresivos, la falta de un diagnóstico oportuno y de un tratamiento adecuado genera un impacto importante en la economía del país.

Considerando todo lo anterior, el Estado busca dar respuesta a las necesidades en salud mental de la población, y para ello es fundamental contar con una Guía de Atención Integral (GAI) sobre la detección temprana y el diagnóstico de las patologías psiquiátricas más comunes en Colombia, y, en este caso concreto, definir los lineamientos en cuanto al abordaje y el tratamiento de la depresión en el adulto. Su propósito es ofrecer pautas de detección, diagnóstico y manejo de alta calidad basadas en el análisis crítico de la mejor evidencia científica disponible y en información de costo-efectividad aplicable a la población colombiana, con el fin de optimizar los procesos de atención y los posibles desenlaces de la enfermedad. Esto incluye la detección temprana (identificación, manejo inicial, evaluación de riesgos y referencia adecuada), el manejo farmacológico y psicoterapéutico para el control del episodio y el trastorno depresivo mayor (prevención secundaria), y la prevención de recaídas o de un curso crónico (prevención terciaria).

Referencias

- (1) Gómez-Restrepo C, Uribe Restrepo M, Alzate García M, et al. Trastornos afectivos: Trastornos depresivos. En: Gómez-Restrepo C, Hernández Bayona G, Rojas Urrego A, et al. Psiquiatría clínica. Diagnóstico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos 3ª edición. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2008. Cap. 49.
- (2) American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Versión en español. DSM -IV TR. Washington: Masson; 2002.
- (3) Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. A prospective 12 year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. Arch Gen Psychiatry. 1988;55:694-700.
- (4) Colman I, Naicker K, Zeng Y, et al. Predictors of long-term prognosis of depression. CMAJ. 2011;183:1969-76.
- (5) World Psychiatric Association (WPA). International Committee for prevention & treatment of depression. Educational Program on Depressive Disorders. New York: NCM Publishers Inc.;1997.
- (6) World Health Organization (WHO). The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO Press; 2008.
- (7) Gómez-Restrepo C, Bohórquez A, Pinto Masis D, et al. Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población colombiana. Rev Panam Salud Publica. 2004;16:378-86.
- (8) República de Colombia, Ministerio de la Protección Social (MPS). Estudio nacional de salud mental, Colombia, 2003. Bogotá: MPS; 2003.
- (9) Posada Villa J, Aguilar S, Magaña C, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del estudio nacional de salud mental: Colombia 2003. Rev Col Psiquiatría. 2004;33:241-62.

Alcance y objetivos de la guía

Alcance

La guía busca elaborar recomendaciones basadas en la evidencia para contestar preguntas clínicas enmarcadas en los siguientes aspectos clínicos:

- a) **Aspecto 1.** Tamización y detección temprana del episodio depresivo y del trastorno depresivo recurrente del adulto. Incluye evaluación diagnóstica y diagnóstico diferencial.

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para presentar un episodio depresivo?
- 2 a y b. ¿Qué instrumentos/escalas tienen las mejores propiedades para la tamización de personas con depresión en un nivel de atención de baja complejidad en Colombia?
3. ¿Cuál es la utilidad de realizar el tamizaje para la detección temprana de la depresión en población general adulta que recibe atención primaria?
4. En pacientes adultos, ¿cuáles síntomas somáticos son sugestivos de un diagnóstico de depresión (depresión enmascarada)?
5. ¿Qué enfermedades o síndromes no psiquiátricos tienen síntomas depresivos como parte de su presentación clínica?
6. ¿Cuáles son los signos, síntomas u otros factores que indican una mayor severidad de la depresión?

- b) **Aspecto 2.** Detección de factores que incrementan el riesgo de suicidio en adultos con episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente.

7. ¿Cuáles son los factores que aumentan el riesgo de suicidio en pacientes con episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente?
8. ¿Qué instrumentos/escalas tienen las mejores propiedades para identificar el riesgo suicida de personas con diagnóstico de depresión en Colombia?

- c) **Aspecto 3.** Aspectos generales del tratamiento del episodio depresivo y el trastorno depresivo recurrente.

9. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión atendidos en centros de atención primaria, ¿cuáles son las indicaciones para remitir a un paciente a un servicio de salud mental?

10. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión atendidos por médicos psiquiatras, ¿cuáles signos y síntomas indican manejo hospitalario?

11. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuánto es el tiempo de incapacidad laboral que requiere un paciente de acuerdo con la severidad del episodio?

12. ¿Qué exámenes paraclínicos deben realizarse a un paciente antes de iniciar un tratamiento farmacológico con antidepresivo?

13. ¿Cuándo está indicado realizar neuroimágenes o pruebas neuropsicológicas en pacientes con sospecha diagnóstica de depresión para establecer un diagnóstico diferencial de demencia u otra alteración neurológica?

14. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión en tratamiento, ¿cuáles son las estrategias más efectivas para promover la adherencia al tratamiento farmacológico, psicoterapéutico u otra alternativa terapéutica, comparadas con estrategias para otro tipo de tratamiento (u otra conducta) o sin la aplicación de estrategias?

d) **Aspecto 4a:** Tratamientos de la depresión en fase aguda: intervenciones farmacológicas (antidepresivos y otros medicamentos para síntomas asociados); intervenciones psicológicas y psicosociales, tales como: cognitivo-conductual, psicodinámica, interpersonal, grupal, psicoeducación, grupos de soporte y otras intervenciones terapéuticas (acupuntura, homeopatía y ejercicio) para adultos con episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente.

15. ¿Cuándo está indicado iniciar un tratamiento con antidepresivos en pacientes con diagnóstico de depresión? ¿Cuáles son las indicaciones de inicio de tratamiento con antidepresivos?

16. ¿Cuándo está indicado iniciar un tratamiento psicoterapéutico en pacientes con diagnóstico de depresión?

17. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave, ¿cuál es el tratamiento farmacológico más efectivo para lograr respuesta terapéutica, remisión de los síntomas, mejorar la calidad de vida, producir recuperación funcional o disminuir conductas suicidas, entre: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina), inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina), duales (venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina), inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO): fenelicina, tranilcipromina y moclobemida u otros (mirtazapina, trazodone, bupropion, reboxetina, agomelatina) y alternativos (hierba de San Juan), comparados entre ellos y con placebo?

18. ¿Cuál es el medicamento antidepresivo más seguro para tratar a pacientes con diagnóstico de depresión leve, moderada y grave en Colombia?

- 19.** ¿Cuándo está contraindicado iniciar un tratamiento con algún antidepresivo específico en pacientes con diagnóstico de depresión?
- 20.** ¿Cuál es el tiempo de espera para valorar la eficacia de un fármaco antidepresivo en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de depresión?
- 21.** En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave, ¿el tratamiento psicoterapéutico combinado con tratamiento farmacológico, comparado con la psicoterapia o la farmacoterapia solas, es más efectivo, en términos de remisión de síntomas, mejor calidad de vida, recuperación funcional, disminución del riesgo suicida, intento de suicidio y suicidios?
- 22.** En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve moderada o grave, ¿cuál es el tratamiento psicoterapéutico, solo o en combinación con farmacoterapia, entre: terapia cognitivo-conductual, psicoterapia psicodinámica, interpersonal, grupal, psicoeducación o grupos de soporte, más efectivo en términos remisión de síntomas, mejor calidad de vida, recuperación funcional o disminución del riesgo suicida, intento de suicidio, suicidios y posibilidad de efectos adversos?
- 23.** ¿Cuánto es el tiempo adecuado de tratamiento con psicoterapia (o número de sesiones necesarias) para obtener respuesta terapéutica, remisión de síntomas y recuperación funcional en pacientes con diagnóstico de depresión?
- 24.** En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿es el tratamiento con acupuntura u homeopatía, comparado con tratamiento estándar (antidepresivos o psicoterapia), más efectivo en términos de respuesta, remisión de síntomas, mejor la calidad de vida, recuperación funcional o disminución de conductas suicidas y posibles de efectos adversos?
- 25.** En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave, ¿es el tratamiento con ejercicio más el tratamiento estándar (antidepresivos o psicoterapia), o solo, comparado con el tratamiento estándar, más efectivo, en términos de respuesta, de remisión de síntomas, de mejor calidad de vida, de recuperación funcional o de disminución de las conductas suicidas?
- 26.** En pacientes adultos con diagnóstico de depresión con ansiedad o insomnio, ¿cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con medicamentos como hipnóticos, benzodicepinas o antihistamínicos para el control del insomnio y la ansiedad?
- 27.** En pacientes adultos con diagnóstico de depresión con ansiedad o insomnio, ¿cuál son la efectividad y la seguridad de estrategias no farmacológicas (relajación, ejercicio, psicoterapia) para el control del insomnio y de la ansiedad?
- 28.** ¿En pacientes adultos con diagnóstico de depresión y que cursan con ansiedad concomitante está indicado el uso de benzodicepinas?
- 29.** ¿Cuál de las escalas para medir síntomas depresivos que han sido validadas en Colombia son de mayor utilidad para realizar el seguimiento del tratamiento en pacientes con diagnóstico de depresión?

30. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave en tratamiento, ¿con qué regularidad se deben realizar las visitas de seguimiento (semanal, quincenal o mensual) para evaluar la respuesta al tratamiento, la remisión de los síntomas y la recuperación funcional, así como las conductas suicidas y reducir la frecuencia de recaídas?

31. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian a falla en el tratamiento farmacológico (o predicen la respuesta) durante el manejo de fase aguda con antidepresivos?

32. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian a falla (o predicen la respuesta) durante el tratamiento psicoterapéutico en la fase aguda?

ASPECTO 4B Manejo de continuación y mantenimiento del episodio depresivo y el trastorno depresivo recurrente.

33. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian a falla en el tratamiento farmacológico (o predicen la respuesta) de continuación/mantenimiento con antidepresivos?

34. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian a falla (o predicen la respuesta) en el tratamiento psicoterapéutico durante la fase de continuación/mantenimiento?

35. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión que reciben tratamiento con fármacos antidepresivos o psicoterapia, y han alcanzado la remisión de los síntomas (fase aguda), ¿durante cuánto tiempo está indicado continuar el tratamiento farmacológico o psicoterapéutico para prevenir recaídas?

36. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave después de la recuperación (fase de continuación), ¿durante cuánto tiempo es recomendable seguir a un paciente para reducir la frecuencia de recurrencias?

37. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión después de la remisión de los síntomas, ¿cuál es la estrategia psicoterapéutica o psicosocial en las fases de continuación/mantenimiento, además del tratamiento farmacológico más efectivo, para reducir la frecuencia de recaídas/recurrencias y mejorar la calidad de vida?

ASPECTO 5. Tratamiento de la depresión resistente y de la depresión con psicosis: tratamientos farmacológicos, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneana, estimulación del nervio vago, para adultos con episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente grave con psicosis o resistentes.

38.A En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria, ¿cuál es la efectividad, en términos de remisión de síntomas, de mejor calidad de vida, de recuperación funcional, y de disminución de las conductas suicidas, de: la terapia electroconvulsiva; la estimulación magnética transcraneana; la estimulación del nervio vago, y de otras estrategias farmacológicas como: cambio de antidepresivo, agregar otro antidepresivo, agregar hormona tiroidea, agregar litio, agregar otro modulador del afecto, agregar antipsicótico o clonidina, junto con el tratamiento estándar con antidepresivos o psicoterapia, comparados con el tratamiento estándar solo?

38.B En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria, ¿cuál es la seguridad, en términos de efectos adversos y de abandono del tratamiento, de: la terapia electroconvulsiva; la estimulación magnética transcraneana; la estimulación del nervio vago, y de otras estrategias farmacológicas como: cambio de antidepresivo, agregar otro antidepresivo, agregar hormona tiroidea, agregar litio, agregar otro modulador del afecto, agregar antipsicótico o clonidina, junto al tratamiento estándar con antidepresivos o psicoterapia, comparados con el tratamiento estándar solo?

39.A En pacientes adultos con diagnóstico de depresión grave con psicosis, ¿cuál es el esquema más efectivo de tratamiento entre antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos y terapia electroconvulsiva, junto con el tratamiento estándar, comparados entre ellos, para la remisión de los síntomas psicóticos y depresivos?

39.B En pacientes adultos con diagnóstico de depresión grave con psicosis, ¿cuál es el tratamiento más seguro, en términos de efectos adversos y de abandonos de los tratamientos, entre antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos y terapia electroconvulsiva, junto con el tratamiento estándar, comparados entre ellos?

40. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿el deterioro funcional, las comorbilidades médicas o la resistencia al tratamiento son indicadores de inicio de tratamiento con terapia ocupacional?

41. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿es el tratamiento con terapia ocupacional más el tratamiento estándar (antidepresivos o psicoterapia), comparado con el tratamiento estándar solo más efectivo, en términos de respuesta, de remisión de los síntomas, de mejor calidad de vida, de recuperación funcional o de disminución del riesgo suicida, o del intento de suicidio o de suicidios?

42. ¿Cuál es la efectividad de realizar hospitalización diurna comparado con el manejo ambulatorio, en pacientes con diagnóstico de depresión en tratamiento que presentan riesgo de suicidio, síntomas psicóticos, descuido de sí mismos o deterioro funcional importante, en términos de remisión de síntomas, de mejoría de la calidad de vida, de recuperación funcional o de disminución del riesgo suicida, del intento de suicidio y de suicidios?

Los desenlaces clínicos de los aspectos a tratar en la guía considerados para la elaboración de las recomendaciones fueron: los diagnósticos correctos realizados, la respuesta al tratamiento, la remisión de síntomas, la recuperación funcional, los efectos adversos, las conductas suicidas, la calidad de vida, las recaídas, las recurrencias, la duración de la hospitalización, el abandono del tratamiento y el control de síntomas concomitantes.

Los desenlaces esperados de la implementación de la guía son: mejorar el proceso diagnóstico; optimizar el uso adecuado de la medicación; la disminución en las tasas de complicaciones del episodio depresivo o del trastorno depresivo recurrente no tratados o mal manejados; la optimización de los recursos del sistema de salud, y el uso de tratamientos costo-efectivos.

Población

Esta guía consideró los siguientes grupos de pacientes:

- a) Para el aspecto 1 (Tamización y detección temprana del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente del adulto) se considera a la población colombiana adulta de ambos géneros que solicitan servicios de salud.
- b) Para los aspectos 2 al 5 se considera a la población colombiana adulta de ambos géneros con diagnóstico de Episodio Depresivo y Trastorno Depresivo Recurrente en su clasificación de severidad: leve, moderado y grave, establecida por el sistema de diagnóstico de la CIE-10.

Grupos excluidos:

- a) Personas con trastornos afectivos orgánicos.
- b) Pacientes con síntomas depresivos que requieren intervenciones por parte de psiquiatría de enlace.
- c) Pacientes con comorbilidades psiquiátricas como trastornos por uso de sustancias psicoactivas, esquizofrenia, trastornos de ansiedad y trastornos de alimentación.
- d) Pacientes con distimia, depresión doble, depresión atípica, depresión posparto, depresión estacional, depresión bipolar, o depresión en niños y adolescentes.

Usuarios

La presente guía dará recomendaciones para el manejo de pacientes adultos con episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente, por parte de médicos generales y especialistas, psicólogos, terapeutas ocupacionales y enfermeras (usuarios finales de la guía), en los niveles de baja, mediana y alta complejidad (1, 2 y 3) en tratamiento ambulatorio y hospitalario.

Objetivos generales de la guía

- Brindar los parámetros de práctica de atención en salud y estándares mínimos de calidad para adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.
- Disminuir la variabilidad en el diagnóstico y el manejo terapéutico del episodio depresivo y del trastorno depresivo recurrente.
- Guiar el curso de acción del grupo de salud sobre el paciente con diagnóstico de episodio depresivo o de trastorno depresivo recurrente.
- Ayudar al paciente a tomar decisiones informadas.

Métodos

Para la realización de esta GAI basada en evidencia se utilizaron como protocolo general los pasos propuestos en el documento Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la unidad de pago por capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, y se hicieron modificaciones y adaptaciones que se explican en el reporte extenso.

En general, se realizaron los siguientes pasos:

Conformación de un grupo multidisciplinario para elaborar las guías, con expertos metodológicos y expertos de contenido (académicos de las universidades participantes y especialistas miembros de las sociedades científicas pertinentes), así como representantes de los usuarios y de los pacientes. El grupo se estandarizó y recibió capacitación básica en la elaboración de guías, por parte de los expertos metodológicos vinculados al proyecto. El grupo desarrollador de cada guía (fuerza de tarea) estuvo compuesto por un núcleo de expertos metodológicos y sus asistentes, y un grupo, más amplio, de expertos de contenido, usuarios y representantes de los pacientes. Cada parte llevó a cabo labores específicas.

Una vez estandarizado, el grupo refinó y validó las preguntas clínicas objeto de la guía. El núcleo de expertos metodológicos hizo revisiones sistemáticas de la evidencia disponible y evaluó las guías pertinentes identificadas en la literatura científica, con el fin de decidir, para cada pregunta, si se adopta con ella alguna recomendación o si se adapta a una recomendación ya existente (metodología ADAPTE modificada), o bien, si se desarrollan recomendaciones de novo. En caso de generar recomendaciones de novo se realizó una síntesis de la evidencia, se elaboraron tablas de evidencia y, en conjunto con la fuerza de tarea en pleno, se formularon las recomendaciones basadas en evidencia. Para preguntas cuidadosamente seleccionadas y priorizadas se llevó a cabo una evaluación económica, con la asesoría y la participación de expertos en economía clínica vinculados al equipo, y siguiendo las recomendaciones que hace la Guía metodológica.

Los resultados de cada etapa (formulación de preguntas, formulación de recomendaciones, evaluación económica) se sometieron a procesos de socialización y de legitimación por parte de los pares y de la comunidad. La guía completa contiene los siguientes productos: documentación del proceso; recomendaciones basadas en evidencia, con sus anexos (incluidas tablas de evidencia); evaluación económica (modelo empleado, si se hizo *de novo*; o proceso de adaptación, si se realizó); versión para pacientes y observaciones sobre la *Guía metodológica*.

Resultados

Nota aclaratoria

Para facilitar la lectura se emplea el término “depresión” para aludir al episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente (CIE-10), o su equivalente: episodio depresivo mayor y trastorno depresivo mayor (DSM-IV); no incluye distimia o depresión subclínica.

Los escenarios clínicos en los cuales aplican estas recomendaciones son: consulta externa general o especializada, urgencias general o especializada y hospitalización psiquiátrica.

1. Detección de factores de riesgo

Pregunta

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para presentar un episodio depresivo?

Recomendación

1.1 Cuando evalúe cualquier paciente mayor de 18 años en consulta clínica *debe* considerar que quienes tienen mayor riesgo de presentar un episodio depresivo son:

- a) Personas con historia previa de episodio depresivo.
- b) Historia familiar de depresión.
- c) Personas con problemas psicosociales: desempleo, separación conyugal, eventos vitales estresantes.
- d) Abuso y dependencia de sustancias, incluidos alcohol y cigarrillo.
- e) Personas que consultan a menudo al sistema de salud.
- f) Personas con enfermedades médicas crónicas; especialmente, cuando hay compromiso de la funcionalidad (enfermedad cardiovascular, diabetes, así como las enfermedades que involucran dolor crónico y trastornos neurológicos).
- g) Otros trastornos psiquiátricos (trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad).
- h) Épocas de cambios hormonales (embarazo y menopausia).
- i) Historia de intentos de suicidio.
- j) Sedentarismo.

Recomendación fuerte a favor de la evaluación de factores de riesgo para depresión

2. Tamización

Preguntas

2 a y b. ¿Qué instrumentos/escalas tienen las mejores propiedades para la tamización de personas con depresión en un nivel de atención de baja complejidad en Colombia?

3. ¿Cuál es la utilidad de realizar el tamizaje para la detección temprana de la depresión en población general adulta que recibe atención primaria?

Recomendaciones

2.1 Cuando evalúe cualquier paciente mayor de 18 años en consulta clínica y encuentre uno o más factores de riesgo *debe* proceder a realizar las siguientes preguntas específicas:

- a) A. ¿Durante los últimos 30 días se ha sentido a menudo desanimado, deprimido o con pocas esperanzas?
- b) B. ¿Durante los últimos 30 días ha sentido menudo poco interés o placer al hacer cosas que habitualmente disfrutaba?

Si la respuesta del paciente mayor de 18 años a alguna de las dos preguntas de tamización fue afirmativa el médico debe confirmar el diagnóstico de un episodio depresivo único o recurrente.

Recomendación fuerte a favor de la tamización en población de riesgo para depresión.

Puntos de buena práctica clínica

- Para la confirmación del diagnóstico de depresión use los criterios de la clasificación internacional de enfermedades 10 edición (CIE-10) (véase anexo 8 de la sección I de la guía).
- En pacientes con dificultades de comunicación por ejemplo: deficiencias sensoriales o problemas de aprendizaje, haga las preguntas al familiar o cuidador.

3. Confirmación diagnóstica y diagnóstico diferencial

Preguntas

4. En pacientes adultos, ¿cuáles síntomas somáticos son sugestivos de un diagnóstico de depresión (depresión enmascarada)?
5. ¿Qué enfermedades o síndromes no psiquiátricos tienen síntomas depresivos como parte de su presentación clínica?
6. ¿Cuáles son los signos, síntomas u otros factores que indican una mayor severidad de la depresión?

Recomendaciones

3.1 El médico debe confirmar el diagnóstico de depresión usando los criterios de la CIE-10, en caso de que el paciente mayor de 18 años presente uno o más de los siguientes síntomas: síntomas físicos inexplicables, dolor crónico, fatigabilidad, insomnio, ansiedad y uso de sustancias.

Recomendación fuerte a favor de la evaluación

Por consenso de expertos

3.2 En el proceso diagnóstico de la depresión en el adulto el clínico debe considerar realizar el diagnóstico diferencial de enfermedades como: Demencias, Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, Cáncer de páncreas, Enfermedad de Addison, Tumores cerebrales, Avitaminosis, Desnutrición, Fibromialgia, Síndrome de fatiga crónica; trastorno afectivo bipolar, abuso de sustancias y trastornos de ajuste.

Recomendación fuerte a favor de la evaluación de diagnóstico diferencial

Por consenso de expertos

Puntos de buena práctica clínica

- Ante los síntomas físicos inexplicables, dolor crónico y fatigabilidad el médico debe haber descartado previamente otras condiciones médicas que los puedan producir.
- El médico debe tener en cuenta que la presencia de estas enfermedades o trastornos que cursan con síntomas depresivos no excluyen la posibilidad de que exista un episodio depresivo concurrente.

- Si el paciente tiene un episodio depresivo o un trastorno depresivo recurrente el médico debe clasificar la severidad de la depresión de acuerdo con los criterios de severidad de la CIE-10 en leve, moderada o grave (véase anexo 8 de la sección I de la guía).

4. Evaluación de riesgo de suicidio

Preguntas

7. ¿Cuáles son los factores que aumentan el riesgo de suicidio en pacientes con episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente?
8. ¿Qué instrumentos/escalas tienen las mejores propiedades para identificar el riesgo suicida de personas con diagnóstico de depresión en Colombia?

Recomendaciones

4.1 El profesional de la salud debe evaluar el riesgo suicida a todo paciente adulto con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente. En caso de encontrar que hizo un intento de suicidio o existe un riesgo de suicidio debe referir al paciente para atención psiquiátrica inmediata (ver recomendación 5.4).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

4.2 En la evaluación del riesgo suicida el profesional de la salud debe preguntar acerca de ideas, planes, gestos e intentos de suicidio, o de comportamientos de autoagresión, empleando las siguientes seis preguntas:

Actualmente usted:

1. ¿Siente que vale la pena vivir?
2. ¿Desea estar muerto?
3. ¿Ha pensado en acabar con su vida?
4. Si es así, ¿ha pensado cómo lo haría? ¿Qué método utilizaría?
5. ¿Tiene usted acceso a una forma de llevar a cabo su plan?*
6. ¿Qué le impide hacerse daño?

*Explore si el paciente tiene a su alcance medios para concretar un acto suicida como: posesión de armas, disponibilidad de medicamentos o sustancias de alta toxicidad.

Recomendación fuerte a favor de la evaluación

Por consenso de expertos

4.3 En todo paciente adulto con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente explore siguientes factores que aumentan el riesgo de suicidio, independientemente de las respuestas a las preguntas planteadas en la recomendación 4.2.

- Historia médica previa
 - Historia de intentos previos.
 - Un intento previo de alta letalidad o con métodos violentos (ahorcamiento, precipitación desde alturas, uso de armas de fuego, incineración).
 - Abuso o dependencia de sustancias.
 - Trastorno de personalidad.
 - Enfermedad física comórbida.
 - Historia familiar de suicidio.
 - Comorbilidad con trastornos de ansiedad.
 - Antecedentes de hospitalización psiquiátrica.
- Síntomas
 - Anhedonia.
 - Ansiedad severa.
 - Ataques de pánico.
 - Desesperanza.
 - Insomnio.
 - Pobre concentración.
 - Psicosis.
- Factores sociales-vitales
 - Estado civil (soltero, viudo, divorciado o separado).
 - Pérdida de algún ser querido.
 - Pobre red de apoyo.
 - Vivir solo.

Recomendación fuerte a favor de la evaluación.

4.4 No se recomienda el uso de escalas que valoran el riesgo de suicidio.

Recomendación fuerte en contra de la evaluación con escalas de riesgo de suicidio.

Punto de buena práctica clínica

- Debe explicar al familiar o cuidador el riesgo existente.

5. Manejo del paciente con depresión en atención primaria e indicaciones para remisión a psiquiatra

Pregunta

9. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión atendidos en centros de atención primaria, ¿cuáles son las indicaciones para remitir a un paciente a un servicio de salud mental?

Recomendaciones

5.1 Los pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente pueden ser manejados en atención primaria cuando presenten un primer episodio leve.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Por consenso de expertos

5.2 El manejo del adulto con depresión leve comprende las siguientes estrategias:

5.2.1 Psicoeducación (recomendación 13).

Recomendación fuerte a favor de la Psicoeducación.

5.2.2 Explorar y hablar con el paciente los eventos vitales estresantes recientes

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

5.2.3 Programar citas de seguimiento hasta cada 15 días por 3 meses consecutivos.

Recomendación débil a favor de la frecuencia y duración del seguimiento.

Por consenso de expertos.

5.2.4 Hacer contacto telefónico en caso de inasistencia a los controles propuestos.

Recomendación débil a favor del contacto telefónico.

Por consenso de expertos.

5.2.5 Recomendar ejercicio (recomendación 15) entre 30 y 45 minutos 3 veces por semana, durante 10 a 14 semanas.

Recomendación fuerte a favor del ejercicio.

5.2.6 Recomendar mantener una rutina cotidiana y hábitos de vida saludable.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

5.2.7 Promover higiene del sueño.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

5.2.8 Los antidepresivos **no deben usarse de manera rutinaria** para tratar síntomas depresivos leves, debido a que el riesgo-beneficio no lo amerita (recomendación 10.2).

Recomendación fuerte en contra de la intervención con antidepresivos de rutina en depresión leve.

5.2.9 No se recomienda prescribir benzodiazepinas **de rutina** por el riesgo de abuso y dependencia (recomendación 16).

Recomendación fuerte en contra del uso de benzodiazepinas.

5.2.10 No se recomienda prescribir inductores del sueño **de rutina** por el riesgo de abuso y dependencia (recomendación 16).

Recomendación fuerte en contra del uso de inductores del sueño.

5.3 Si durante las citas de seguimiento el paciente adulto con diagnóstico de depresión leve no ha presentado mejoría o empeoran los síntomas se lo debe referir a una consulta especializada de psiquiatría.

Recomendación fuerte a favor de la remisión a psiquiatría.

Por consenso de expertos.

5.4 Si el paciente adulto presenta un episodio depresivo moderado o grave preferiblemente, se lo debe remitir a un especialista en psiquiatría; si esto no es posible, se iniciará el tratamiento indicado (farmacológico y psicoterapéutico; ver recomendación 10) en atención primaria, con supervisión del especialista en psiquiatría*. Si no hay mejoría de los síntomas con el tratamiento instaurado se debe referir el paciente a consulta especializada de psiquiatría.

*La supervisión del especialista puede ser presencial o a distancia según la capacidad de los centros de atención en salud de cada región del país.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

5.5 Adultos que cursen con episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente y tengan riesgo suicida, un intento de suicidio reciente, consumo activo de sustancias o síntomas psicóticos deben ser referidos a consulta inmediata con un psiquiatra.

Recomendación fuerte a favor de la remisión inmediata a psiquiatría.

Por consenso de expertos.

6. Indicaciones de hospitalización para el paciente con depresión atendido por médico psiquiatra

Pregunta

10. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión atendidos por médicos psiquiatras, ¿cuáles signos y síntomas indican manejo hospitalario?

Recomendación

6.1 Los pacientes adultos con diagnóstico de depresión deben ser manejados en hospitalización, en servicios especializados de salud mental, ante la presencia de cualquiera de las siguientes situaciones:

- Intento de suicidio de cualquier tipo.
- Ideación suicida estructurada que constituya un plan.
- Síntomas psicóticos.
- Compromiso del estado general (inanición, deshidratación, desnutrición).
- Conductas de riesgo o de daño autoinfligido en presencia de ideación suicida.
- Consumo concomitante de sustancias que estén poniendo en riesgo la vida del paciente.

- Presencia de condiciones (estresores psicosociales) que a juicio del médico psiquiatra dificulten el manejo ambulatorio (por ejemplo: paciente sin red de apoyo, o víctima de violencia intrafamiliar, abuso, negligencia u otros).

Recomendación fuerte a favor de la hospitalización.

Por consenso de expertos.

7. Incapacidad para el paciente con diagnóstico de depresión

Pregunta

11. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuánto es el tiempo de incapacidad laboral que requiere un paciente de acuerdo con la severidad del episodio?

Recomendación

7.1 Los pacientes adultos con depresión leve no requieren incapacidad. Los pacientes adultos con depresión moderada o grave que tengan un alto nivel de discapacidad deben ser evaluados por un médico psiquiatra, quien puede prescribir los días de incapacidad que se requieran según su criterio. Se debe respetar el derecho a la confidencialidad.

Recomendación débil a favor de la licencia o excusa médica.

Por consenso de expertos.

8. Uso de exámenes paraclínicos

Preguntas

12. ¿Qué exámenes paraclínicos deben realizarse a un paciente antes de iniciar un tratamiento farmacológico con antidepresivo?

13. ¿Cuándo está indicado realizar neuroimágenes o pruebas neuropsicológicas en pacientes con sospecha diagnóstica de depresión para establecer un diagnóstico diferencial de demencia u otra alteración neurológica?

Recomendación

8.1 En presencia de signos y de síntomas de alguna de las entidades enumeradas para el diagnóstico diferencial (recomendación 3) solicite las pruebas de apoyo diagnóstico específicas.

Recomendación débil a favor de la evaluación con pruebas diagnósticas.

Por consenso de expertos.

Puntos de buena práctica clínica

- Los exámenes paraclínicos dependerán de las comorbilidades y tipos de tratamiento establecidos.
- No existen exámenes paraclínicos específicos para diagnosticar depresión.

9. Estrategias de adherencia al tratamiento para pacientes con diagnóstico de depresión

Pregunta

14. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión en tratamiento, ¿cuáles son las estrategias más efectivas para promover la adherencia al tratamiento farmacológico, psicoterapéutico u otra alternativa terapéutica, comparadas con estrategias para otro tipo de tratamiento (u otra conducta) o sin la aplicación de estrategias?

Recomendación

9.1 Se recomienda promover la adherencia a los tratamientos de la depresión en el adulto a través de psicoeducación u otros mecanismos que mejoren el contacto con el paciente, tales como:

- a. Establecer una adecuada relación del profesional de la salud-paciente.
- b. Garantizar el acompañamiento de este durante el tratamiento, con estrategias comunicacionales (llamada, mensaje etc.).
- c. Fomentar el establecimiento de hábitos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

10. Indicación de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico

Preguntas

15. ¿Cuándo está indicado iniciar un tratamiento con antidepresivos en pacientes con diagnóstico de depresión? ¿Cuáles son las indicaciones de inicio de tratamiento con antidepresivos?

16. ¿Cuándo está indicado iniciar un tratamiento psicoterapéutico en pacientes con diagnóstico de depresión?

Recomendaciones

10.1 Los antidepresivos están indicados para el tratamiento de adultos con episodios depresivos (únicos o recurrentes) **moderados y graves**.

Recomendación fuerte a favor de la indicación de tratamiento con antidepresivos.

10.2 Los antidepresivos **no deben usarse de manera rutinaria** para tratar síntomas depresivos leves, pues el riesgo-beneficio no lo amerita.

Recomendación fuerte en contra de la intervención con antidepresivos de rutina en depresión leve.

10.2.1 Excepto si:

- a. El paciente tiene antecedente de depresión moderada o grave
- b. Pacientes con síntomas que persisten a pesar de otras intervenciones.

Recomendación fuerte a favor de la indicación de tratamiento con antidepresivos.

10.3 La psicoterapia está indicada para el tratamiento de adultos con episodios depresivos (únicos o recurrentes) moderados y graves.

Recomendación fuerte a favor de la indicación de tratamiento.

10.4 Las intervenciones psicoterapéuticas están indicadas, además, cuando:

- Existe contraindicación de manejo farmacológico (embarazo, lactancia, enfermedad médica compleja con polifarmacia, presencia de interacciones con otros medicamentos).

- Hay antecedente de buena respuesta a la psicoterapia en episodios previos (o antecedente de mala respuesta a la monoterapia con antidepresivos).
- Existen alteraciones en el contexto psicosocial o crisis como desencadenante (duelo, divorcio reciente, disfunción familiar o de pareja, pérdida laboral, etc.).
- Hay síntomas cognitivos predominantes en el cuadro (predominan las ideas de corte depresivo y los pensamientos negativos).

Recomendación fuerte a favor de la indicación de tratamiento con psicoterapia.

Por consenso de expertos.

10.5 La elección de un tratamiento *debe* estar influenciada por:

- La duración del episodio y las características y la evolución de los síntomas.
- Las características de episodios previos y su respuesta a tratamientos.
- La probabilidad de adherencia al tratamiento.
- Los efectos adversos potenciales.
- La preferencia y las experiencias previas del paciente.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Puntos de buena práctica clínica

- Al momento de prescribir antidepresivos es necesario explorar las preocupaciones de los pacientes en cuanto a tomar medicamentos, y debe proporcionarse una información detallada acerca de:
 - La razón que apoya la conducta.
 - El tiempo que toma alcanzar el efecto antidepresivo completo.
 - La necesidad de tomar el medicamento como es prescrito, y de continuar el tratamiento después de la remisión.
 - Los potenciales efectos adversos.
 - Las posibles interacciones con otros medicamentos.
 - El riesgo y la naturaleza de los síntomas de discontinuación (sobre todo, en el caso de fármacos con vidas medias cortas, como paroxetina y venlafaxina), y cómo estos síntomas pueden minimizarse.

- La percepción del paciente en cuanto a la eficacia y la tolerabilidad de los medicamentos, si los ha tomado previamente.
- Todas las intervenciones psicoterapéuticas para depresión deben ser realizadas por terapeutas competentes; deben basarse en un manual de tratamiento que guía la estructura y la duración de la intervención y se deben usar medidas de desenlace de manera rutinaria para asegurar la revisión periódica de la eficacia del tratamiento.

11. Tratamiento farmacológico en fase aguda

Preguntas

17. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave, ¿cuál es el tratamiento farmacológico más efectivo para lograr respuesta terapéutica, remisión de los síntomas, mejorar la calidad de vida, producir recuperación funcional o disminuir conductas suicidas, entre: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina), inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina), duales (venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): fenelicina, tranilcipromina y moclobemida u otros (mirtazapina, trazodone, bupropion, reboxetina, agomelatina) y alternativos (hierba de San Juan), comparados entre ellos y con placebo?

18. ¿Cuál es el medicamento antidepresivo más seguro para tratar a pacientes con diagnóstico de depresión leve, moderada y grave en Colombia?

19. ¿Cuándo está contraindicado iniciar un tratamiento con algún antidepresivo específico en pacientes con diagnóstico de depresión?

Recomendaciones

11.1 Al prescribir un antidepresivo para el tratamiento de la depresión en adultos el médico debe escoger el tipo de fármaco según el perfil de efectos adversos y el potencial de interacciones medicamentosas (especialmente, en ancianos), considerando las preferencias del paciente.

Recomendación fuerte a favor de la estrategia de selección del antidepresivo.

11.1.1 En el momento de prescribir los antidepresivos el médico debe considerar los efectos adversos de cada uno. Estos son:

- Taquicardia sinusal, hipotensión postural y alteraciones en la conducción cardiaca: ocurren más a menudo con los ATC; especialmente, en adultos mayores, personas con enfermedad cardiaca o en quienes están tomando múltiples medicamentos. Por lo tanto, en los pacientes con dichas características deben prescribirse antidepresivos diferentes de los ATC.
- Hipertensión arterial: se presenta más a menudo con antidepresivos duales; especialmente, dosis altas de venlafaxina. Por tal razón se recomienda monitorizar la presión arterial en quienes estén tomando los mencionados medicamentos.
- Disfunción sexual: se presenta a menudo en quienes toman ISRS y antidepresivos duales. El antidepresivo que tiene mayor riesgo de provocar disfunción sexual es la paroxetina, y el de menores efectos sexuales es el bupropion.
- Aumento significativo de peso: se presenta más a menudo con la mirtazapina que con otros antidepresivos.
- Crisis epilépticas: hay un leve incremento en el riesgo con los ATC, pero también pueden presentarse con sobredosis de bupropion.
- Somnolencia: ocurre más a menudo con trazodona, mirtazapina, agomelatina y ATC.
- Náuseas y vómito: se presentan más a menudo con los ISRS y los antidepresivos duales; especialmente, con la venlafaxina.
- Diarrea: se presenta más a menudo con los ISRS; especialmente, con la sertralina.
- Sangrado gastrointestinal: se presenta más a menudo con los ISRS; especialmente, en ancianos o al combinarlos con otros fármacos que puedan producir alteraciones gástricas, como los antiinflamatorios no esteroideos. Si se los prescribe a personas con alto riesgo de sangrado se recomienda el uso de medicamentos protectores de la mucosa gástrica.
- Sequedad bucal y ocular: se presentan más a menudo con los ATC.
- Retención urinaria: se presenta más a menudo con los ATC.
- Insomnio y ansiedad: ocurren más a menudo con los ISRS.
- Toxicidad en sobredosis: puede ocurrir con todos, pero es mucho más alta con ATC y antidepresivos duales. Por eso se recomienda para personas con alto riesgo de suicidio otro tipo de antidepresivos como primera línea, y tomar precauciones si es necesario prescribirles ATC o antidepresivos duales.

Recomendación fuerte a favor de la consideración de los efectos adversos previo a la prescripción del antidepresivo.

11.2 La primera línea de tratamiento farmacológico para los adultos con diagnóstico de depresión puede ser con: Fluoxetina o Sertralina (ISRS), Amitriptilina* (ATC) o Mirtazapina (NaSSA), siempre y cuando sean consideradas las características del cuadro clínico del paciente y sus preferencias.

*Salvo la excepción a la recomendación descrita en 11.2.1.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

11.2.1 Para adultos mayores (ancianos) o pacientes con contraindicaciones para el uso de ATC la primera línea de tratamiento son fluoxetina, sertralina o mirtazapina, siempre y cuando sean consideradas las características del cuadro clínico del paciente y sus preferencias.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

11.2.2 En caso de necesitar un cambio de antidepresivo utilice como segunda línea de tratamiento las alternativas de la primera línea que no prescribió entre Fluoxetina o Sertralina (ISRS), Amitriptilina* (ATC) o Mirtazapina (NaSSA).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

11.2.3 La tercera línea de tratamiento incluye: imipramina, clomipramina, paroxetina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina, trazodone y bupropion

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

11.2.4 La cuarta línea de tratamiento son los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Recomendación débil a favor de la intervención con IMAOs.

11.3 Cuando se prescriban antidepresivos duales o tricíclicos se debe incrementar gradualmente la dosis, para evitar efectos colaterales intolerables.

Recomendación fuerte a favor de la titulación.

11.4 No se recomienda el uso de *Hypericum*, o hierba de San Juan, por la variación en las presentaciones disponibles en el mercado. Sin embargo, los médicos deben advertir a los pacientes sobre el riesgo de interacciones medicamentosas si llegaran a utilizar este medicamento.

Recomendación débil en contra de la intervención con Hypericum.

11.5 No se recomienda el uso de reboxetina, porque tiene pocos beneficios para el tratamiento del episodio depresivo en comparación con el riesgo de efectos adversos.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

11.6 No se recomienda el uso de agomelatina, debido a que en el momento no hay suficiente evidencia acerca de su efectividad.

Recomendación débil en contra de la intervención con agomelatina.

11.7 Si se presentan efectos colaterales al inicio del tratamiento se recomienda:

11.7.1 Si son leves y tolerables para el paciente registrarlos y no hacer cambios en el tratamiento.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

11.7.2 Si se trata de insomnio y ansiedad se puede prescribir una benzodiazepina por menos de dos semanas.

Recomendación débil a favor de la intervención

11.7.3 Cambiar el antidepresivo por otro si los efectos no son tolerados por el paciente.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

11.8 Al iniciar un antidepresivo el clínico debe hacer un seguimiento cuidadoso del riesgo de suicidio del paciente.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

12. Tiempo de espera para valorar la eficacia del tratamiento farmacológico

Pregunta

20. ¿Cuál es el tiempo de espera para valorar la eficacia de un fármaco antidepresivo en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de depresión?

Recomendación

12.1 Si durante la tercera semana de tratamiento el paciente adulto con diagnóstico de depresión no ha tenido algún tipo de mejoría de los síntomas depresivos, a pesar de tener una adecuada adherencia, se debe ajustar la dosis, o cambiar de antidepresivo.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Punto de buena práctica clínica

- Todo paciente al que se le haya iniciado o modificado el tratamiento con antidepresivos debe evaluársele su respuesta al tratamiento farmacológico durante los controles. Esta evaluación debe incluir la exploración de efectos adversos, mejoría y riesgo de suicidio

13. Tratamiento psicoterapéutico en fase aguda

Preguntas

21. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave, ¿el tratamiento psicoterapéutico combinado con tratamiento farmacológico, comparado con la psicoterapia o la farmacoterapia solas, es más efectivo, en términos de remisión de síntomas, mejor calidad de vida, recuperación funcional, disminución del riesgo suicida, intento de suicidio y suicidios?

22. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve moderada o grave, ¿cuál es el tratamiento psicoterapéutico, solo o en combinación con farmacoterapia, entre: terapia cognitivo-conductual, psicoterapia psicodinámica, interpersonal, grupal, psicoeducación o grupos de soporte, más efectivo en términos remisión de síntomas, mejor calidad de vida, recuperación funcional o disminución del riesgo suicida, intento de suicidio, suicidios y posibilidad de efectos adversos?

23. ¿Cuánto es el tiempo adecuado de tratamiento con psicoterapia (o número de sesiones necesarias) para obtener respuesta terapéutica, remisión de síntomas y recuperación funcional en pacientes con diagnóstico de depresión?

Recomendaciones

13.1 Para pacientes adultos con depresión leve se deben realizar intervenciones psicoterapéuticas de menor intensidad (psicoeducación) como primera opción.

Recomendación fuerte a favor de la intervención de menor intensidad.

13.1.1 En pacientes adultos con depresión leve con síntomas persistentes después de tres meses de seguimiento (recomendación 5.2.3) se debe iniciar una intervención psicoterapéutica de tipo TCC (terapia cognitiva conductual).

Recomendación débil a favor de la intervención con TCC.

13.2 Para pacientes adultos con depresión moderada o grave ofrezca una combinación de antidepresivo y psicoterapia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención combinada.

13.2.1 La psicoterapia de primera línea es la TCC.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

13.2.2 La psicoterapia de segunda línea es TIP (terapia interpersonal) individual.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

13.2.3 La tercera línea incluye la terapia psicodinámica breve o terapia grupal.

Recomendación débil a favor de la intervención.

13.3 Para todas las personas que reciban TCC individual la duración debe ser entre 16-20 sesiones en 3-4 meses. También considere proveer 2 sesiones por semana durante las primeras 2 o 3 semanas en personas con depresión moderada a grave, y 3-4 sesiones de seguimiento a lo largo de los 3-6 meses siguientes para todas las personas con depresión.

Recomendación fuerte a favor de la frecuencia y duración de la intervención con TCC.

13.4 Para las personas que reciban TIP la duración del tratamiento debe ser entre 16-20 sesiones en 3-4 meses. Para aquellas con depresión moderada a grave considere proveer 2 sesiones por semana durante las primeras 2-3 semanas, y 3-4 sesiones de seguimiento a lo largo de los 3-6 meses siguientes para todas las personas con depresión.

Recomendación fuerte a favor de la frecuencia y duración de la intervención con TIP.

13.5 La terapia cognitivo-conductual grupal (TCCG) debe consistir de 10-12 sesiones de 8-10 participantes por 12-16 semanas, incluido el seguimiento.

Recomendación débil a favor de la frecuencia y duración de la intervención con TCCG.

13.6 La psicoterapia psicodinámica de plazo corto se considera para todas las personas con depresión leve a moderada, con una duración entre 16-20 sesiones en 4-6 meses.

Recomendación débil a favor de la frecuencia y duración de la intervención con psicoterapia psicodinámica breve.

Puntos de buena práctica clínica

- En los pacientes con depresión grave se debe iniciar primero el manejo antidepressivo y cuando se observe respuesta iniciar la psicoterapia.
- La duración de cada sesión de psicoterapia varía entre 30 y 45 minutos según la técnica empleada.
- En pacientes con problemas de pareja o familia que perpetúen los síntomas depresivos se sugiere psicoterapia de pareja o familia.
- Todas las intervenciones terapéuticas para pacientes con depresión deben ser provistas por profesionales competentes o entrenados (psiquiatras, médicos, psicólogos clínicos, enfermeras entrenadas en salud mental) en el modelo terapéutico usado (basado en un manual). Los terapeutas deben recibir supervisión regularmente y evaluar los resultados de la intervención de manera periódica.

14. Tratamiento con terapias alternativas

Pregunta

24. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿es el tratamiento con acupuntura u homeopatía, comparado con tratamiento estándar (antidepressivos o psicoterapia), más efectivo en términos de respuesta, remisión de síntomas, mejor la calidad de vida, recuperación funcional o disminución de conductas suicidas y posibles de efectos adversos?

Recomendación

14.1 No se recomiendan el uso de la acupuntura ni la homeopatía para el manejo de la depresión.

Recomendación débil en contra de la intervención.

15. Tratamiento con ejercicio

Pregunta

25. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave, ¿es el tratamiento con ejercicio más el tratamiento estándar (antidepressivos o psicoterapia), o solo, comparado con el

tratamiento estándar, más efectivo, en términos de respuesta, de remisión de síntomas, de mejor calidad de vida, de recuperación funcional o de disminución de las conductas suicidas?

Recomendaciones

15.1 Se recomienda realizar actividad física rutinaria sola para el tratamiento de pacientes adultos con episodios depresivos leves o como terapia adjunta si el episodio es moderado o grave.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

15.2 Se recomienda que los programas de actividad física rutinaria en adultos con diagnóstico de depresión incluyan al menos 3-5 sesiones semanales de 30-45 minutos de duración cada una. Idealmente, esta debe realizarse todos los días, según las preferencias y las características del paciente.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

16. Tratamiento del insomnio y de la ansiedad asociados a la depresión

Preguntas

26. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión con ansiedad o insomnio, ¿cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con medicamentos como hipnóticos, benzodiazepinas o antihistamínicos para el control del insomnio y la ansiedad?

27. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión con ansiedad o insomnio, ¿cuál son la efectividad y la seguridad de estrategias no farmacológicas (relajación, ejercicio, psicoterapia) para el control del insomnio y de la ansiedad?

28. ¿En pacientes adultos con diagnóstico de depresión y que cursan con ansiedad concomitante está indicado el uso de benzodiazepinas?

Recomendaciones

16.1 No se recomienda el uso de *rutina* de benzodiazepinas para el manejo de la ansiedad en pacientes adultos con diagnóstico de depresión.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

16.1.1 Excepciones: cuando no haya mejoría de la ansiedad con los antidepresivos, o si la ansiedad del paciente es clínicamente significativa durante la fase aguda.

Recomendación débil a favor de la intervención.

16.1.2 En caso de que se las use, las benzodiazepinas deben ser administradas junto con el antidepresivo.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

16.1.3 Una vez prescritas las benzodiazepinas el tiempo máximo de empleo es de 4 semanas.

Recomendación fuerte a favor del tiempo máximo de intervención con benzodiazepinas.

Por consenso de expertos

16.2 En caso de insomnio en adultos con diagnóstico de depresión se recomienda la utilización de medidas de higiene del sueño y de un antidepresivo inductor del sueño.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos

16.2.1 Se recomienda el uso de hipnóticos no benzodiazepínicos para el manejo agudo (máximo, cuatro semanas) del insomnio en pacientes que no respondieron al manejo con antidepresivos e higiene del sueño en el momento en que se realice el seguimiento del paciente.

Recomendación débil a favor de la intervención.

16.3 No se recomienda la musicoterapia como coadyuvante en el manejo de la depresión y de la ansiedad en el corto plazo.

Recomendación débil en contra de la intervención.

17. Evaluación y medición de la respuesta y de la remisión

Preguntas

29. ¿Cuál de las escalas para medir síntomas depresivos que han sido validadas en Colombia son de mayor utilidad para realizar el seguimiento del tratamiento en pacientes con diagnóstico de depresión?

Recomendación

17.1 En Colombia no se recomienda la utilización de escalas para evaluar a los pacientes adultos con diagnóstico de depresión durante el seguimiento de su tratamiento (debido a que no existen escalas validadas para seguimiento).

Recomendación fuerte en contra de la evaluación de los pacientes con depresión para el seguimiento clínico con escalas

Por consenso de expertos

Punto de buena práctica clínica

- El seguimiento de los pacientes en tratamiento debe ser clínico: evaluando los síntomas y el compromiso funcional del paciente a partir de los criterios empleados para realizar el diagnóstico.

18. Periodicidad del seguimiento durante la fase aguda

Pregunta

30. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave en tratamiento, ¿con qué regularidad se deben realizar las visitas de seguimiento (semanal, quincenal o mensual) para evaluar la respuesta al tratamiento, la remisión de los síntomas y la recuperación funcional, así como las conductas suicidas y reducir la frecuencia de recaídas?

Recomendaciones

18.1 Para adultos con un episodio depresivo leve en atención primaria considere, según criterio clínico, hacer un seguimiento cada 15 días por 3 meses, siguiendo las intervenciones sugeridas en recomendación 5.2

Recomendación débil a favor de la frecuencia del seguimiento.

Por consenso de expertos.

18.2 Para adultos que inician tratamiento con antidepresivo para el manejo de la depresión debe realizarse la primera visita de control, entre la segunda y tercera semana de iniciado el tratamiento y posteriormente, a intervalos de dos a tres semanas durante los primeros tres meses.

Recomendación fuerte a favor de la frecuencia del seguimiento clínico.

Por consenso de expertos.

18.2.1 Si la respuesta es buena se puede seguir al paciente cada mes durante los seis meses siguientes (fase de continuación).

Recomendación débil a favor de la frecuencia de seguimiento durante la fase continuación.

Por consenso de expertos.

18.2.2 Si hay recuperación funcional, en la que el paciente está asintomático se puede seguir a intervalos más largos durante la fase de mantenimiento, de acuerdo con la duración del tratamiento.

Recomendación fuerte a favor de la frecuencia del seguimiento clínico en la fase mantenimiento.

Por consenso de expertos.

19. Evaluación de predictores de respuesta o de falla de las intervenciones terapéuticas durante el manejo agudo

Preguntas

31. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian a falla en el tratamiento farmacológico (o predicen la respuesta) durante el manejo de fase aguda con antidepresivos?

32. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian a falla (o predicen la respuesta) durante el tratamiento psicoterapéutico en la fase aguda?

Recomendaciones

19.1 El clínico debe evaluar en todos los pacientes adultos en quienes inició manejo farmacológico o psicoterapéutico para la depresión la presencia de factores que predicen mala respuesta* para ajustar el seguimiento y modificar la terapia de acuerdo a la evolución (ver recomendación 12).

19.2

* Los factores predictores de mala respuesta son: trastornos de personalidad (asociados a pobre respuesta a TCC), antecedente de intento de suicidio, comorbilidad con ansiedad, dolor físico, IMC elevado, desempleo y depresión crónica.

Recomendación débil a favor de la evaluación de predictores

19.2 El clínico debe verificar la presencia de factores asociados a buena respuesta para el tratamiento de la depresión e informarlos al paciente, como son: respuesta temprana (menor de 2 semanas), alta satisfacción con la vida, estado civil casado.

Recomendación débil a favor de la evaluación de predictores

20. Evaluación de predictores de respuesta o de falla de las intervenciones terapéuticas durante el manejo de continuación-mantenimiento

Preguntas

33. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian a falla en el tratamiento farmacológico (o predicen la respuesta) de continuación/mantenimiento con antidepresivos?

34. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian a falla (o predicen la respuesta) en el tratamiento psicoterapéutico durante la fase de continuación/mantenimiento?

Recomendación

20.1 El clínico debe evaluar en todos los adultos que reciben tratamiento para la depresión la presencia de factores que predicen recurrencia.

Estos son:

- Antecedente de tres o más episodios depresivos previos
- Antecedente de síntomas residuales

- Tiene problemas de salud comórbidos
- El episodio fue grave con o sin psicosis
- Tiene otra comorbilidad psiquiátrica
- Tiene vulnerabilidad a la recaída por estresores psicosociales
- Presencia de ansiedad
- Insomnio persistente

Recomendación fuerte a favor de la evaluación de predictores de recurrencia

21. Estrategias farmacológicas para prevención de recaídas/ recurrencias

Preguntas

35. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión que reciben tratamiento con fármacos antidepresivos o psicoterapia, y han alcanzado la remisión de los síntomas (fase aguda), ¿durante cuánto tiempo está indicado continuar el tratamiento farmacológico o psicoterapéutico para prevenir recaídas?

36. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave después de la recuperación (fase de continuación), ¿durante cuánto tiempo es recomendable seguir a un paciente para reducir la frecuencia de recurrencias?

Recomendaciones

21.1 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión que logran la remisión con antidepresivos este debe mantenerse con la misma dosis de 6-12 meses después de lograr la remisión.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

21.2 Considere el uso continuo de antidepresivos hasta 2 años si el paciente adulto con diagnóstico de depresión presenta uno o más de los siguientes antecedentes:

- Tiene tres o más episodios depresivos previos.
- Tiene síntomas residuales.
- Tiene problemas de salud comórbidos.

- El episodio fue grave, con o sin psicosis.
- Tiene otra comorbilidad psiquiátrica.
- Tiene vulnerabilidad a la recaída por estresores psicosociales.

Recomendación débil a favor de la intervención.

21.3 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión el uso de antidepresivos por más de 2 años debe ser personalizado, de acuerdo con el criterio del médico psiquiatra y las preferencias del paciente, evaluando beneficios-riesgos.

Recomendación débil a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

21.4 En adultos con tratamiento farmacológico para depresión, cuando se suspenda cualquier antidepresivo hágalo gradualmente, en el lapso de un mes, para evitar los síntomas de discontinuación; especialmente, la paroxetina y la venlafaxina. También informe al paciente sobre los posibles síntomas de discontinuación, que incluyen: cambios en el ánimo, inquietud, insomnio, sudoración, náuseas y parestesias.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

21.4.1 Todo paciente adulto con diagnóstico de depresión en tratamiento con antidepresivos a quien se le retire el medicamento debe ser evaluado al primer y al tercer mes para monitorizar la reaparición de síntomas.

Recomendación débil a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

22. Estrategias no farmacológicas para la prevención de recaídas/recurrencias

Pregunta

37. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión después de la remisión de los síntomas, ¿cuál es la estrategia psicoterapéutica o psicosocial en las fases de continuación/mantenimiento, además del tratamiento farmacológico más efectivo, para reducir la frecuencia de recaídas/recurrencias y mejorar la calidad de vida?

Recomendaciones

22.1 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión que no han recibido TCC durante la fase aguda se recomienda ofrecerla en la fase de continuación, para prevenir recaídas.

Recomendación fuerte a favor de la intervención con TCC.

22.2 En adultos con diagnóstico de depresión, la TCC se puede ofrecer de forma concomitante con medicamentos, o de forma secuencial después de retirar el antidepresivo, para prevenir recaídas.

Recomendación fuerte a favor de la intervención con TCC.

22.3 Para pacientes adultos con diagnóstico de depresión con síntomas residuales, con 3 o más episodios previos, o alto riesgo de recurrencia/recaída, la TCC basada en conciencia plena (mindfulness) se recomienda como una opción de tratamiento adicional a la farmacoterapia.

Recomendación débil a favor de la intervención

22.4 La terapia cognitivo-conductual basada en conciencia plena debe realizarse en grupos de 8-15 pacientes, y consiste en sesiones semanales de 2 horas por 8 semanas y 4 sesiones de seguimiento durante los 12 meses que siguen a la finalización del tratamiento.

Recomendación fuerte a favor de la frecuencia y duración de la intervención con TCBCP

23. Tratamiento de la depresión refractaria (o resistente)

Preguntas

38.A En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria, ¿cuál es la efectividad, en términos de remisión de síntomas, de mejor calidad de vida, de recuperación funcional, y de disminución de las conductas suicidas, de: la terapia electroconvulsiva; la estimulación magnética transcraneana; la estimulación del nervio vago, y de otras estrategias farmacológicas como: cambio de antidepresivo, agregar otro antidepresivo, agregar hormona tiroidea, agregar litio, agregar otro modulador del afecto, agregar antipsicótico o clonidina, junto con el tratamiento estándar con antidepresivos o psicoterapia, comparados con el tratamiento estándar solo?

38.B En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria, ¿cuál es la seguridad, en términos de efectos adversos y de abandono del tratamiento, de: la terapia electroconvulsiva; la estimulación magnética transcraneana; la estimulación del nervio vago, y de otras estrategias farmacológicas como: cambio de antidepresivo, agregar otro antidepresivo, agregar hormona tiroidea, agregar litio, agregar

otro modulador del afecto, agregar antipsicótico o clonidina, junto al tratamiento estándar con antidepresivos o psicoterapia, comparados con el tratamiento estándar solo?

Recomendaciones

23.1 Los pacientes adultos con depresión refractaria deben ser atendidos por un especialista en psiquiatría (ver recomendación 5).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

23.2 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria considere:

- Cambiar por un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.
- Si ya recibía un medicamento de esta familia (ISRS) cambie el medicamento por otro antidepresivo de nueva generación que sea de los mejor tolerados.
- Si el paciente no presenta respuesta a los cambios sugeridos anteriormente, considere el cambio a un antidepresivo de una clase farmacológica diferente, que puede no ser tan bien tolerado; por ejemplo, un ATC, la venlafaxina o un IMAO.

Recomendación débil a favor de la intervención

23.2.1 Todo cambio debe guiarse por los efectos secundarios y las posibles interacciones durante el período de cambio. Tenga especial cuidado cuando se cambia:

- De fluoxetina a otro antidepresivo, ya que la fluoxetina tiene una vida media larga (aproximadamente, 1 semana).
- De fluoxetina o paroxetina a un antidepresivo tricíclico, pues ambos inhibidores de la recaptación de serotonina inhiben el metabolismo de los tricíclicos, y, por lo tanto, se debe prescribir una dosis inicial más baja del antidepresivo tricíclico; sobre todo, si va cambiar de fluoxetina, por su larga vida media.
- A un nuevo antidepresivo serotoninérgico o IMAO, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico
- De un IMAO irreversible: es necesario un período de lavado de 2 semanas, y los otros antidepresivos no deben ser prescritos durante el mismo periodo.

Recomendación fuerte a favor de guiarse por efectos adversos e interacciones para el cambio de antidepresivos.

23.3 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria la combinación o potenciación del antidepresivo puede realizarse con:

- Un antipsicótico como risperidona, aripiprazol, olanzapina o quetiapina.
- Litio
- Algún otro antidepresivo.

Recomendación débil a favor de la intervención.

23.3.1 Considere el uso de hormona tiroidea como estrategia de potenciación en pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria si hay hipotiroidismo subclínico

Recomendación débil a favor de la intervención.

23.4 No se recomienda usar de forma rutinaria en pacientes con diagnóstico de depresión refractaria las siguientes estrategias farmacológicas:

- Potenciación de un antidepresivo con una benzodiacepina.
- Potenciación de un antidepresivo con buspirona, carbamazepina, lamotrigina o valproato.
- Potenciación de un antidepresivo con clonidina.

Recomendación débil en contra de la intervención.

23.5 Considere la posibilidad de terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación para el tratamiento agudo de la depresión grave cuando está en peligro la vida y se requiere una respuesta rápida, o cuando otros tratamientos han fracasado.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

23.5.1 Se puede considerar la terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación para los adultos con depresión moderada si la depresión no ha respondido a los múltiples tratamientos farmacológicos ni al tratamiento psicoterapéutico.

Recomendación débil a favor de la intervención.

23.6 No se recomienda el uso de rutina de la estimulación magnética transcraneana y estimulación del nervio vago en pacientes adultos con depresión refractaria.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Puntos de buena práctica clínica

- Considere la combinación de medicamentos para potenciación del antidepresivo si:
 - El paciente está informado y dispuesto a tolerar la suma de efectos adversos.
 - Se han documentado las razones que fundamentan la combinación.

- Cuando se utilizan combinaciones de medicamentos (que sólo debe ser iniciado normalmente por un psiquiatra):
 - Debe seleccionar los medicamentos que se sabe son seguros cuando se usan juntos.
 - Debe tener en cuenta el aumento de efectos secundarios que esto normalmente causa.
 - Documentar las razones de la combinación elegida.
 - Vigilar la aparición de efectos adversos.
 - Realice los exámenes clínicos y de laboratorio indicados para el seguimiento del tratamiento de acuerdo con el medicamento prescrito.

24. Tratamiento de la depresión psicótica

Preguntas

39.A En pacientes adultos con diagnóstico de depresión grave con psicosis, ¿cuál es el esquema más efectivo de tratamiento entre antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos y terapia electroconvulsiva, junto con el tratamiento estándar, comparados entre ellos, para la remisión de los síntomas psicóticos y depresivos?

39.B En pacientes adultos con diagnóstico de depresión grave con psicosis, ¿cuál es el tratamiento más seguro, en términos de efectos adversos y de abandonos de los tratamientos, entre antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos y terapia electroconvulsiva, junto con el tratamiento estándar, comparados entre ellos?

Recomendaciones

24.1 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión con síntomas psicóticos se recomienda la combinación de antipsicótico y antidepressivo considerando perfil de efectos secundarios.

Recomendación fuerte a favor de la intervención con combinación de antipsicótico y antidepressivo

24.2 En pacientes adultos que no tengan contraindicación para el uso de antidepressivos tricíclicos, se recomienda de preferencia usarlos en el manejo de pacientes con depresión psicótica.

Recomendación débil a favor de la intervención con antidepressivos tricíclicos.

24.3 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión no se recomienda el manejo con antipsicótico como monoterapia.

Recomendación fuerte en contra de la intervención con antipsicóticos como monoterapia para depresión.

24.4 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión con síntomas psicóticos se recomienda usar la terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación como tratamiento de primera línea en pacientes que tengan contraindicación para el uso de medicación, o de segunda línea en quienes no hayan respondido al manejo farmacológico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención con terapia electroconvulsiva.

24.5 Los pacientes adultos con depresión psicótica deben ser atendidos por un especialista en psiquiatría (ver recomendación 5).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

25. Tratamiento con terapia ocupacional

Preguntas

40. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿el deterioro funcional, las comorbilidades médicas o la resistencia al tratamiento son indicadores de inicio de tratamiento con terapia ocupacional?

41. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿es el tratamiento con terapia ocupacional más el tratamiento estándar (antidepresivos o psicoterapia), comparado con el tratamiento estándar solo más efectivo, en términos de respuesta, de remisión de los síntomas, de mejor calidad de vida, de recuperación funcional o de disminución del riesgo suicida, o del intento de suicidio o de suicidios?

Recomendaciones

25.1 En todo paciente adulto hospitalizado por depresión grave se recomienda intervención de terapia ocupacional (En pacientes psicóticos se iniciará una vez los síntomas no interfieran con el desarrollo de las actividades).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

25.2 Se recomienda terapia ocupacional en adultos con depresión resistente al tratamiento o con deterioro funcional significativo, según criterio clínico.

Recomendación débil a favor de la intervención.

26. Tratamiento en el hospital de día

Pregunta

42. ¿Cuál es la efectividad de realizar hospitalización diurna comparado con el manejo ambulatorio, en pacientes con diagnóstico de depresión en tratamiento que presentan riesgo de suicidio, síntomas psicóticos, descuido de sí mismos o deterioro funcional importante, en términos de remisión de síntomas, de mejoría de la calidad de vida, de recuperación funcional o de disminución del riesgo suicida, del intento de suicidio y de suicidios?

Recomendación

26.1 No se recomienda la hospitalización diurna para el manejo de adultos con diagnóstico de depresión.

Recomendación débil en contra de la intervención.

Introducción

La guía está orientada al reconocimiento, diagnóstico y atención integral del episodio depresivo y el trastorno depresivo recurrente en niveles de baja, mediana y alta complejidad en Colombia.

Magnitud del problema

En el estudio de carga global de la enfermedad de 2004, la depresión fue la tercera causa de morbilidad en el mundo y la principal causa de discapacidad en los países con altos ingresos. Se espera que para el 2020 ocupe el segundo lugar de morbilidad mundial y que un número importante de personas alcance la edad de mayor vulnerabilidad para trastornos mentales, por el aumento en la expectativa de vida relacionado con la reducción en las tasas de mortalidad infantil y el control de las enfermedades infecciosas. En los países en desarrollo se esperan incrementos sustanciales en la carga atribuible a enfermedades mentales por la presencia de factores de riesgo, como pobreza, hacinamiento, disrupción de la estructura familiar y pérdida del soporte social, producto de condiciones macroeconómicas adversas, el incremento en la urbanización y la población expuesta al conflicto armado (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el comunicado de prensa del 7 de octubre de 2010, calcula que más del 75% de personas con trastornos neurológicos y mentales que viven en países en vía de desarrollo no recibe ningún tipo de tratamiento, por lo cual considera fundamental capacitar el sistema de atención primaria en salud para diagnosticar estos trastornos.

Características del trastorno

La depresión es una enfermedad caracterizada fundamentalmente por alteración en el estado del ánimo, disminución del interés en actividades usualmente placenteras y niveles bajos de energía. Afecta todas las áreas de funcionamiento del individuo, la forma como se relaciona con otros y como percibe el mundo. Este trastorno cursa con alteraciones cognitivas, como cambios en el curso, estructura y contenido del pensamiento (ideas de desesperanza, fracaso, culpa exagerada, muerte o suicidio), lentitud en las asociaciones, disminución de la capacidad de atención y concentración, inhibición de la actividad motora y manifestaciones somáticas, como insomnio, cansancio o dolores musculares, pérdida o aumento del apetito y síntomas gastrointestinales. Otros elementos frecuentes en los cuadros depresivos son la ansiedad y la irritabilidad.

Diagnóstico

Para su diagnóstico se han definido un conjunto de criterios clínicos que incluyen grupos de signos y síntomas específicos, que forman parte de los sistemas de clasificación de enfermedades mentales vigentes, como la clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud en su décima versión (CIE-10) (anexo 8 de la sección I de la guía) y el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría, denominada DSM (por sus siglas en inglés *Diagnostic Statistical Manual*), en su versión actual IV-TR. Ambos sistemas de clasificación incluyen especificadores de severidad, características clínicas y de curso.

La duración mínima de los síntomas para hacer el diagnóstico de un episodio es de dos semanas. La clasificación internacional de enfermedades (CIE) divide los episodios depresivos, de acuerdo con el número de síntomas, en leve, moderado y grave (**Tabla 1**); esta división tiene impacto en las decisiones terapéuticas y el pronóstico.

La clasificación en “subtipos” se ha hecho teniendo en cuenta el perfil de los síntomas, la severidad y la cronicidad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la comorbilidad. El diagnóstico diferencial se establece de acuerdo con la edad de inicio, la etiología presuntiva, especialmente en el contexto de ciertas enfermedades médicas.

Tabla 1. Clasificación del episodio depresivo por severidad

| Signos/síntomas | Criterios CIE 10 | | |
|--|--------------------------|--|---------------------------------------|
| | Leve | Moderado | Grave |
| Ánimo/energía, ánimo triste, disminución del interés en actividades placenteras y de la capacidad de disfrute. Disminución de energía/fatiga. | ≥ 2 | ≥ 2 | Todos |
| Conducta del sueño (insomnio o hipersomnía), apetito/peso (aumento o disminución), actividad psicomotora (retardo/agitación), cognición, disminución de la concentración y atención, ideas de culpa/falta de valor. Ideas de muerte/autolesión/suicidio. | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 4 |
| Número total de síntomas. | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 7 |
| Criterios adicionales. | No hay síntomas intensos | Algunos síntomas de intensidad marcada | Algunos síntomas de intensidad severa |

Fuente: Traducido y adaptado de Malhi et al, 2009 (2)

Curso de la enfermedad

La edad de inicio de la depresión es habitualmente en la cuarta década de la vida; sin embargo, puede presentarse desde la infancia hasta en la vejez. Las personas que presentan inicios más tempranos tienen un mayor riesgo de presentar más episodios recurrentes y de mayor gravedad (3).

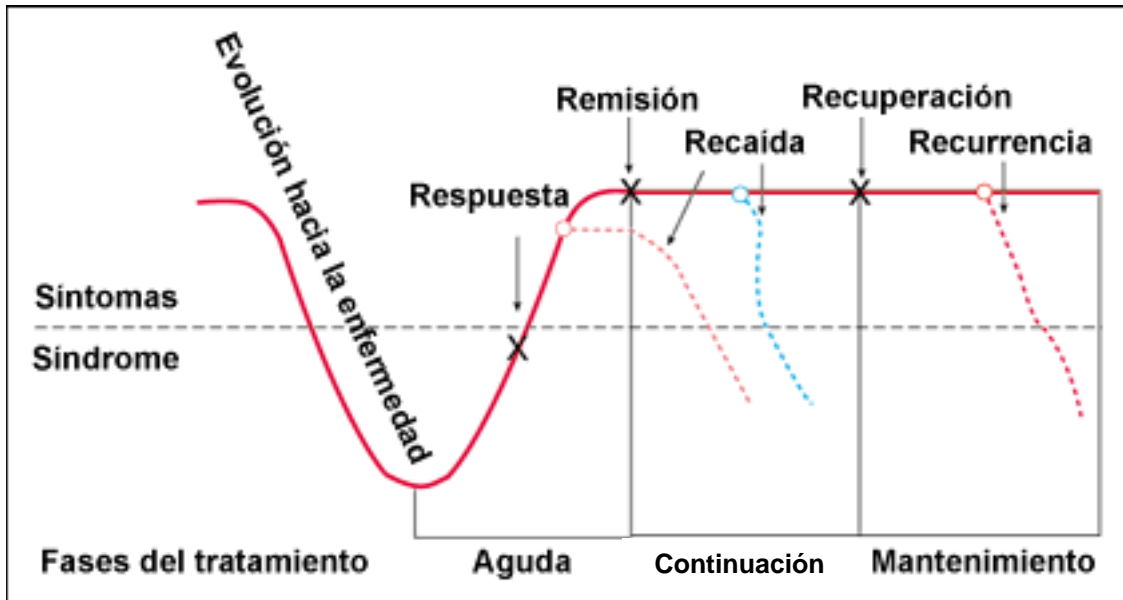
Este trastorno tiene un curso recurrente en el 30% al 50% de los pacientes en los diez primeros años y toma un curso crónico en el 30% de los casos (4,5). La presencia de uno o más episodios depresivos, sin la presencia de episodios hipomaniacos, mixtos o maniacos, definen el *episodio depresivo* o *trastorno depresivo recurrente* cuando reincide.

Una proporción de los episodios tienen recuperación espontánea, en particular los casos leves. En un estudio observacional en el que siguieron a 366 pacientes que recibieron el diagnóstico de depresión mayor durante 15 años, el 13,1% no se recuperó en ningún momento durante el seguimiento; del 86,9% (318 pacientes) que se recuperó, 130 sujetos (40,9%) experimentaron una recurrencia, la mediana del tiempo de esta recurrencia fue de 23 semanas sin tratamiento, con una mayor probabilidad de hacerlo en los tres primeros meses (0,52) (6).

En otro reporte de una cohorte de 273 sujetos adultos con diagnóstico de depresión seguidos durante 24 meses registraron que la mediana de la duración de un episodio depresivo era menor para los episodios leves (3,0 meses IC 95% [2,5, 3,5]) que para los episodios más graves (7,5 meses IC 95% [5,1, 10]) (7). Por otro lado, en un modelo en el que estimaron la incidencia y duración de la depresión en Canadá, encontraron que la probabilidad de recuperarse de un episodio depresivo disminuye en un 5% cada semana que transcurre con síntomas (8).

En cuanto al curso de un episodio depresivo, el modelo adoptado por consenso en la comunidad es el propuesto por Kupffer en 1991 (9), el cual ha sido el soporte racional para el tratamiento farmacológico de la depresión. En la figura 1 se presenta el esquema de los estadios de la enfermedad y su correlación con las fases del tratamiento.

Figura 1. Curso del episodio depresivo



Fuente: Traducido y adaptado de Kupfer, 1991 (9)

Estadios de la enfermedad

- Respuesta: disminución significativa de los síntomas y signos clínicos (en los estudios, una disminución del 50% en el puntaje de escalas como HAM-D/ MADRS).
- Remisión: estado sin síntomas ni signos o con mínima intensidad sin recuperación funcional total.
- Recuperación: estado asintomático o con signos y síntomas mínimos, pero con recuperación funcional total.
- Recaída: los síntomas emergen nuevamente, empeoran antes de que se haya logrado la recuperación.
- Recurrencia: reactivación de los síntomas después de un periodo de recuperación.

Fases del tratamiento

- Aguda: fase inicial, los síntomas y signos están activos. La meta del tratamiento es la respuesta.
- Continuación: después de la remisión se busca lograr una mejoría funcional.
- Mantenimiento: el tratamiento continúa hasta que los signos y síntomas hayan remitido por completo y se haya logrado la recuperación funcional. Según este esquema, la continuación del tratamiento previene las recaídas y el mantenimiento, las recurrencias.

Factores pronósticos

El trastorno depresivo es una de las enfermedades mentales más comunes en la atención primaria y centros psiquiátricos, las incidencias varían entre 6% y 20% (10). En general, se considera que es un trastorno crónico (11), teniendo en cuenta que los estudios indican que hasta un 60% de los pacientes que sufren un episodio tendrán al menos una recurrencia a lo largo de su vida (12), lo cual se relaciona con un mayor riesgo de suicidio consumado (13). Los hallazgos sugieren que la recurrencia está asociada con factores clínicos, como la gravedad del episodio inicial, la aparición temprana, una recuperación incompleta o la presencia de psicopatología comórbida (14). La recurrencia en depresión se ha asociado con una mayor severidad de síntomas, pero no se ha encontrado relación con factores sociodemográficos; se considera que el tratamiento oportuno mejora el pronóstico a largo plazo (15).

Adicionalmente, la depresión puede afectar negativamente el curso y pronóstico de condiciones crónicas, como artritis, asma, cáncer, diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares (16), y aumentar los niveles de ausentismo laboral, discapacidad a corto plazo y disminución de la productividad (17).

Depresión y suicidio

El riesgo y la complicación más temida de la depresión es la muerte por suicidio. Según datos de la OMS, la muerte por suicidio se encuentra entre las diez primeras causas de muerte en el mundo en personas de todas las edades. En Colombia se ha calculado para el suicidio una tasa de 2 a 4 por cada 100.000 habitantes en ambos sexos; los hombres mayores de 60 años y las mujeres entre 15 y 24 años son los más vulnerables (18).

La depresión se asocia con una importante morbilidad y aumenta el riesgo de muerte por suicidio (19). En el análisis secundario de la primera encuesta nacional de salud mental, Gómez y colaboradores encontraron que la prevalencia de los intentos de suicidio entre las personas que tenían depresión estaba entre el 10% y el 32%, según la severidad de los síntomas, y que la depresión, cualquiera que fuera su gravedad, se asoció de forma significativa con el intento de suicidio: depresión grave OR = 11,8 IC 95% (5,1-27,3); moderada OR = 5,3 IC 95% (3,1-9,0), y leve OR = 3,6 IC 95% (2,4-5,8) (20).

García-Valencia y colaboradores estudiaron sujetos que ingresaron por intento de suicidio a los servicios de urgencias de diferentes centros asistenciales de Medellín (Colombia), los clasificaron según sus características clínicas y aplicando el instrumento de autoreporte “inventario de razones para vivir”. El 60,5% de los participantes se consideraron de alto riesgo de suicidio, y los factores asociados fueron: trastorno depresivo mayor (OR = 5,78, IC 95%: 3,01-11,2), método violento (OR = 5,21, IC 95%:

1,89-14,37), intoxicación por sustancias psicoactivas durante el intento (OR = 2,46, IC 95%:1,07-5,64) y puntuación en el “inventario de razones para vivir” (OR = 0,47, IC 95%: 0,34-0,66) (21).

Tratamiento

Para hablar del tratamiento de la depresión es necesario tener en cuenta las tres distintas fases que comprende el tratamiento (9). La fase aguda empieza cuando el paciente presenta un episodio, y la meta del tratamiento es lograr una respuesta a los medicamentos o la psicoterapia. La fase de continuación es la fase intermedia. Este periodo se da cuando se observa una respuesta a la intervención, es decir, cuando los síntomas disminuyen; la meta es prevenir las recaídas. Finalmente, la fase de mantenimiento busca prevenir la recurrencia. Se define *recaída* como el regreso a los síntomas, que implica cumplir todos los criterios diagnósticos y que ocurre antes del fin natural del episodio depresivo. Algunos estudios han evaluado la relación entre recaída y recurrencia, y muestran que aproximadamente el 22% de los individuos que no reciben tratamiento en el primer episodio sufren recaídas.

Situación en Colombia

En Colombia se calcula que el 15% de la población colombiana ha tenido un trastorno del ánimo a lo largo de la vida (12,1%, depresión mayor; 1,8%, trastorno depresivo menor, y 0,7%, distimia), el 6,9% en los últimos 12 meses y 2,1% en el último mes (22,23).

En un estudio previo sobre la prevalencia del síndrome depresivo y sus factores asociados, se reportó que de las 1.116 personas estudiadas, 10,0% (IC 95%: 9,2 a 10,7) había presentado algún episodio depresivo en los 12 meses previos a la encuesta y 8,5% (IC95%: 7,8, 9,2), durante el último mes. Hubo una mayor proporción de mujeres con depresión en ambos periodos. Este estudio también reveló que más del 50% de los episodios fueron moderados, tanto en hombres como en mujeres, y las mayores prevalencias se encontraron en las personas mayores de 45 años. Los factores asociados con la presencia de depresión en el último mes fueron ser mujer, considerar el estado de salud propio como regular o malo, sufrir de dolores o molestias, tener dificultades en las relaciones interpersonales, consumir sustancias psicoactivas, medicamentos estimulantes o calmantes, o estar desempleado o con discapacidad (24).

La depresión recurrente y el episodio depresivo son entidades de alta prevalencia en la población colombiana y de severidad grave, pero tratable. La falta de tratamiento implica un importante grado de discapacidad e incluso la muerte. A pesar de que en ocasiones los costos del tratamiento son altos, son

mayores los generados por las pérdidas en la capacidad productiva, el menor rendimiento laboral y los años de vida perdidos por la mortalidad prematura debida al suicidio.

En lo referente a la atención de la depresión en Colombia, según la última Encuesta Nacional de Salud Mental, solo 14,2% de las personas con trastornos del estado de ánimo han usado los servicios de salud (los cuales no solo incluyen psiquiatría, sino también medicina general, especializada, servicios sociales y medicina alternativa) en los últimos 12 meses, lo cual sugiere que las tasas de tratamiento para los trastornos depresivos no son óptimas. Ante la magnitud de la carga de enfermedad ocasionada por los trastornos depresivos, la falta de un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado genera un impacto importante en la economía del país.

Costos de la depresión en Colombia

Las consecuencias en salud de los trastornos depresivos tienen un impacto económico que va más allá del individuo, y afectan tanto a su familia como a la sociedad. Aunque el costo es evidente en gastos de tratamiento, puede ser aún mayor en términos de pérdidas en la capacidad productiva, menor rendimiento laboral y en años de vida perdidos por mortalidad prematura debida al suicidio

En un reporte publicado en el 2010 sobre los costos de la hospitalización por depresión en Colombia, Pinto y colaboradores describieron que el costo total promedio de la hospitalización por depresión se encontró en 1.680.000 pesos. La estancia representa el 74,1% del costo de la hospitalización. El costo promedio por día es de 150.000 pesos. Bajo las restringidas condiciones de acceso a los servicios de salud mental, el costo total directo de hospitalización por depresión grave o moderada está alrededor de 54.000 millones, en las seis ciudades, y en el país, en 162.000 millones de pesos. Bajo condiciones de acceso observadas en el ámbito internacional, el costo total es de 134.000 millones de pesos en las seis ciudades y de 399.000 millones en el país (25).

Políticas de salud en Colombia

El Plan Nacional de Salud Pública 2007-2010 (Decreto 3039 de 2007), en las líneas de política números 2 y 3, que hacen referencia a la prevención de los riesgos , recuperación y superación de los daños en la salud, promueve la formulación de estrategias operativas orientadas a garantizar, entre otros aspectos, la detección temprana y atención integral de los eventos de interés; esta norma definió la salud mental como una de las seis prioridades en salud en el país, y la Ley 1438 (del 19 de enero de 2011) reformó el Sistema General de Seguridad Social en Salud, al decretar, por medio del artículo 65 de atención integral en salud mental, que:

Las acciones de salud deben incluir la garantía del ejercicio pleno del derecho a la salud mental de los colombianos y colombianas, mediante atención integral en salud mental para garantizar la satisfacción de las necesidades de salud y su atención como parte del plan de beneficios y la implementación, seguimiento y evaluación de la política nacional de salud mental.

Teniendo en cuenta que el Estado busca dar respuesta a las necesidades en salud mental de la población, es fundamental contar con una *guía de atención integral* sobre la detección temprana y diagnóstico de la patología psiquiátrica más frecuente, y en este caso puntual, definir los lineamientos en el abordaje y tratamiento de la depresión en el adulto. Su propósito es ofrecer pautas de detección, diagnóstico y manejo de alta calidad, basados en el análisis crítico de la mejor evidencia científica disponible, e información de costo-efectividad aplicable a la población colombiana, con el fin de optimizar los procesos de atención y posibles desenlaces de la enfermedad. Esto incluye la detección temprana (identificación, manejo inicial, evaluación de riesgos y referencia adecuada), manejo farmacológico y psicoterapéutico para control del episodio y trastorno depresivo mayor (prevención secundaria), y prevención de recaídas o un curso crónico (prevención terciaria).

Objetivos

Se espera que la implementación de las recomendaciones contenidas en esta guía sea útil para capacitar al personal de atención en la detección, abordaje y seguimiento de los adultos que cumplen criterios diagnósticos de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.

Objetivos generales de la guía

1. Brindar parámetros de atención en salud basados en la mejor y más actualizada evidencia disponible, para lograr los estándares mínimos de calidad en el abordaje de adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.
2. Disminuir la variabilidad en el diagnóstico y tratamiento de adultos con diagnóstico de episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente.
3. Guiar el curso de acción del equipo de salud en el abordaje de adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.
4. Prevenir las recaídas y recurrencias adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente
5. Brindar información pertinente y actualizada al profesional de la salud que le permita administrarle al paciente el mejor tratamiento disponible para manejar los síntomas del episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente.
6. Ayudar a los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente a tomar decisiones basadas en información adecuada y pertinente.

Alcance

Población blanco (u objetivo):

1. Para la tamización y detección temprana del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente del adulto es la población colombiana adulta de ambos géneros que solicitan servicios de salud.
2. Para la evaluación de riesgo suicida y tratamiento de la depresión es la población colombiana adulta de ambos géneros con diagnóstico de episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en su clasificación de severidad: leve, moderado y grave según la clasificación de la CIE-10, que consultan al servicio de urgencias, consulta externa o requieren hospitalización por psiquiatría en instituciones de baja o alta complejidad.

Población excluida:

1. Pacientes con trastornos afectivos orgánicos
2. Pacientes hospitalizados por otra especialidad diferente a psiquiatría.
3. Pacientes con comorbilidades psiquiátricas como trastornos por uso de sustancias psicoactivas, esquizofrenia, trastornos de ansiedad y trastornos de alimentación.
4. Pacientes con distimia, depresión doble, depresión atípica, depresión posparto, depresión estacional, depresión bipolar, depresión en niños y adolescentes.
5. La guía no contemplará otras formas de depresión como la depresión estacional, la depresión bipolar, ni la distimia. Tampoco la depresión secundaria a otros trastornos somáticos como dependencia de sustancias o eventos cerebro-vasculares o asociada a otras comorbilidades psiquiátricas. Estos tipos de depresión requieren guías específicas.

Usuarios diana: Profesionales de la salud que trabajan en las áreas de medicina general y especializada, enfermería, psicología y trabajo social o que están en formación.

Desenlaces

Los desenlaces clínicos de los aspectos a tratar en la guía considerados para la elaboración de las recomendaciones fueron: los diagnósticos correctos realizados, la respuesta al tratamiento, la remisión de síntomas, la recuperación funcional, los efectos adversos, las conductas suicidas, la calidad de vida, las recaídas o recurrencias, la duración de la hospitalización, las tasas de tratamientos, el abandono del tratamiento y el control de síntomas concomitantes.

Los desenlaces esperados de la implementación de la guía son: mejorar el proceso diagnóstico, el uso adecuado de la medicación, la disminución en las tasas de complicaciones del episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente no tratados o mal manejados, la optimización de los recursos del sistema de salud, el uso de tratamientos costo-efectivos.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO Press; 2008.
2. Malhi GS, Adams D, Porter R, et al. Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2009;439:8-26.
3. Mori N, Caballero J. Historia natural de la depresión. *Rev Perú Epidemiol.* 2010;14:86-90.
4. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. A prospective 12 year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1988;55:694-700
5. Colman I, Naicker K, Zeng Y, et al. Predictors of long-term prognosis of depression. *CMAJ.* 2011;183:1969-76.
6. Posternak MA, Solomon DA, León AC, et al. The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy. *J Nerv Mental Dis.* 2006;194:324-8.
7. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, et al. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry.* 2002;181:208-13.
8. Patten S, Lee R. Refining estimates depression incidence and episode duration in Canada using a Montecarlo Markov Model. *Med Decis Making.* 2004;24:351-8.
9. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1991;52(suppl 5):28-34.
10. Serrano-Blanco A, Palao DJ, Luciano JV, et al. Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010;45:201-10.
11. Roca M, Gili M, García-García M, et al. Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. *J Affect Dis.* 2009;119:52-8.
12. Yiend J, Paykel E, Merritt R, et al. Long term outcome of primary care depression. *J Affect Dis.* 2009;118:79-86.
13. Waern M, Runeson BS, Allebeck P, et al. Mental disorder in elderly suicides: a case-control study. *Am J Psychiatry.* 2002 Mar;159(3):450-5.
14. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clinic Psychol Rev.* 2007;27:959-85.
15. Colman I, Zeng Y, Ataullahjan A, et al. The association between antidepressant use and depression eight years later: a national cohort study. *J Psychiatr Res.* 2011;45:1012-8.
16. Chapman DP, Perry GS, Strine TW. The vital link between chronic disease and depressive disorders. *Prev Chronic Dis.* 2005;2:A14.
17. Goetzl RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, et al. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med.* 2003;45:5-14.

18. Gómez-Restrepo C, Rodríguez Malagón N, de Romero LC, et al. Suicidio y lesiones auto infligidas. Colombia, 1973-1996. *Rev Col Psiquiatría*. 2002;31:91-104.
19. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004;184:386-92.
20. Gómez-Restrepo C, Rodríguez N, Bohórquez A, et al. Factores asociados al intento de suicidio en la población colombiana. *Rev Col Psiquiatría*. 2002;31:271-86.
21. García-Valencia J, Palacio-Acosta C, Arias S, et al. Características asociadas al riesgo de suicidio valorado clínicamente en personas con intento reciente. *Rev Col Psiquiatría*. 2007;36:610-27.
22. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social (MPS). Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia, 2003. Bogotá: MPS; 2003.
23. Posada Villa J, Aguilar S, Magaña C, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del estudio nacional de salud mental: Colombia 2003. *Rev Col Psiquiatría*. 2004;33:241-62.
24. Gómez-Restrepo C, Bohórquez A, Pinto Masis D, et al. Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población colombiana. *Rev Panam Salud Pública*. 2004;16:378-86.
25. Pinto Masís D, Gómez-Restrepo C, Uribe Restrepo M, et al. La carga económica de la depresión en Colombia: Costos directos del manejo intrahospitalario. *Rev Col Psiquiatría*. 2010;39:465-80.

Metodología

1. Marco conceptual

Las guías para la práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia han sido definidas como: “recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones respecto al cuidado de salud más apropiado, en circunstancias clínicas específicas” (1). Representan la síntesis de grandes volúmenes de conocimiento en un formato apto para ser usado por quienes participan en la toma de decisiones sobre la salud. Esto incluye a médicos y a otros profesionales de la salud que prestan directamente el servicio, administradores, hacedores de políticas, actores de sistemas de aseguramiento, pacientes y sus familias. Cuando las GPC se desarrollan siguiendo métodos rigurosos son consideradas como una forma de investigación original integradora (2;3).

Las GPC están dirigidas a problemas específicos del sector salud y pueden referirse a diagnósticos clínicos, síndromes o condiciones clínicas generales. La hipótesis subyacente a las GPC es considerar que una actuación adecuada en el momento oportuno de cada fase de la historia natural de la enfermedad supone evitar el inicio de muchas patologías, produce una mejora en su pronóstico y en su calidad de vida, reduce las complicaciones y disminuye los costos asociados con las fases más avanzadas. Las GPC proponen todas las actividades que hay que realizar por parte del personal de salud en todos los niveles de atención, a lo largo de la historia natural de la enfermedad, precisando la relación entre los profesionales y definiendo el sistema de evaluación (4). Las GPC basadas en evidencia, desarrolladas rigurosamente y con independencia editorial, son potentes herramientas de mejoramiento de la calidad de los servicios de salud.

La elaboración de GPC exige la conformación de grupos expertos, asesores metodológicos y otros actores involucrados o afectados por los procesos asistenciales. Se requiere una participación amplia de numerosos actores del proceso en momentos definidos de este. Adicionalmente, se debe contar con revisores externos al proceso y árbitros locales e internacionales que den fe de su calidad y pertinencia.

2. Aspectos generales

De acuerdo con los términos de referencia de la convocatoria, la entidad contratante se comprometió a entregar cinco productos: a. documento que describa la guía de práctica clínica, en versión larga y corta dirigido a profesionales de la salud (usuarios); b. documento que describa la guía de práctica clínica dirigido a pacientes (población blanco); c. documento que reporte la conducción y resultados de las

evaluaciones económicas realizadas; d. documento que describa las estrategias de difusión propuestas y los indicadores propuestos para el seguimiento; y e. documento con retroalimentación sobre la guía metodológica y análisis crítico de la metodología propuesta, con sugerencias para mejoramiento y documentación del proceso de socialización y legitimación de la guía.

En la siguiente descripción de la metodología se describen los procesos y estrategias relacionados con el producto A.

2.1. Diseño

Se trata de una investigación integradora realizada para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia. Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado en salud específico dentro de los tópicos clínicos abordados por la guía. Las preguntas se plantean a propósito de cada punto en el proceso de atención en salud en el que el usuario de la guía y su paciente tienen que tomar decisiones respecto a intervenciones específicas. Para la respuesta a cada pregunta se lleva a cabo una revisión sistemática de la literatura científica (búsqueda, selección, recuperación, extracción de información, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia). Según las especificidades de cada pregunta, puede ser necesario llevar a cabo también estimaciones de utilidad esperada (análisis de decisiones).

Para la descripción de la metodología se utiliza la estructura propuesta en la guía metodológica (5), que contempla dos fases: preparatoria y desarrollo de recomendaciones, con etapas sucesivas en cada fase. Adicionalmente, se describe el proceso de cierre, con la validación, evaluación por pares y socialización. Luego, se describen en detalle los aspectos metodológicos de la generación de recomendaciones. Los aspectos relacionados con evaluación económica se abordan en el documento que informa el proceso, y los resultados de las evaluaciones económicas llevadas a cabo en puntos seleccionados dentro de los tópicos abordados por cada guía, en la segunda sección del presente documento.

2.2. Fase preparatoria

2.2.1 Estructura funcional del grupo desarrollador

Para la realización del proyecto se utiliza la estructura funcional expuesta a continuación:

2.2.1.1 Coordinación general del proyecto

Desarrollada por tres codirectores designados por las universidades que establecieron la Alianza Universitaria. Coordinan el ensamblaje de los grupos y equipos que dan apoyo al desarrollo de cada una de las guías abordadas por la Alianza Universitaria.

2.2.1.2 Unidades de apoyo

Se configuran tres unidades de apoyo que dependen de los coordinadores de la Alianza Universitaria. Cada unidad está conformada por el agregado del recurso humano disponible en cada una de las universidades participantes. El recurso humano de cada universidad se utiliza primariamente para el desarrollo de las guías que cada una coordina y lidera, pero los miembros de las otras universidades pueden prestar apoyos específicos, sirven como pares y proveen control de calidad cruzado. Las unidades prestan apoyo y proveen personal de su área para integrar o asesorar cada grupo desarrollador de guías.

Adicionalmente, la Alianza Universitaria cuenta con apoyos internacionales, como el National Institute for Clinical Excellence (NICE) de Gran Bretaña, que ofrecen soporte para tareas específicas, incluyendo capacitación en modelado y evaluación económica. Las unidades de apoyo son:

- Apoyo metodológico: está integrado por todos los epidemiólogos clínicos, epidemiólogos generales, salubristas, expertos en informática, asesores bioestadísticos y asistentes de investigación. Estandariza aspectos metodológicos y hace control de calidad de productos. Provee foro de discusión de aspectos metodológicos para los expertos metodológicos asignados a cada fuerza de tarea y canaliza asesorías externas. Brinda apoyo para búsquedas sistemáticas, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia.
- Apoyo en evaluación económica: está integrado por todos los economistas clínicos, economistas de la salud, expertos en informática, expertos en análisis de decisiones y modelado, asesores bioestadísticos, asistentes de investigación en economía, disponibles en la Alianza Universitaria. Estandariza aspectos metodológicos de análisis económico, incluyendo priorización de preguntas económicas en cada fuerza de tarea, y hace control de calidad de productos. Brinda apoyo a las fuerzas de tarea asignando expertos en evaluación económica. Brinda apoyo para el desarrollo de todos los aspectos de una evaluación económica. Provee foro de discusión sobre evaluaciones económicas y canaliza asesoría de expertos internacionales.
- Apoyo administrativo: está integrado por los gerentes de proyecto en cada universidad, asistentes y acceso a instancias administrativas necesarias. Brinda apoyo administrativo específico a las otras unidades de apoyo y a las fuerzas de tarea. Tiene aspectos generales en

los que asesora y administra recursos de la Alianza Universitaria, y aspectos específicos para cada universidad participante.

2.2.1.3 Fuerzas de tarea

Son los grupos desarrolladores de las guías. Se ensambla una fuerza de tarea para cada guía. Una fuerza de tarea está conformada por dos equipos:

- Equipo técnico: un experto de contenido (que coordina la fuerza de tarea y puede ser simultáneamente experto de contenido y metodológico —deseable—), un experto metodológico (epidemiólogo clínico o disciplina afín, miembro del grupo de apoyo metodológico) y al menos un asistente de investigación (en principio, estudiante de maestría en epidemiología clínica). Son personal académico de planta de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, y dependiendo de la guía, de alguna de las universidades aliadas (Universidad Nacional de Colombia y Universidad de Antioquia). Recibe soporte del grupo de apoyo económico, por medio de un experto asignado a tiempo parcial. Puede recibir más apoyo de los grupos metodológico y económico para tareas específicas, de acuerdo con los coordinadores de cada grupo.
- Equipo de trabajo: constituido por representantes de los actores involucrados, convocados por el líder de cada fuerza de tarea, con el aval de la Alianza Universitaria, y con el apoyo y aval del Ministerio de Salud.

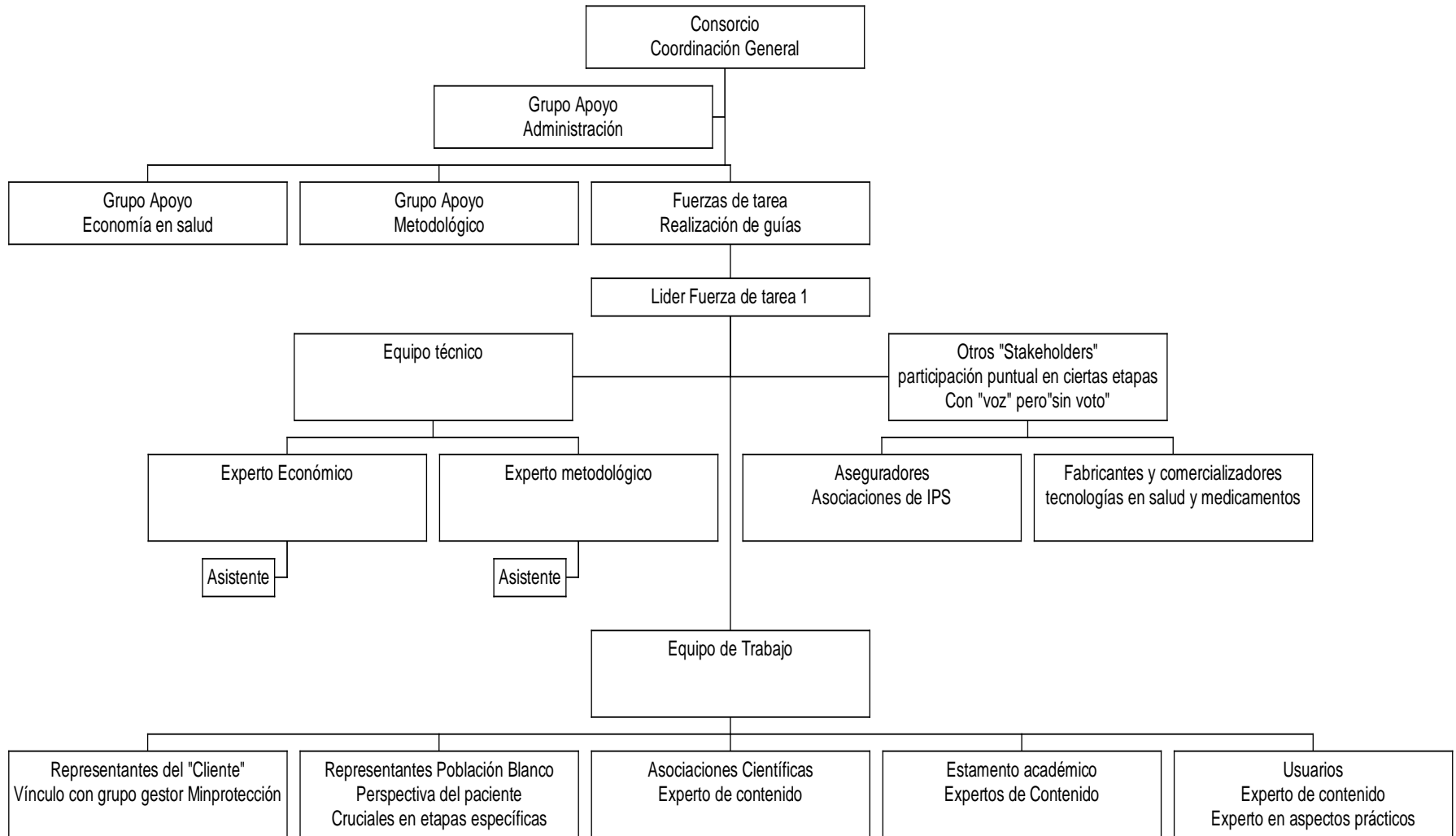
Los actores involucrados pertenecen a las categorías que se definen a continuación:

- “Clientes” (gestores): son organizaciones involucradas en la toma de decisiones o regulación destinada a la provisión de servicios de salud (ya sea a escala individual o colectiva) en diferentes ámbitos: generadores de políticas (Ministerio de la Protección Social), autoridades de salud departamental o municipal. Lo que caracteriza a un “cliente” es que tiene la habilidad de modelar y/o regular el proceso de toma de decisiones de interés para un área de salud específico. Para el caso de este proyecto, el principal cliente es la entidad gestora; es decir, el Ministerio de Salud de la República de Colombia. Los representantes del Ministerio son puntos de contacto con la entidad gestora, pero no participan activamente en la formulación de recomendaciones.
- Usuarios: son quienes van a llevar a cabo las recomendaciones, lo que a un ámbito operativo implica usar las recomendaciones específicas como ayuda para tomar decisiones. Se escogen clínicos de las áreas de medicina general a los que se tenga acceso por medio de las entidades de salud asociadas con las universidades de la Alianza Universitaria. Los usuarios funcionan

como expertos sobre los aspectos prácticos de la intervención, y a través suyo se puede tener acceso a la opinión de otros usuarios no involucrados en el desarrollo de la guía.

- Población blanco: son representados por pacientes con la condición de interés, en este caso pacientes con episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente, que estén recibiendo o hayan recibido atención, para esto se citó.
- Estamento académico: profesionales expertos de contenido y/o metodológicos, con actividad académica (profesores universitarios, investigadores). Esta categoría incluye a los expertos que conforman el *equipo técnico*, pero no se limita a ellos, se convoca a otros miembros de estamentos académicos que representen otras disciplinas involucradas, y a los miembros de las asociaciones profesionales relevantes, que en este caso corresponde a la Asociación Colombiana de Psiquiatría.
- Otros actores: voceros de los aseguradores (EPS) y de proveedores de tecnología médica e insumos. En la estrategia que se planteó, no se les incorporaba a la fuerza de tarea (conflictos de interés, preservación de la independencia de los desarrolladores), pero sí se recogía su contribución en diferentes fases, como la formulación de las preguntas y la validación externa. Su participación en estas instancias es de la modalidad “con voz, pero sin voto”.
- Grupo de soporte: la unidad académica responsable del desarrollo del proyecto de *Guías de atención integral del recién nacido* en la Pontificia Universidad Javeriana es el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística (DECB), de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. El DECB cuenta con el recurso humano, técnico y físico necesario para servir como fuente de recursos específicos para las actividades del proyecto, y se constituye así en el grupo primario de apoyo general. Los integrantes de los grupos de apoyo proveen soporte puntual para el desarrollo de tareas específicas. Ejemplos de dichas tareas son los procesos de capacitación en fundamentos de medicina basada en evidencia para los integrantes de las fuerzas de tarea, o la realización de búsquedas sistemáticas de la evidencia para preguntas específicas.

Figura 2. Organigrama



2.2.2 Declaración de conflictos de interés

Para la declaración de potenciales conflictos de interés, y la decisión sobre si tales potenciales conflictos inhiben de forma parcial o total a un miembro de la fuerza de tarea para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación, se intentó utilizar el proceso descrito en la *Guía metodológica* (5). El sistema no funcionó, las declaraciones fueron incompletas y genéricas. Candidatos por participar, con obvios conflictos de interés, aparecían en las declaraciones como libres de conflicto. El proceso se rediseñó y aplicó, luego de una prueba piloto y de común acuerdo con los representantes de las entidades gestoras (Ministerio de salud y Colciencias). Las modificaciones al proceso de declaración de conflictos de interés se reportaran en otro documento.

2.2.3 Desarrollo de actividades en la fase preparatoria

2.2.3.1 Conformar los grupos de desarrolladores (fuerzas de tarea) a partir de los recursos de los grupos de apoyo de la Alianza Universitaria

Los núcleos de las fuerzas de tarea se conformaron de acuerdo con la descripción previa. La fase de capacitación de las fuerzas de tarea se centró en dos aspectos fundamentales:

- Estandarización: para asegurar que todos los miembros de la fuerza de tarea manejen un lenguaje común, tanto en conceptos básicos de medicina basada en la evidencia como en elaboración y uso de guías de práctica clínica. La fase de estandarización fue llevada a cabo por miembros del grupo de soporte metodológico, y por parte de invitados internacionales (National Institute of Clinical Excellence del Reino Unido [NICE], Universidad de McMaster [Canadá], New Zealand Guidelines Development Group, the Cochrane Collaboration), mediante la realización de cinco talleres:
 1. Lenguaje y conceptos básicos de medicina basada en la evidencia (Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística [DECB], de la Pontificia Universidad Javeriana), curso virtual en la plataforma Blackboard de la Pontificia Universidad Javeriana.
 2. Introducción a la elaboración y uso de guías de práctica clínica basadas en la evidencia, incluida adaptación (DECB y New Zealand Guidelines Development Group).
 3. Técnicas de evaluación de niveles de evidencia y graduación de recomendaciones (GRADE). (McMaster, Grupo GRADE y DECB).
 4. Técnicas de síntesis de evidencia (metaanálisis [Cochrane]) y de análisis de decisiones (NICE).
 5. Estrategias de implementación de recomendaciones (NICE).

- Capacitación en evaluación económica: adicionalmente y con la participación de grupos de soporte internacional (NICE), se llevó a cabo un taller avanzado sobre evaluación económica de intervenciones (que incluye modelos y análisis de sensibilidad probabilístico).

2.3 Fase de desarrollo de la GAI

En la fase de desarrollo se llevaron a cabo tres pasos, expuestos a continuación.

2.3.1 Fase de conceptualización

Participó la totalidad de la fuerza de tarea (equipo técnico y de trabajo). Involucraba dos actividades: a. generar el modelo de historia natural-curso clínico e identificación de puntos de toma de decisiones; b. planteamiento de las preguntas clave de la guía e identificación de desenlaces. Esta fase fue desarrollada durante la preparación de las propuestas para la convocatoria y formó parte del cuerpo de contenidos que fueron aprobados antes de la iniciación del desarrollo de las guías. Se hizo un ejercicio de validación después del ensamblaje de las fuerzas de tarea, a través de una reunión convocada por el Ministerio, las universidades de la Alianza y las asociaciones profesionales participantes.

2.3.2 Fase de revisión sistemática de la literatura

Primordialmente a cargo del equipo técnico, con la colaboración para tareas específicas de miembros del grupo de soporte y de expertos de contenido de la fuerza de tarea con entrenamiento en apreciación crítica.

Implicaba generar estrategias de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, realizar la búsqueda, tamizado y recuperación de evidencia, apreciación crítica por pares para asignación de niveles de evidencia y extracción de información para generar los perfiles de evidencia y los resúmenes de hallazgos, que se emplearon en la generación de recomendaciones específicas, usando primordialmente la metodología GRADE. En el anexo 3 la formulación de problemas y protocolos de revisión se presenta el detalle del proceso de selección de la evidencia y en el anexo 5 se presentan las tablas de evidencia de los artículos incluidos y la explicación de la exención de los artículos excluidos para cada capítulo de las recomendaciones.

2.3.3 Fase de generación y graduación preliminares de recomendaciones

Participó toda la fuerza de tarea. En esta fase se le daba la forma final a las recomendaciones, teniendo en cuenta los aspectos que se describen más adelante.

Las recomendaciones, además, incluyen una explicación de su lógica, las alternativas que se consideraron; para la graduación se tienen en cuenta los aspectos de eficacia, efectividad y eficiencia, además de aplicabilidad local y equidad. También, se identifican eventuales indicadores de cumplimiento y se enumeran vacíos de información y necesidades de investigación.

2.4 Fase de evaluación y validación

Esta fase comprende dos procesos independientes que se llevaron a cabo.

2.4.1 Revisión y evaluación por pares externos

La evaluación externa de la GAI se llevó a cabo por expertos internacionales en la elaboración de guías de práctica clínica y evaluaciones económicas. La aprobación de la versiones finales de estos productos fue realizada por comité de verificación conformado por el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo De Ciencia Tecnología E Innovación – COLCIENCIAS- y el Instituto de evaluación Tecnológica en Salud – IETS-.

2.4.2 Reunión promovida por las asociaciones profesionales participantes en la fuerza de tarea

Participaron expertos temáticos y representantes de las organizaciones interesadas, como los entes reguladores de salud a escalas local y nacional, las aseguradoras, las instituciones prestadoras de servicios, los pacientes, las casas de innovación tecnológica y la industria farmacéutica. Se trata, en síntesis, de una versión ampliada de la fuerza de tarea.

El líder, la coordinadora y los expertos metodológicos temático evaluaron la retroalimentación obtenida y realizaron las modificaciones que consideraron pertinentes a cada una de las recomendaciones, que son compartidas con los miembros de la fuerza de tarea. La versión final de las recomendaciones y su graduación se conciliará por técnicas informales de generación de consenso. En caso de discrepancias insalvables, se utilizarán técnicas formales de consenso (Delphi, grupos nominales).

2.4.3 Preparación de documentos finales

La realizó el equipo técnico, con colaboración de los miembros del equipo de trabajo y apoyos específicos prestados por el grupo de soporte, según sea necesario.

2.5 Procesos de socialización (no es una fase, es continuo)

Durante el desarrollo de las guías los diferentes productos (preguntas clínicas, recomendaciones preliminares, resultados de la evaluación económica) fueron socializados y legitimados en tres grupos de reuniones abiertas al público a lo largo del proceso de generación de las guías.

Los documentos finales van a ser presentados en reuniones académicas abiertas al público, convocadas por el Ministerio de Salud, y el texto completo de cada guía estará disponible en internet.

Los representantes de las asociaciones científicas, en conjunto con los demás miembros de la fuerza de tarea, harán la difusión de la guía no solo en las reuniones científicas regulares de cada asociación (congresos de las especialidades), sino en eventos específicos de difusión, en diferentes ciudades del país. Cada guía será publicada en la página web de cada asociación y un resumen del texto será publicado en su revista científica.

3. Aspectos específicos: generación de las guías de práctica clínica basadas en evidencia

3.1 Evaluación adaptación y desarrollo de guías de práctica clínica: procedimiento general del desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia

3.1.1 Primera etapa: determinación del tópico, alcances y objetivos

La *Guía metodológica* (5) describe en la primera etapa los pasos 3 a 8, que se refieren a la determinación del tema general de la guía, la identificación de objetivos, los alcances y las preguntas generales que responderá la guía. La *Guía metodológica* propone un sistema de concertación con el grupo gestor (Ministerio de Salud), que define, de común acuerdo con la entidad contratada para el desarrollo de la guía, todos estos elementos. Este proceso propuesto no fue factible, debido a que la escogencia de los tópicos sobre los que se realizarían guías fue llevada a cabo previamente por el grupo gestor. Una vez determinados los tópicos, la entidad gestora lanzó una convocatoria para el desarrollo de guías.

En los términos de referencia de la convocatoria, el grupo gestor exigió que el proponente hubiese desarrollado ya los aspectos referentes a objetivos, alcances y preguntas, como parte de la propuesta. De hecho, los resultados de estos pasos ya han sido descritos, y específicamente las preguntas y los desenlaces de interés fueron sometidos a un proceso de socialización y validación, tal como se describió

en la sección precedente. Los proponentes, incluimos y desarrollamos los puntos expuestos a continuación, previstos en la *Guía metodológica*.

3.1.1.1 Evaluación explícita acerca de la pertinencia de los temas específicos sobre los que se elaborarán las guías

- Importancia del tema escogido (por el grupo gestor, no por los proponentes).
- Carga de enfermedad (global y según regiones). Se destacaban diferencias regionales.
- Impacto diferencial: se evaluaba y describía si la mortalidad, la morbilidad severa y otros desenlaces de importancia eran más frecuentes en algunos grupos poblacionales específicos, en particular comunidades y grupos económicamente desfavorecidos o vulnerables por cualquier otra causa.
- Variación amplia y/o inesperada en la toma de decisiones relacionada con las intervenciones en salud que dificultara entender si las prácticas sobre las que se hacen recomendaciones son en el momento presente racionales, efectivas, costo efectivas, y llegan equitativamente a todos los grupos poblacionales, incluyendo los más vulnerables.
- Variación amplia o inesperada en los desenlaces de salud, quizá ligada con variabilidad indeseada en las prácticas clínicas.
- Decisiones y prácticas clínicas prevalentes no basadas en evidencia, sino en otros factores que pudiesen comprometer la efectividad de las intervenciones actualmente recomendadas.
- Potencial de mejoría de la calidad de atención con la formulación de recomendaciones específicas basadas en evidencia.
- Posibilidad de mejorar los desenlaces en salud.
- Posibilidad de mejorar las decisiones clínicas.
- Evidencia de intervenciones eficaces: intervenciones efectivas y financieramente factibles están disponibles, pero no son ampliamente utilizadas.
- Posibilidad de racionalizar el uso de recursos.
- Énfasis especial en enfermedades causadas o empeoradas por prácticas clínicas inapropiadas: enfermedades iatrogénicas, efectos adversos, etc.

Estos aspectos quedaron reflejados en la introducción, la justificación y el marco teórico de los textos de las propuestas que fueron seleccionadas y aprobadas.

3.1.1.2 Identificación del propósito

Debido a que los términos de referencia no son explícitos respecto al tipo de propósito, este deberá ser determinado por el Ministerio de Salud. El propósito puede ser:

- Normativo (estándares de calidad de atención y/o parámetros de práctica), y en ese caso, determinar estándares mínimos (calidad de conformidad, requisitos mínimos), estándares deseables (calidad por requisitos) o estándares de excelencia (calidad excelsa).
- Prescriptivo (recomendaciones). La opinión de la Alianza Universitaria desarrolladora de las GPC es que el propósito sea prescriptivo y no normativo.

3.1.1.3 Objetivos

La formulación de objetivos ya se realizó en la propuesta, y fue refinada y validada por cada fuerza de tarea siguiendo estos lineamientos:

- Contenido: tema de salud principal, la detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos y la atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente. Se abordaron aspectos sobre tamización y diagnóstico, detección de riesgo de suicidio en el paciente con diagnóstico de depresión y tratamiento de la depresión en sus diferentes fases así como de los pacientes con depresión resistente o depresión psicótica.
- Población: en principio, se dirige a todos los pacientes en Colombia, mayores de edad, que utilizan los servicios de salud y en particular aquellos que son diagnosticados con episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.
- Usuarios: Esta guía da recomendaciones para el manejo de pacientes adultos por parte de médicos generales o especialistas, psicólogos, terapeutas ocupacionales y enfermeras. En los niveles de baja, mediana y alta complejidad. Hay un grupo de recomendaciones específicas para médicos psiquiatras sobre pacientes con mayor gravedad de la enfermedad (psicóticos) y resistentes al tratamiento.
- Alcance: Nacional, todos los regímenes de salud vigentes en el país y todos los niveles de complejidad de atención. Hay recomendaciones específicas cuyo alcance y usuarios puede ser diferente; en ese caso, se especifica en el texto mismo de la recomendación.

3.1.1.4 Contextualización del problema

El ejercicio de contextualización se realizó durante la propuesta para la elaboración de la presente guía. La información fue actualizada y ampliada por la fuerza de tarea y comprendió los siguientes aspectos:

Información básica: carga de enfermedad, problemas para los que se toman decisiones, controversias, etc.

- Construcción de un modelo: se realizaron modelos que representarán un escenario clínico genérico, que podía incluir diagramas o gráficos (diagramas de flujo, algoritmos, diagramas de influencia, árboles de decisiones, etc.). En principio, se utilizaron representaciones de la historia natural-curso clínico del padecimiento, de tipo lineal explicativo (modelo de la historia natural de la enfermedad de Leavell y Clark, y los niveles de prevención contemplados en este (6), que permitía identificar la cadena de eventos en el desarrollo del padecimiento desde los factores causales remotos hasta los desenlaces, y que también permitía identificar las decisiones sobre intervenciones destinadas a alterar favorablemente los estados de salud del paciente en los dominios de la promoción y mantenimiento de la salud (actuar sobre factores de riesgo y causales remotos, generales y específicos), prevención primaria (impedir que se complete el complejo causal o impedir que se cruce el umbral patogénico), prevención secundaria (manejo diagnóstico y terapéutico, acción sobre umbral clínico y periodo de estado, actuar sobre factores pronósticos), prevención terciaria (prevención de terminación prematura de la vida y de secuelas) y rehabilitación. Este modelo sirvió también para evaluar la pertinencia y adaptabilidad de recomendaciones provenientes de otras guías, como se describe más adelante.
- Preguntas clínicas: el proceso de formulación de preguntas se realizó preliminarmente para la convocatoria. Una vez se inició el trabajo, las preguntas fueron revisadas y validadas por las fuerzas de tarea. Para cada uno de los temas que abordó cada una de las guías (identificados en los objetivos específicos) se realizaron preguntas específicas que guiaron la revisión sistemática de la evidencia y cuyas respuestas fueron la base de las recomendaciones específicas.

En cada tema, y siguiendo el modelo que representa el escenario clínico específico, se formulaban tres interrogantes: a. qué sujetos o pacientes de la población blanco de la guía presentan la condición de interés o el problema sobre el que se pretende hacer una recomendación; b. cuáles alternativas hay disponibles para enfrentar el problema, y c. cuáles son los desenlaces sobre los que se quiere influir.

Posteriormente, se procedía a la elaboración de un mapa de preguntas que constituía la estructura conceptual y funcional de cada guía. El mapa de preguntas era exhaustivo y completo en todos los aspectos clínicos que se decidió tratar en el alcance de la guía.

A partir de las preguntas aprobadas, se procedió a su reformulación con la estrategia PICOT (*patient, intervention, control outcome, time*). A la estrategia se añade además la identificación del dominio de la pregunta (D-PICOT-R):

- Dominio: historia natural y curso clínico, examen físico, tamizado, examen diagnóstico, intervenciones preventivas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación, pronóstico, calidad de vida y consecuencias económicas de la enfermedad y su manejo.
- Población (criterios de inclusión y exclusión).
- Exposición (factor de riesgo o pronóstico, intervención diagnóstica o terapéutica, etc.).
- Exposición de control.
- Desenlace:
 - Centrado en enfermedad (morbilidad, mortalidad, marcadores biológicos, etc.)
 - Próximos
 - Remotos
 - Centrados en el paciente (próximos y/o remotos)
 - Calidad de vida
 - Satisfacción
 - Funcionalidad y discapacidad (física, psicológica, social)
 - Recursos y costos (el R suplementario de PICOT-R)
- Tiempo (horizonte temporal del desenlace, tiempo hasta evento).

La estrategia PICOT fue diseñada fundamentalmente para ayudar en la evaluación de intervenciones (profilaxis, tratamiento, rehabilitación), y resultó insuficiente para preguntas de historia natural y curso clínico; particularmente para preguntas sobre utilidad de estrategias clasificatorias (tamización, diagnóstico). En esos casos, la búsqueda de la literatura se fundamentó en preguntas de formato abierto.

En las preguntas sobre intervenciones se usó el siguiente formato: ¿cuál es la evidencia de que en sujetos... (Población de interés, criterios de inclusión y exclusión) expuestos a... (Exposición de interés) cambia... (Desenlace de interés) por comparación con sujetos similares expuestos a... (Exposición de control)?

Definición y graduación de los desenlaces: inicialmente, se generó un listado tentativo de desenlaces relevantes teniendo en cuenta tres criterios: 1. factores del paciente, 2. factores del clínico, 3. factores del medio (contexto y económicos).

De acuerdo con la *Guía metodológica* (5) se identificaron desenlaces relevantes. Al elaborar y refinar más el tratamiento de desenlaces que hace la *Guía metodológica*, se identificaron desenlaces en los siguientes dominios: centrados en enfermedad (desenlaces clínicos como morbilidad, recaída, etc.), centrados en salud (crecimiento, desarrollo, lactancia, funcionalidad, etc.) y centrados en el paciente (satisfacción, calidad de vida, discapacidad), próximos, intermedios y remotos, y críticos y no críticos. Se utilizó el instrumento propuesto por la *Guía metodológica* para documentar el proceso de valoración explícita de los desenlaces (herramienta 5, página 135 [(5)]).

Se tuvo particular cuidado en identificar y evitar el uso de desenlaces sustitutos (blancos terapéuticos clínicos o paraclínicos, que no necesariamente se reflejan en cambios en el estado de salud). Posteriormente, el listado de desenlaces fue priorizado teniendo en cuenta: la importancia relativa asignada por los clínicos, la importancia relativa asignada por los pacientes/cuidadores y la cantidad de evidencia científica, lo cual asegura la viabilidad de la inclusión del desenlace.

Los desenlaces que fueron considerados para la formulación de las recomendaciones fueron definidos antes de la realización de la revisión de la literatura, por medio de un proceso de consenso informal basado en la clasificación de desenlaces propuesto por el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), desarrollado por el GRADE *working group* internacional (7), tal como se describe a continuación.

La calificación de la importancia relativa de los desenlaces fue asignada por el grupo desarrollador de la GPC (que incluye pacientes), utilizando una escala ordinal tipo Likert entre 1 y 9 para clasificar los desenlaces con mayor relevancia, de la siguiente manera: desenlaces con calificación entre 1 y 3 son poco importantes; entre 4-6 son desenlaces importantes, pero no críticos, y aquellos con puntuaciones entre 7 y 9 fueron considerados críticos (metodología GRADE). Este ejercicio debió ser repetido después de generar la búsqueda de la literatura, de acuerdo con las recomendaciones del grupo GRADE.

La identificación de desenlaces relevantes y apropiados debía cumplir con los siguientes requisitos: a. los desenlaces considerados deben ser importantes para los pacientes; b. los desenlaces sustitutos no deben ser considerados desenlaces críticos, y c. en caso de que los desenlaces no sean del todo importantes desde el punto de vista de los pacientes, deben ser importantes desde otras perspectivas, como pagadores de salud, personal clínico o de impacto en la salud pública.

La calificación y definición final de los desenlaces críticos para la formulación de las recomendaciones se realizó mediante un proceso de consenso informal, en el que participaron los miembros de la fuerza de tarea y representantes de pacientes y usuarios (personal clínico).

El listado definitivo de los desenlaces críticos considerados fue sometido a un proceso de socialización abierta presencial y electrónica, de donde se obtuvo retroalimentación de diferentes implicados y grupos de interés.

3.1.2 Segunda etapa: desarrollo o adaptación de una guía de práctica clínica basada en evidencia

3.1.2.1 Evaluación y diagnóstico metodológico y de contenidos de las guías de práctica clínica relevantes

Se hizo una búsqueda sistemática de GPC basadas en evidencia; se consultaron bases de datos específicas, que incluyen (pero no se limitan a) las mencionadas en la *Guía metodológica* (en la tabla 23, página 141) (5). Para la enumeración e identificación de guías en uso en Colombia se revisó la documentación pertinente del Ministerio de Salud y Protección Social (7), y de las asociaciones científicas. Además, los expertos de contenido participantes contribuían con información sobre documentos y guías que conocían y que fueron tamizadas para decidir sobre su utilidad.

La evaluación de las guías identificadas la realizó primariamente el grupo de expertos metodológicos que constituyen el equipo técnico de la fuerza de tarea de cada guía, con contribuciones específicas de los expertos de contenido. Para la evaluación no se utilizó el instrumento propuestos por la *Guía metodológica* (instrumento DELBI), ya que no está adecuadamente validado. En reunión con el Ministerio de Salud, Colciencias y representantes de otros grupos desarrolladores de guías, se decidió utilizar el instrumento AGREE II, que está validado y es universalmente empleado. La descripción de esta modificación se describe en otro documento.

Con los resultados de la evaluación se realizaba una matriz que mostraba la correspondencia entre los objetivos de la guía propuesta y las preguntas y objetivos de la guía candidata para adaptación.

El proceso de búsqueda de guías se llevó acabo inicialmente de forma general. En los casos en los que no se identificaron guías apropiadas para adaptación, y durante el proceso de generación de recomendaciones de *novo*, se hacía una nueva búsqueda de guías en relación con cada pregunta específica considerada independientemente, junto con las búsquedas de revisiones sistemáticas y de estudios individuales.

La búsqueda sistemática de guías de práctica clínica basadas en evidencia incluyó las siguientes bases de datos o metabuscadores:

- National Guidelines Clearinghouse (NGCH)

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- NHS
- PubMed
- EMBASE
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Trip database
- SumSearch 2
- Catálogo de GPC en el Sistema Nacional de Salud de España
- Fistera
- GIN International Guideline Library
- PsychInfo

Fueron identificadas guías de práctica clínica adicionales a partir de referencias de expertos, investigadores y búsquedas manuales.

Tanto si se decidía adaptar la mayoría de los contenidos de una guía, como si se decidía hacer adaptación solamente de una recomendación en particular, se utilizaba la metodología propuesta por la colaboración ADAPTE (9), modificada de acuerdo con la propuesta del New Zealand Guidelines Group (10). Los equipos metodológicos tuvieron entrenamiento y asesoría directa de los autores.

El proceso de adaptación incluía los siguientes pasos:

- Búsqueda de guías de práctica clínica basadas en evidencia: se condujo una búsqueda amplia para la identificación de GPC basadas en evidencia, con el fin de identificar las que fueran relevantes para los tópicos, el alcance y objetivos de la guía propuesta, desde el año 2000 a mayo de 2011 (ver descripción detallada de la búsqueda. Anexo 1)
- Tamización y reducción del número de guías obtenidas: a partir del número total de guías obtenidas se realizó un tamizaje de los títulos y resúmenes, con el fin de evaluar la pertinencia para el tema de la guía en desarrollo y relevancia por el tipo de documento (guías de práctica clínica basadas en evidencia). En caso de duda, se obtuvo documento en texto completo para verificar su relevancia. Para las guías seleccionadas también se obtuvo el texto completo.
- Preselección de guías de práctica clínica: para escoger el grupo final de GPC que fueron objeto de evaluación detallada por parte del GDG. Para esta selección se utilizó la herramienta para preselección de guías de práctica clínica diseñada específicamente para este fin por el GDG.

Para que una guía identificada fuera preseleccionada para evaluación posterior debía cumplir los siguientes criterios:

- Ser una guía de práctica clínica basada en evidencia.
 - Contar con un proceso de desarrollo explícito, un grupo desarrollador y un grupo de expertos.
 - Establecer recomendaciones.
 - Haber sido publicada en una fecha posterior al 2000.
 - Incluir dentro de su contenido los alcances y objetivos de la guía en desarrollo.
 - Tener independencia editorial.
-
- Evaluación de calidad y proceso de las guías de práctica clínica: esta evaluación fue realizada mediante el instrumento AGREE II (11). El instrumento fue aplicado a cada una de las guías por dos evaluadores de manera independiente (véanse resultados en anexos de búsqueda y evaluación de GPC – 1 y 2). El GDG consideró que para el proceso de adaptación los puntajes obtenidos en los dominios de “Rigor en la elaboración” e “Independencia editorial” son de particular importancia en la decisión sobre la inclusión o exclusión de una guía al proceso de adaptación. A pesar de que el instrumento no permite establecer umbrales de calidad de una guía para ser considerada de buena o mala calidad, el GDG tomó como punto de corte un puntaje mayor a 60% del máximo posible en los dominios “Rigor en la elaboración” e “Independencia editorial” para que una GPC fuera considerada aceptable para ser adaptada. A partir de esta evaluación se seleccionó la(s) mejor(es) guía(s) o recomendación(es) para adaptación. Las razones para la inclusión o exclusión de cada uno de los documentos se encuentran registradas en los anexos de búsqueda y evaluación de GPC 1 y 2.
 - Análisis del contenido de alcances y aplicabilidad: para identificar si los escenarios, grupos de profesionales, pacientes, consumidores, intervenciones y desenlaces de las guías seleccionadas son similares a los de la guía en desarrollo. También permitió la identificación de vacíos en los tópicos o las preguntas clínicas cubiertas por las guías seleccionadas.

Cuando una pregunta clínica encontraba respuesta en más de una GPC, se llevó a cabo un análisis que comparó las recomendaciones de las diferentes guías, la evidencia de base de cada recomendación y las interpretaciones de esta, para tomar la decisión sobre cuál de las recomendaciones sería adaptada o qué evidencia sería considerada para la formulación de la recomendación.

A partir de este análisis se tomó la decisión sobre el desarrollo de *novo* o adaptación para cada una de las preguntas formuladas en la primera fase de desarrollo de la guía.

3.1.2.2 Desarrollo de recomendaciones

Cuando la revisión de guías existentes no permita identificar recomendaciones adecuadas para adopción o adaptación, o cuando se requería generar recomendaciones específicas adicionales, se realizaron los siguientes pasos:

- Búsqueda sistemática de la evidencia: de las palabras identificadas durante el proceso de estructuración de preguntas en el formato D-PICOT-R (para intervenciones) o de la pregunta abierta, se definían los términos clave para una búsqueda adecuada de la literatura. Se incluyeron las siguientes bases de datos:
 - Cochrane Library
 - PubMed
 - Embase
 - Bireme (Lilacs, Scielo)
 - PsycInfo

Posteriormente, se buscaban tanto los términos de materia médica (MeSH en el caso del *Índex Medicus on line* —MEDLINE— y bases de datos relacionadas como Cochrane Central, Sumsearch, Trip, LILACS), como los “preferred terms” (equivalentes a MeSH en la *Excerpta Medica on line* —EMBASE—), correspondientes a estas palabras. Se emplearon también búsquedas de texto de sinónimos en todos los campos textuales relevantes. Se incorporaron los filtros validados para identificar revisiones de estudios primarios, de acuerdo con los tipos de diseño pertinentes para responder a las preguntas formuladas, generados y validados por SIGN y actualizados para funcionar con la versión más reciente de EMBASE. En el caso de Medline, se utilizó el motor de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, llamado PUBMED, y se utilizaron los filtros diseñados para medicina basada en evidencia generados por el grupo de McMaster e incorporados en PUBMED (*Clinical Queries & other filters*).

El proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura, y satisfizo los requisitos y estrategias enumerados en la *Guía metodológica*. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por el equipo técnico de la fuerza de tarea con la colaboración de funcionarios de la Biblioteca Central de la Pontificia Universidad Javeriana. Se trabajó preferentemente con publicaciones en inglés y español, pero en casos especiales se podían recuperar y traducir documentos en otros idiomas.

Adicionalmente, se hicieron búsquedas manuales en listas de referencias de documentos encontrados mediante la búsqueda sistemática y consultas a expertos internos y externos al GDG. Los detalles acerca de las búsquedas para cada una de las preguntas se encuentran en el anexo de protocolos de revisión

para preguntas clínicas. Se privilegió la búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre estudios primarios, porque evitan la duplicación del esfuerzo de revisión para responder a la misma pregunta de investigación.

- Síntesis de la evidencia: una vez efectuada la búsqueda definitiva en las fuentes de datos elegidas, se procedía a realizar la selección de la literatura relevante en el tema, el listado de referencias se consolidaba en formato RIS en una base de datos EndNote® Web o Reference Manager® 12 (según el sistema operativo).

Se definían los criterios de inclusión y exclusión de estudios para cada pregunta formulada, y se procedía a la revisión de títulos y resúmenes por parte de los evaluadores. Al menos dos evaluadores revisaban los listados de títulos y resúmenes para decidir la inclusión. En caso de duda o discrepancia, se recuperaba el artículo en texto completo para su evaluación definitiva.

Posteriormente, se conseguía el artículo completo y se evaluaba su calidad por pares. Se extraían los datos relevantes de los artículos preseleccionados. Para la evaluación de calidad y extracción de datos se usaron los formatos propuestos por SIGN traducidos al español, de acuerdo con la recomendación de la *Guía metodológica* (5) (herramienta 18, página 163).

En aquellos casos en los que fue adecuado para cada pregunta, se consideró la aplicación de la técnica de metaanálisis, con el fin de combinar los resultados de los estudios que fueran susceptibles de ser combinados utilizando *RevMan 5* de la Colaboración Cochrane² u otra herramienta según el caso.

Finalmente, se procedía a realizar la presentación de la síntesis de la evidencia científica, mediante la construcción de perfiles de evidencia y resúmenes de hallazgos, listos para ser utilizados en la formulación de recomendaciones utilizando la metodología GRADE. En el caso de pruebas diagnósticas, se utilizó parcialmente la propuesta GRADE y se suplementó con estrategias de análisis formal de decisiones (balancear los pesos relativos de los errores de mala clasificación y utilidad de la prueba para el paciente).

- Evaluación de la calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia para las preguntas sobre intervenciones fue evaluada utilizando el sistema GRADE aplicado a las revisiones sistemáticas, experimentos clínicos aleatorizados o estudios observacionales encontrados. En el sistema GRADE la calidad de la evidencia encontrada para cada desenlace definido como crítico es

² Véase <http://ims.cochrane.org>.

evaluada, para obtener posteriormente una calificación global de la evidencia para cada comparación en estudio. Para cada uno de los desenlaces, la calidad de la evidencia depende de los siguientes factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia directa o indirecta, imprecisión y riesgo de publicación selectiva de desenlaces.

Para la presentación de la evaluación de la evidencia y resumen de los hallazgos se utilizaron perfiles de evidencia GRADE que fueron producidos utilizando el programa GRADEpro(7).

Las posibles calificaciones de la evidencia con su significado e interpretación gráfica se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE)

| Nivel de evidencia | Definición | Representación gráfica |
|--------------------|--|------------------------|
| Alta | Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto. | ⊕⊕⊕⊕ |
| Moderada | Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente. | ⊕⊕⊕⊖ |
| Baja | La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto. | ⊕⊕⊖⊖ |
| Muy baja | Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto. | ⊕⊖⊖⊖ |

Fuente: traducido del manual de GRADE Profiler (7).

En algunos casos, la evidencia no pudo ser calificada mediante el sistema GRADE; este fue el caso de los estudios sobre desempeño de pruebas diagnósticas y estudios sobre pronóstico, pues el sistema no fue desarrollado para este tipo de evaluaciones y su aplicación en estos casos presenta dificultades que generan incertidumbre (12).

En estos casos, la calidad de la evidencia encontrada fue reportada utilizando el sistema SIGN; se obtuvo la calificación de cada uno de los estudios a partir de la utilización de las plantillas de evaluación y extracción de datos, donde se identifican y califican los criterios metodológicos más importantes, según el diseño del estudio en evaluación. La descripción de las posibles calificaciones y su significado se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Grados de calificación y su significado para el sistema SIGN

| Calificación | Significado |
|--------------|---|
| ++ | Todos, o la mayoría de los criterios, fueron cumplidos. Se considera muy poco probable que los que no fueron cumplidos hayan alterado las conclusiones del estudio. |
| + | Algunos criterios fueron cumplidos. Se considera poco probable que los criterios que no fueron cumplidos o fueron descritos inadecuadamente alteren las conclusiones del estudio. |
| - | Muy pocos o ningún criterio fue cumplido. Se piensa que es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se encuentren alteradas. |

Fuente: traducido de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (13).

- Generación preliminar de recomendaciones: una vez realizadas las evaluaciones de la calidad de la evidencia y los juicios de valores sobre méritos, balance riesgo beneficio, factibilidad y conveniencia, se procedía a la redacción de las recomendaciones, teniendo en cuenta los siguientes criterios: cada recomendación corresponde a un aspecto esencial o punto clave del proceso de decisión clínica. La acción recomendada se enuncia claramente, haciendo explícito en qué tipo de paciente se realiza y quién la lleva a cabo. Se pueden recomendar segundas opciones, de acuerdo con disponibilidad local y preferencias y valores de los pacientes.

Cada recomendación lleva asociado un grado específico de recomendación (fuerte, débil) y una direccionalidad de la recomendación (en favor de hacer una intervención o en contra de hacerla), y la evidencia en la que se apoya se califica como elevada, moderada, baja o muy baja, de acuerdo con el sistema de graduación propuesto por GRADE. La fuerza de la recomendación se basa no solo en el nivel de evidencia para cada uno de los desenlaces seleccionados y considerados como críticos o importantes, sino, también, en el juicio de los expertos acerca del balance entre riesgos y beneficios, la coherencia con los valores y preferencias de los pacientes y la disponibilidad local, y el uso de recursos y costos. En el caso de estrategias diagnósticas, el uso del proceso propuesto por GRADE tiene limitaciones, por lo que se siguió el procedimiento de la guía fuente.

La fuerza de cada recomendación para el sistema GRADE depende de cuatro factores: magnitud de la diferencia entre las consecuencias deseables e indeseables, la calidad de la evidencia disponible, la certeza sobre los valores y preferencias de los pacientes y el uso de recursos asociados con las diferentes estrategias consideradas, como se describe en la Tabla 4.

Tabla 4. Implicaciones de los dos grados de la fuerza de recomendación para el sistema GRADE

| Grupo de usuarios | Recomendación fuerte | Recomendación débil |
|--------------------------|--|---|
| Pacientes | La gran mayoría de las personas en su situación querrán el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no querrá utilizarla. | Una parte importante de las personas en su situación querrán utilizar el curso de acción recomendado, pero muchas no querrán utilizarla. |
| Clínicos | La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado. | Reconozca que diferentes opciones pueden ser apropiadas para diferentes pacientes y debe hacer un esfuerzo adicional para ayudar al paciente a tomar decisiones de manejo consistentes con sus propios valores y preferencias; las ayudas para la toma de decisiones y la toma de decisiones compartidas pueden ser particularmente útiles. |
| Trazadores de políticas | La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones. | La formulación de políticas requiere debate y participación de varios grupos de interés. |

Fuente: traducido del manual de GRADE Profiler (7).

En los casos en que no existía evidencia suficiente o esta era equívoca, se generaron recomendaciones por consenso de los expertos participantes en la fuerza de tarea. (En el anexo 7 se presenta un resumen de las metodologías empleadas para las diferentes actividades de consenso que se aplicaron en el desarrollo de la guía).

Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como ‘puntos de buena práctica’. Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un ‘punto de buena práctica’ o era una recomendación que requería el soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que era no sostenible o absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

Por ejemplo, la vigilancia de los signos vitales y de la temperatura durante la transición mediata del prematuro estable se consideró que era un punto de buena práctica que no requería ser respaldado por evidencia empírica de su conveniencia. La afirmación “No se debe vigilar la temperatura o los signos vitales de un prematuro estable durante la fase de transición mediata a la vida extrauterina” resulta claramente absurda e inapropiada, lo que ayudó a los desarrolladores a confirmar que prescribir la vigilancia de la temperatura es un punto de buena práctica y no una recomendación que deba fundamentarse en evidencia empírica o en consenso de expertos.

- Preparación de la versión preliminar de la guía: la fuerza de tarea de la GAI preparó el documento preliminar para posteriormente pasar a la etapa de socialización y revisión por pares.
- Armonización de las recomendaciones y evaluación por pares externos: las recomendaciones generadas preliminarmente están firmemente fundamentadas en evidencia y en la percepción, por parte de la fuerza de tarea, de que hacen más beneficio que daño, pero requieren una validación por pares externos y una legitimación; es decir, armonización con los intereses legítimos de la población blanco y de los usuarios, y se benefician de las observaciones que sobre factibilidad y aceptabilidad hagan los diferentes implicados.

Por estos motivos, la primera versión de las recomendaciones se sometió a un proceso de evaluación de sus contenidos y de su validez aparente, por parte de personas externas al proceso de formulación de las recomendaciones. La primera etapa se surtió en la forma de presentación de las guías en un evento abierto, donde se realizaron comentarios y observaciones. La etapa complementaria consiste en la revisión por pares externos, designados por el grupo gestor (Ministerios de Salud y Colciencias).

La labor de armonización y consenso se centró primariamente en suplementar las consideraciones hechas para hacer las recomendaciones basadas en evidencia con aspectos semicuantitativos y cualitativos, que incluyen:

- Pertinencia local:
 - Aplicabilidad local (generalizabilidad)
 - Aspectos relacionados con los pacientes
 - Aspectos relacionados con usuarios y/o IPS
 - Aspectos culturales
 - Factibilidad: tener los recursos necesarios para llevar a cabo las recomendaciones con adecuados niveles de desempeño:
 - Suficientes recursos humanos debidamente calificados
 - Recursos técnicos (equipos, instalaciones, etc.)
 - Recursos financieros (incluyendo sostenibilidad)
 - Recursos administrativos (asignación apropiada y eficiente de recursos, control de gestión, etc.)
 - Factibilidad de control de calidad, monitorización, evaluación y ajuste
 - Aceptabilidad por parte de todos los actores:
 - Gestores: apoyo político
 - Usuarios:

- Validez aparente de las recomendaciones
 - Motivación y voluntad de cambiar prácticas
 - Conflictos de interés
 - Barreras para incorporar las recomendaciones
 - Carga de trabajo adicional
 - Soporte administrativo percibido
 - Entrenamiento y capacitación
 - Población blanco
 - Satisfacción de expectativas (necesidades percibidas)
 - Recomendaciones culturalmente apropiadas
 - Costeabilidad (costos directos no médicos, costos indirectos)
 - Preferencias por desenlaces (valores sociales, calidad de vida)
- Equidad:
 - Perspectiva del gestor:
 - Mandato
 - Eficiencia
 - Costo de oportunidad de desarrollar las recomendaciones
 - Disparidades geográficas y poblacionales en la distribución y la carga de enfermedad
 - Disparidades geográficas y poblacionales en la disponibilidad de recursos
 - Perspectiva del usuario
 - Carga de trabajo y remuneración
 - Reconocimiento
 - Riesgos profesionales, incluyendo responsabilidad civil y penal
 - Distribución geográfica de recursos humanos
 - Población blanco
 - Aplicabilidad a grupos especiales, minorías y grupos vulnerables
 - Problemáticas culturales específicas en grupos especiales
 - Equidad en la oportunidad de acceso a las intervenciones
 - Soporte social.
- Participación de los implicados. Las estrategias diseñadas para entablar comunicación entre los grupos de interés y un grupo ampliado de implicados fueron los procesos de socialización realizados durante el proceso de desarrollo de la guía. Las socializaciones consistieron en espacios de opinión abiertos en los que fueron presentados los avances de la GPC en diferentes puntos del proceso: alcances y objetivos, preguntas clínicas y desenlaces, y recomendaciones

preliminares. Estos espacios fueron creados por el GDG, por medio de reuniones presenciales y publicación de los documentos en la página web del Ministerio de Salud y Protección Social³; los actores implicados participaron o fueron convocados a participar en dichas socializaciones por medio de invitaciones directas (cartas, llamadas y/o correo electrónico) y a través de las páginas web del Ministerio de Salud y Protección Social, y de la Alianza CINETS⁴ (representantes del ente gestor, grupos de interés, usuarios, población blanco, y del estamento académico).

Además de los procesos abiertos de socialización, la participación de los implicados de manera directa en el desarrollo de la guía se logró convocando tanto a usuarios como a representantes de los estamentos académicos a ser parte del grupo de fuerza de tarea ampliada del GDG, que estuvo involucrado en todos los procesos de desarrollo. La población blanco estuvo directamente involucrada en el desarrollo de la guía, por medio de la participación de representantes de los pacientes y sus asociaciones.

Referencias

1. Field MJ. Criteria for topic selection. En: Field MJ, editor. Committee on methods for setting priorities for guidelines development, institute of medicine. Setting Priorities for clinical practice guidelines. 1st ed. Washington: National Academy of Sciences; 1995. p. 27-43.
2. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, et al. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. 1995 August 16.
3. Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. En: Ruiz AJ, Morillo LE, editors. Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada. 1ª ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 373-94.
4. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care*. 2006;18:167-76.
5. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Ministerio de la Protección Social de Colombia [internet] 2009 [citado: 15 de septiembre de 2011]. Disponible en: www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf

³ Véase <http://www.minproteccionsocial.gov.co>.

⁴ Véase www.alianzacinets.org.

6. Clark EG, Leavell HR. Preventive Medicine for the doctor in his community. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1965.
7. GRADE working group. Grading of Recommendations assessment, development and evaluation [internet]. [Citado: 15 de septiembre de 2011]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org>.
8. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Guías de Promoción de la Salud y prevención de enfermedades en la Salud Pública [internet]. 2010 [citado: 15 de septiembre de 2011]. Disponible en: www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/NewsDetail.asp?ID=16159&IDCompany=3
9. The ADAPTE Collaboration. Resource toolkit for guideline adaptation, version 1.0 [internet]. 2007 [citado: 15 de septiembre de 2011]. Disponible en: www.adapte.org.
10. New Zeland Gudelines Group. Notes on the adaptation / Synthesis of guidelines [internet]. 2007 [citado: 5 de septiembre de 2011]. Disponible en: www.nzgg.org.nz
11. The AGREE Collaboration. Appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE II) Instrument [internet]. 2009 [citado: 15 de septiembre de 2011]. Disponible en: www.agreecollaboration.org.
12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383-94.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2008.

Recomendaciones

Para facilitar la lectura y búsqueda de información, a continuación se presentan los aspectos clínicos abordados por la guía, en cada uno se listan las preguntas clínicas y posteriormente, se dan las recomendaciones con una descripción de la evidencia de soporte y su discusión.

Nota aclaratoria

Para facilitar la lectura se emplea el término “depresión” para aludir al episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente (CIE-10), o su equivalente: episodio depresivo mayor y trastorno depresivo mayor (DSM-IV); no incluye distimia o depresión subclínica.

Los escenarios clínicos en los cuales aplican estas recomendaciones son: consulta externa general o especializada, urgencias general o especializada y hospitalización psiquiátrica.

Aspecto 1. Tamización y detección temprana del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente del adulto

Capítulo 1. Detección de factores de riesgo

1. Preguntas

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para presentar un episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente?

2. Recomendaciones

1.1 Cuando evalúe cualquier paciente mayor de 18 años en consulta clínica **debe** considerar que quienes tienen mayor riesgo de presentar un episodio depresivo son:

- Personas con historia previa de episodio depresivo.
- Historia familiar de depresión.
- Personas con problemas psicosociales: desempleo, separación conyugal, eventos vitales estresantes.
- Abuso y dependencia de sustancias, incluidos alcohol y cigarrillo.
- Personas que consultan a menudo al sistema de salud.
- Personas con enfermedades médicas crónicas; especialmente, cuando hay compromiso de la funcionalidad (enfermedad cardiovascular, diabetes, así como las enfermedades que involucran dolor crónico y trastornos neurológicos).
- Otros trastornos psiquiátricos (trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad).
- Épocas de cambios hormonales (embarazo y menopausia).
- Historia de intentos de suicidio.
- Sedentarismo.

Recomendación fuerte a favor de la evaluación de factores de riesgo para depresión

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a médicos generales y especialistas, psicólogos con experiencia o entrenamiento en clínica y enfermeras profesionales en el conocimiento para la detección de factores de riesgo para episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente en adultos atendidos en su práctica clínica.

4. Fundamentación

Las propiedades esenciales de los factores de riesgo implican los factores genéticos como condiciones necesarias, pero no suficientes, para el desarrollo de episodios depresivos; son los factores ambientales los que determinan que esta vulnerabilidad se alcance y se presente la enfermedad. Por ello, los factores estresantes ambientales solo pueden entenderse en el contexto de su interacción con la predisposición biológica subyacente.

En poblaciones vulnerables, la prevalencia de la depresión mayor es más del doble (con un rango amplio entre 12% y 50%) (1,2), comparada con la de la población general (del 5% al 10%) (2-4). Por otro lado, en un estudio sobre educación en trastorno depresivo realizado con personal de salud de atención primaria en Colombia se detectó que el conocimiento antes del entrenamiento sobre el tema era deficiente, el desconocimiento abarcaba incluso aspectos relacionados con el diagnóstico y factores de riesgo (5), lo cual puede tener implicaciones en la capacidad de hacer diagnósticos tempranos de la enfermedad.

Se considera que el conocimiento de los factores de riesgo de depresión por parte del personal de salud clínico permite detectar poblaciones vulnerables en la consulta que requieran una valoración detallada de su salud mental.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía CANMAT (6)

La guía fuente proporciona un listado de factores de riesgo para depresión, pero no precisa la calidad de la evidencia. Sin embargo, estos factores han sido descritos en la literatura científica de forma reiterada. Estos son:

- a. Personas con historia previa de episodio depresivo
- b. Historia familiar de depresión
- c. Problemas psicosociales

- d. Personas que consultan con frecuencia al sistema de salud
- e. Personas con enfermedades médicas crónicas, especialmente cuando hay compromiso de la funcionalidad (enfermedad cardiovascular, diabetes, las que involucran dolor crónico y trastornos neurológicos)
- f. Otros trastornos psiquiátricos
- g. Épocas de cambios hormonales (embarazo y menopausia)

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

En la actualización de la evidencia se analizaron 21 estudios que incluyeron estudios de casos y controles, estudios de cohorte y metaanálisis, y evaluaron una amplia gama de factores de riesgo. Los estudios fueron agrupados de acuerdo con el tipo de variables estudiadas, como se presentan a continuación.

6.1 Factores sociodemográficos y de la infancia

Un estudio de cohortes prospectivo español buscó desarrollar y validar un algoritmo de riesgo para detección de la depresión (7). Dicho estudio incluyó 4.574 pacientes de atención primaria entre 18 y 75 años de edad, inicialmente libres de depresión, que fueron seguidos por 12 meses y en quienes se buscaron 39 factores de riesgo que cubren todas las áreas identificadas en la literatura. Como conclusiones describieron que en sujetos que asisten a consulta médica de atención primaria en España, los factores de riesgo para el desarrollo de un episodio depresivo en los siguientes doce meses fueron: la edad (el riesgo aumenta a medida que la edad disminuya), ser de sexo femenino, un bajo nivel educativo, el abuso físico frecuente en la niñez, el antecedente de depresión, estar tomando medicamentos para la ansiedad o la depresión, insatisfacción en el trabajo, que dos o más personas cercanas tengan problemas graves, estar insatisfecho con las personas con quien vive y pobre salud física y mental, según la escala SF-12. En las variables del modelo que tienen múltiples categorías parece haber un sesgo de aversión a los extremos. Es probable que hubiera sido más adecuada una recategorización de esas variables (tabla 5).

Tabla 5. Resumen de resultados de variables sociodemográficas y de la infancia asociadas a depresión

| Referencia/calidad | Variable | OR | IC 95% | P | |
|--|---|----------------------------------|------------|------------|--------|
| Bellón, 2011 (7) (+) | Edad (años) | 0,97 | 0,95; 0,98 | 0,01 | |
| | Sexo masculino | 0,33 | 0,07; 1,43 | 0,13 | |
| | Educación (referencia educación superior) | Secundaria | 1,78 | 0,98; 3,24 | 0,058 |
| | | Primaria | 2,31 | 1,31; 4,07 | 0,004 |
| | | Primaria incompleta | 4,48 | 2,17; 9,25 | <0,001 |
| | Abuso físico en la niñez (referencia, nunca) | Casi nunca | 1,57 | 0,62; 3,99 | 0,34 |
| | | Algunas veces | 1,41 | 0,79; 2,51 | 0,24 |
| | | Frecuentemente | 2,27 | 0,89; 2,80 | 0,08 |
| | | Casi siempre | 1,12 | 0,45; 2,80 | 0,79 |
| | Número de problemas graves (alcohol, drogas, psicológicos, físicos o discapacidad) en personas muy cercanas (referencia, ninguno) | Uno | 1,04 | 0,73; 1,47 | 0,82 |
| | | Dos | 1,54 | 1,13; 2,12 | 0,007 |
| | | Tres | 2,28 | 1,28; 4,05 | 0,005 |
| | | Cuatro | 2,16 | 0,61; 7,62 | 0,23 |
| | Depresión a lo largo de la vida | 1,99 | 1,35; 2,93 | 0,001 | |
| Tomar medicación para ansiedad o estrés | 1,64 | 1,21; 2,22 | 0,001 | | |
| Insatisfacción con un trabajo no pago (referencia, satisfecho) | Insatisfecho | 0,96 | 0,60; 1,54 | 0,87 | |
| | Muy insatisfecho | 1,61 | 1,02; 2,55 | 0,04 | |
| Lund, 2008 (8) (+) | Acoso | Corta duración (menos de un año) | 1,11 | 0,89; 1,38 | |
| | | Larga duración (más de un año) | 1,52 | 1,18; 1,95 | |
| | | Intensidad baja | 1,21 | 0,99; 1,48 | |
| | | Intensidad alta | 1,38 | 0,97; 1,95 | |
| Gudmundsson, 2011 (9) (+) | Peso al nacer < 3.500 g | 1,63 | 1,20; 2,22 | < 0,002 | |
| | Menor edad gestacional | 1,11 | 1,01; 1,22 | 0,018 | |

Los estudios de factores de la infancia que pudieran ser predictores de depresión fueron el de Lund y colaboradores, que buscó la asociación entre “*bullying*” o matoneo y la aparición de depresión en la adultez (8), y el de Gudmundsson, que buscó la relación de factores del nacimiento, como peso, talla y perímetro cefálico, con el desarrollo de depresión en una cohorte de mujeres en Suecia (9).

El primero fue un estudio de cohortes que incluyó 6.097 participantes, y su calidad se consideró como (+), tomando en consideración que hubo una alta tasa de no respuesta y por la posibilidad de sesgos en la medición de la exposición y el desenlace, ya que se basaron en autoreporte. El estudio encontró que los sujetos víctimas del “*bullying*” presentaron un aumento de riesgo significativo de ser diagnosticados con depresión en la adultez, entre las edades de 31-51 años. Una larga duración y alta intensidad de “*bullying*” fueron factores de riesgo para depresión (tabla 5).

En el otro reporte se evaluó la relación de factores del nacimiento con el desarrollo de depresión en la adultez (9), para lo cual se realizó un estudio que incluyó a 803 mujeres que fueron seguidas por 32 años. Su calidad se consideró como (+) por parte de los evaluadores. Concluyó que existe asociación entre bajo peso al nacer y menor edad gestacional con la prevalencia de vida de depresión. Por el contrario, no se encontró relación de depresión con longitud al nacimiento, circunferencia cefálica, ser gemelo, edad materna, paridad materna o grupo social (tabla 5).

6.2 Sustancias

Dos estudios se centraron en la evaluación de la asociación entre el abuso/dependencia a sustancias y depresión, uno de ellos (10) buscó la asociación con alcohol, y el otro (11), con cigarrillo. Otro más (12) evaluó el consumo de cafeína como posible factor protector en mujeres. En la tabla 6 se resumen sus principales hallazgos.

Tabla 6. Resumen de resultados de riesgo de depresión asociado con el uso de sustancias

| Referencia/ Calidad | Variable | | Medida de asociación | Resultado | IC 95% |
|--------------------------------|---|-----------------------------|----------------------|-----------|------------|
| Fergusson, 2009 (10) (+) | Abuso o dependencia al alcohol | | OR ^a | 1,66 | 1,08; 2,55 |
| Khaled, 2012 (11) (+) | Consumo de cigarrillo (referencia fumadores pesados previos) | Fumadores pesados actuales | HR ^b | 3,3 | 1,8; 6,2 |
| | | Fumadores livianos actuales | | 1,6 | 0,9; 3,1 |
| | | No fumadores | | 1,7 | 1,1; 2,8 |
| | | Fumadores livianos previos | | 1,2 | 0,7; 2,1 |
| Lucas, 2011 (12) (+) | Consumo de cafeína (referencia una o menos tazas de café a la semana) | 2 a 6 tazas a la semana | RR ^c | 1,00 | 0,88; 1,14 |
| | | 1 taza al día | | 0,92 | 0,83; 1,02 |
| | | 2 a 3 tazas al día | | 0,85 | 0,75; 0,95 |
| | | 4 o más tazas al día | | 0,80 | 0,64; 0,99 |

- a. Ajustado por eventos vitales estresantes, uso de *cannabis*, conducta criminal, comportamiento agresivo.
- b. Ajustado por edad, sexo, estrés, historia familiar de depresión, tendencia a beber, uso de drogas bajo presión, dolor, enfermedades crónicas, dolor, trauma en la niñez, estado civil y educación.
- c. Ajustado por ingesta total de energía, suplencia hormonal, tabaquismo, índice de masa corporal, actividad física, estado civil, asistencia a actividades comunitarias, diagnóstico de cáncer, diabetes mellitus, hipertensión, infarto agudo de miocardio e índice de salud mental.

El de Fergusson y colaboradores (10) fue un estudio en el que se tomó una cohorte de niños nacidos en Christchurch (Nueva Zelanda) en 1977, que fueron evaluados al nacimiento, y a las edades de 4 meses, 1 año, y cada año hasta los 16 años, y a los 18, 21 y 25 años. Como factor pronóstico se evaluó la dependencia al alcohol según criterios del DSM-IV. Modelos de ecuaciones estructurales sugieren que el mejor modelo causal era en el cual había una asociación unidireccional desde el alcoholismo hacia la depresión mayor, pero no había un efecto reverso desde depresión mayor hacia abuso o dependencia al alcohol.

Otra investigación evaluó el efecto de ser fumador pesado sobre el riesgo de depresión mediante un estudio de cohortes (11). Incluyó 3.824 pacientes; 479 fumadores pesados actuales, 1.184 fumadores pesados previos y 1.785 que nunca habían fumado, quienes fueron seguidos por espacio de 12 años. Este estudio muestra que el uso persistente y pesado de cigarrillo es un factor de riesgo para depresión. Aunque no hacía parte de la pregunta principal, también muestra que la historia familiar de depresión, el uso de drogas bajo estrés, el trauma en la niñez, el menor sentido de coherencia, el dolor y el sexo femenino son factores de riesgo para un episodio depresivo.

Por otra parte, se realizó un estudio que buscó analizar la relación entre el consumo de café y cafeína, y el desarrollo de depresión en mujeres (12). Incluyó a 50.939 mujeres de Estados Unidos, con edad comprendida entre 30 y 35 años, que fueron seguidas de 1996 a 2006, donde contaban con más de 60 años. Esta relación se encontró únicamente con el consumo de café con cafeína, con el descafeinado no se observó relación con la depresión. Por tratarse de un estudio observacional, no puede probar que la cafeína o el café con cafeína reduce el riesgo de depresión, sino que solo sugiere la posibilidad de un efecto protector.

6.3 Ancianos

Se incluyeron cuatro estudios específicamente dirigidos a población de edad, tres fueron estudios de cohortes y un metaanálisis en los que se buscó la asociación de diferentes factores de riesgo con depresión en población geriátrica. El resumen de los resultados se encuentra en la tabla 7.

Tabla 7. Resumen de resultados de variables asociadas con depresión en población geriátrica

| Referencia/ Calidad | Desenlace | Variable | Medida de asociación | Resultado | IC 95% |
|--|--------------------------------|---|----------------------|--------------------------|------------|
| Vink, 2009 (13) (+) | Depresión/ Ansiedad | Bajo nivel educativo | <i>OR</i> | 1,18 | 1,05; 1,32 |
| | | Depresión pura | | Limitaciones funcionales | 1,46 |
| | Enfermedades crónicas | | | 1,32 | 1,16; 1,51 |
| Barcelós- Ferreira, 2010 (14) (+) | Depresión | Sexo femenino | <i>OR</i> | 2,25 | 1,25; 4,05 |
| Lynes, 2009 (15) (+) | Episodios depresivo | Historia de depresión mayor | <i>RR</i> | 2,97 | 1,08; 8,12 |
| | | Historia de depresión subsindromática | | 2,86 | 1,33; 6,15 |
| | | Trastorno relacionado con alcohol o trastorno de ansiedad | | 2,67 | 1,22; 5,86 |
| Lucas, 2011 (16) (++) | Depresión | Actividad física 10 a 29 minutos al día | <i>RR</i> | 0,82 | 0,76; 0,87 |
| | | Actividad física 30 a 59 minutos al día | | 0,78 | 0,72; 0,83 |
| | | Actividad física 60 a 89 minutos al día | | 0,69 | 0,63; 0,76 |
| | | Actividad física > 90 minutos al día | | 0,65 | 0,57; 0,74 |
| | | Ver televisión 2 a 5 horas al día | | 1,05 | 0,94; 1,18 |
| | | Ver televisión 6 a 10 horas al día | | 1,04 | 0,92; 1,16 |
| | | Ver televisión 11 a 20 horas al día | | 1,08 | 0,97; 1,21 |
| | | Ver televisión > 21 horas al día | | 1,13 | 1; 1,27 |

El estudio de Vink incluyó 1.712 participantes, quienes fueron seguidos por nueve años y en quienes se evaluaron factores de riesgo sociodemográficos, relacionados con salud, y estilo de vida y psicosociales (13). Tiene la limitación de que la evaluación de depresión se basa en síntomas autorreportados y no se usaron escalas de medición o criterios diagnósticos. En nueve años, 184 sujetos (10,8%) desarrollaron depresión; 93 (5,4%), ansiedad, y 103 (6,0%), ansiedad más depresión. Se reportó que los participantes con ambos diagnósticos presentan mayor severidad en síntomas de depresión ($t = -4,79$; $p < 0,01$) y en síntomas ansiosos ($t = -3,74$; $p > 0,01$). Los hallazgos muestran que las mujeres tuvieron mayor riesgo de desarrollar los tres desenlaces ($OR = 1,84$ IC 95%: 1,34; 2,53; $p < 0,01$); las personas mayores de 80 años tuvieron mayor riesgo de tener depresión pura ($OR = 1,04$ IC 95%: 1,02; 1,06; $p < 0,01$). Los autores concluyen que los factores de riesgo asociados con el desarrollo de depresión son sexo

femenino, edad mayor (> 80), menor nivel educativo, limitaciones funcionales, funcionamiento cognitivo y síntomas depresivos o neuróticos al inicio de los estudios.

En un metaanálisis de estudios de corte transversal (14), que incluyó 17 estudios, la población fueron hombres y mujeres mayores de 60 años residentes en Brasil, la edad promedio estuvo entre 66,5 años y 84 años. Encontraron, también, que había una asociación significativa entre la enfermedad cardiovascular y otras enfermedades con la depresión en ancianos. No reportan el tamaño del efecto. Finalmente, se halló una tendencia leve a mayor depresión en ancianos mayores de 70 años.

Por su parte, Lynes y colaboradores (15) realizaron un estudio de cohortes en el que se buscó examinar un amplio número de predictores clínicos, funcionales y psicológicos de episodio depresivos en un grupo de ancianos en cuidado primario. La calidad del estudio fue considerada como (+), debido al alto porcentaje de pérdidas en el seguimiento y a que no parece que la evaluación del desenlace y las exposiciones haya sido ciega. El estudio incluyó 617 pacientes, con edad mayor o igual a 65 años, que eran atendidos en clínicas de medicina interna, geriatría y medicina familiar, quienes fueron seguidos por cuatro años. Concluyen que en mayores de 65 años la presencia de síntomas depresivos subclínicos, la historia de depresión mayor, y el abuso de alcohol o de trastornos de ansiedad son factores que se asocian con el desarrollo subsecuente de episodio depresivo mayor.

La actividad física se ha propuesto como un factor protector para el desarrollo de depresión, al respecto se realizó un estudio de cohortes que buscó determinar si la actividad física regular y ver televisión son factores asociados con el desarrollo de depresión clínica en ancianas (16). Este estudio se consideró con calidad (++), a pesar de que la evaluación de la exposición fue hecha por autoreporte y se dejaron por fuera del estudio aquellas personas que no fueron diagnosticadas o que nunca consultaron. Concluyeron que altos niveles de actividad física estaban asociados con menor riesgo de depresión. El riesgo relativo multivariado, que comparaba el mayor nivel de actividad física (90 minutos/día) con el menor (< 10 minutos/día), era RR 0,80 (IC 95%: 0,70, 0,92; $p < 0,001$). En contraste, el riesgo de depresión aumentaba entre mayor tiempo se gastara al día viendo televisión.

6.4 Estudios en población colombiana

Se incluyeron tres estudios colombianos para esta pregunta, el primero fue un estudio transversal (17) que buscó analizar la prevalencia del síndrome depresivo y los factores asociados con la depresión en Colombia. Se incluyeron 2.1274 participantes, y se encontró que el 11,6% puntuaban para depresión leve y el 4%, para depresión moderada a severa. Como conclusiones en este estudio, el análisis bivariado encontró que la edad, estrato social, ansiedad, percepción familiar, percepción de la salud, percepción general de sí mismo, sexo e intentos de suicidio estaban asociados con depresión. Con el

modo de regresión logística ordinal se encontró asociación entre depresión y los siguientes factores: percepción de la salud como mala, baja cohesión familiar, baja ansiedad, intento de suicidio en toda la vida, en el último año y baja satisfacción con los logros personales (tabla 8).

La ansiedad fue el factor que más se asoció con la depresión, los factores que se encontraron más relacionados son:

- Nivel alto: ansiedad, intento de suicidio en el último año, percepción de la salud como mala y pobre unión familiar.
- Nivel medio: intento de suicidio en toda la vida, sexo femenino, poca satisfacción con logros personales.

En un estudio posterior del mismo autor (5), se buscó analizar la prevalencia del síndrome depresivo y los factores asociados con la depresión en Colombia; este estudio transversal contó con 6.116 participantes. Se encontró que 612 personas (10,0% IC 95%: 9,2; 10,7) tuvieron un episodio depresivo en los 12 meses previos a la encuesta, y 520 (8,5% IC 95%: 7,8; 9,2), en el último mes. Si bien por su diseño no determina factores de riesgo, da una idea importante sobre las características demográficas asociadas con la población con depresión. Los factores asociados con la depresión en el último mes fueron ser mujer, considerar el estado de salud propio como regular o malo, sufrir de dolores o molestias, tener dificultades en las relaciones interpersonales, consumir marihuana o sustancias adictivas, medicamentos estimulantes o calmantes, tener dependencia al alcohol o estar desempleado con discapacidad (tabla 8).

El tercer estudio colombiano incluido fue otro estudio transversal (18) que evaluó la prevalencia depresión en una población general urbana, y determinar el papel de asociación o confusión de varios factores de riesgo reconocidos en la literatura médica. Incluyó 1.505 participantes, con un 70,6% de mujeres, con mediana de edad de 34 años en hombres y 36 años en mujeres. El estudio no estudia como tal factores de riesgo relacionados con trastorno depresivo, sino con síntomas depresivos, lo cual limita la aplicabilidad de los resultados a nuestra guía, pues los objetivos son diferentes; sin embargo, se pueden utilizar, aunque con cautela. Factores asociados con síntomas: ser mujer, historia de intento de suicidio, historia clínica de cefalea y familiar de cefalea diaria crónica, historia de pérdidas significativas recientes y tener dificultades laborales o familiares; en forma protectora, estaba asociado con la escolaridad (tabla 8).

Tabla 8. Resumen de resultados de variables asociadas con depresión en población colombiana

| Referencia/Calidad | Desenlace | Variable | Resultado (OR) | IC 95% | |
|-------------------------------------|---------------------|--|--------------------------|------------|----------|
| Gómez-Restrepo, 1997 (17) (+) | Depresión | Percepción de la salud como regular | 1,3 | 1,2; 1,46 | |
| | | Percepción de la salud como mala | 2,1 | 1,8; 2,6 | |
| | | Sexo femenino | 1,3 | 1,2; 1,4 | |
| | | Baja cohesión familiar | 6,1 | 2,0; 18 | |
| | | Ansiedad | 12,9 | 11,7; 14,3 | |
| | | Intento de suicidio en el último año | 3,8 | 2,8; 5,1 | |
| | | Intento de suicidio en toda la vida | 2,0 | 1,7; 2,1 | |
| | | Baja satisfacción con los logros | 1,7 | 1,5; 2,9 | |
| | | Deseo de consultar por nervios | 1,3 | 1,2; ,5 | |
| | | Antecede de problemas mentales en la familia | 1,3 | 1,1; 1,6 | |
| | | Valores morales semejantes a los de la familia | 1,2 | 1,1; 1,3 | |
| | | Edad 22-44 años | 0,8 | 0,7; 0,8 | |
| | | Tolerancia con los otros | 1,3 | 1,1; 1,6 | |
| Gómez-Restrepo, 2004 (5) (+) | Episodio depresivo | Sexo femenino | 2,1 | 1,5; 2,7 | |
| | | Desempleado con discapacidad | 2,0 | 1,2; 3,5 | |
| | | Autoevaluación de salud regular | 1,0 | 1,6; 2,5 | |
| | | Autoevaluación de salud mala o muy mala | 3,8 | 2,6; 5,4 | |
| | | Dificultad en relaciones interpersonales | Grave | 2,7 | 1,5; 4,6 |
| | | | Moderada | 1,7 | 1,2; 2,5 |
| | | | Poca | 1,5 | 1,1; 2,0 |
| | | Dolor o molestia | Extremo | 2,2 | 1,2; 4,3 |
| | | | Intenso | 2,0 | 1,4; 2,7 |
| | | | Moderado | 1,4 | 1,1; 1,9 |
| | | Consumo de sustancias | Estimulantes o calmantes | 1,9 | 1,5; 2,4 |
| Marihuana | 2,7 | | 1,5; 4,9 | | |
| Dependencia al alcohol | 2,6 | | 1,8; 3,8 | | |
| Antecedentes patológicos | 2,1 | 1,5; 2,8 | | | |
| Rueda-Sanchez, 2008 (18) (+) | Síntomas depresivos | Sexo femenino | 2,73 | 1,80; 4,15 | |
| | | Educación secundaria | 0,55 | 0,37; 0,84 | |
| | | Educación superior | 0,35 | 0,20; 0,61 | |
| | | Intento de suicidio previo | 3,67 | 1,97; 6,83 | |
| | | Problemas de sueño | 3,14 | 1,98; 4,98 | |
| | | Historia de cualquier tipo de cefalea | 1,90 | 1,33; 2,72 | |
| | | Antecedente familiar | 1,65 | 1,16; 2,33 | |
| | | Pérdidas recientes | 1,77 | 1,18; 2,67 | |
| Dificultades laborales | 2,13 | 1,48; 3,07 | | | |

6.5 Eventos vitales estresantes

Se realizó un estudio de casos y controles (19) que buscó determinar la relación causal entre eventos estresantes y episodios depresivos previos sobre el desarrollo de depresión mayor. Incluyó 1.197 pares de gemelos hombres y 829 pares de gemelos mujeres. La calidad del estudio fue considerada como (++); sin embargo, tiene en contra que no se controlan experiencias ambientales que hayan sido únicas en un gemelo. Si estas experiencias influyen sobre los factores de riesgo y el resultado, se podrían sobrestimar los efectos causales.

Los resultados del estudio fueron:

- En pares de gemelos hombres la exposición a eventos vitales estuvo asociada con la aparición de depresión en los siguientes tres meses (OR = 4,55; IC 90%: 3,49; 5,90; $P < 0,001$). Después de ajustar con el análisis de propensión la asociación entre eventos vitales y depresión fue: OR = 1,53 (IC 90% 1,24; 1,88; $p < 0,001$).
- En pares de gemelas mujeres, la exposición a eventos vitales también estuvo asociada con la aparición de depresión en los siguientes tres meses (OR = 5,85; IC 90%: 4,22; 8,06; $p < 0,001$). Después de ajustar con el análisis de propensión la asociación entre eventos vitales y depresión fue: OR = 1,79 (IC 90%: 1,33; 2,41; $p = 0,001$).
- En pares de gemelos hombres tener episodios depresivos previos estuvo asociado con la aparición de depresión (OR = 5,20; IC 90%: 3,67; 7,27; $p < 0,001$). Después de ajustar con el análisis de propensión la asociación entre eventos vitales y depresión fue: OR = 1,58 (IC 90%: 0,87; 2,88; $p = 0,10$).
- De manera análoga en pares de mujeres, la exposición a eventos vitales estuvo asociada con la aparición de depresión en los siguientes tres meses, con un OR = 3,68; IC 90%: 2,66; 5,04; $p < 0,001$. Después de ajustar con el análisis de propensión la asociación entre eventos vitales y depresión fue: OR 1,66 (IC 90%: 0,95; 2,89; $p = 0,07$).
- Se encontró que los eventos estresantes estaban fuertemente asociados con un mayor riesgo de desarrollar depresión mayor en mujeres y hombres gemelos en toda la muestra (OR = 5,85 y 4,55, respectivamente), en niveles considerablemente más bajos en mujeres y hombres gemelos monocigóticos (OR = 2,29 y 2,19) discordantes para exposición a eventos estresantes.
- La presencia de un episodio depresivo previo predecía fuertemente el riesgo para depresión mayor en mujeres y hombres gemelos en toda la muestra (OR = 3,68 y 5,20, respectivamente).
- En parejas monocigóticas discordantes para exposición, la asociación fue débil en hombres (OR = 1,41) y ausente en mujeres (OR = 1,00) gemelas. Hubo asociación moderada entre episodios depresivos previos y episodios depresivos en hombres (OR = 1,58) y mujeres gemelas (OR = 1,66).

6.6 Largo plazo y recurrencia

Se incluyeron tres estudios, el primero (20) para identificar factores asociados con el pronóstico a largo plazo de la depresión; el segundo, un estudio para evaluar factores asociados con recurrencia (21), y finalmente, un estudio que evaluó los síntomas residuales como predictor de recaída (22). En la tabla 9 se resumen los resultados de estos estudios.

Colman realizó un estudio de cohortes en el que se siguió a 585 pacientes durante siete años, con entrevistas cada dos años. La calidad del estudio se consideró como (+), basados en las pérdidas en el seguimiento y en que las fechas prolongadas en el seguimiento hacían muy difícil garantizar que se tratara de un episodio real. Por otra parte, no era posible diferenciar entre aquellos que presentaban recaídas y recurrencias (20).

Para examinar predictores de recurrencia en depresión se realizó un estudio de cohortes (21), que incluyó 187 pacientes que fueron seguidos por 5,5 años, con puntos de seguimiento a los 3, 12, 24, 36 y 66 meses. La calidad del estudio fue calificada como (+), teniendo en cuenta que el tamaño de muestra es pequeño, lo que puede afectar el poder del estudio y la fuerza de la asociación entre recurrencia y los predictores. Sin embargo, como fortalezas se encontró, mediante el análisis de regresión de Cox, que no hay efecto de confusión de la duración del último episodio en la relación entre predictores y tiempo de recurrencia, hubo cegamiento de evaluadores y se no se encontró efecto de confusión con potenciales predictores como eventos en la niñez.

El número de episodios previos, síntomas residuales y una serie de factores de vida eran predictores de recurrencia en el seguimiento de 5,5 años en pacientes con depresión recurrente. Estos factores (episodios previos y síntomas residuales) explicaban el 15% de la variación en la recurrencia, indicando un efecto de tamaño mediano.

Por otra parte, en un estudio observacional abierto se evaluó la capacidad de los síntomas depresivos residuales para predecir recaídas (22). Su calidad fue calificada como (+). Incluyó hombres y mujeres con rango de edad entre los 18 y 75 años, con diagnóstico de depresión, que participaron en estudio abierto con el uso de citalopram (dosis media al final de la fase aguda 39,8 mg \pm 15,4). Se encontró que más del 90% de los pacientes con remisión de la enfermedad tuvieron al menos un síntoma residual depresivo (mediana = 3). El síntoma residual más común fue el aumento del peso (71,3%) e insomnio nocturno (54,9%). Los dominios sintomáticos residuales más comunes fueron perturbación del sueño (71,7%) y perturbación en el apetito/peso (35,9%). Aquellos que fueron remitidos antes de seis semanas tuvieron menos síntomas residuales al final del estudio que aquellos que se remitieron después. Las alteraciones en el sueño no fueron predictores de recaída durante el seguimiento,

mientras que tener un mayor número de dominio de síntomas residuales estaba asociado con una mayor probabilidad de recaída.

Tabla 9. Resumen de resultados de variables asociadas a recurrencias

| Referencia/ Calidad | Desenlace | Grupo de estudio | Variable | Resultado (OR) | IC 95% |
|------------------------------------|----------------------------|---|------------------------------|-------------------|------------------|
| Colman, 2011 (20) (+) | Depresión mayor | Muestra total <i>n</i> = 585 | Consumo diario de cigarrillo | 2,68 | 1,54; 4,67 |
| | | | Historia de depresión | 3,50 | 1,95; 6,27 |
| | | | Bajo nivel de instrucción | 1,10 | 1,03; 1,18 |
| | | Historia de depresión <i>n</i> = 236 | Consumo diario de cigarrillo | 4,79 | 2,03; 11,32 |
| | | | Bajo nivel de instrucción | 1,14 | 1,03; 1,25 |
| | | Sin historia de depresión <i>n</i> = 277 | Gravedad de los síntomas | 1,09 | 1,00; 1,25 |
| | | Síntomas leves <i>n</i> = 290 | Consumo diario de cigarrillo | 2,59 | 1,16; 5,79 |
| | | | Historia de depresión | 4,34 | 1,66; 11,35 |
| | | Síntomas severos <i>n</i> = 295 | Consumo diario de cigarrillo | 2,79 | 1,17; 6,65 |
| | | | Historia de depresión | 3,15 | 1,31; 7,58 |
| Inmigración | 0,23 | | 0,06; 0,92 | | |
| Ten Doeschate, 2010 (21) (+) | Recurrencia | | Número de episodios previos | 1,69 | 1,35; 2,16 |
| | | | Molestias diarias | 1,67 | 1,23; 2,36 |
| | | | Síntomas residuales | 1,10 | 1,02 ; 1,18 |
| | | | Puntaje Beck | 1,66 | 1,15; 2,38 |
| | | | Puntaje SCL-90 | 6,08 | 2,65; 13,9 |
| | | | Puntaje DAS | 1,009 | 1,004; 1,014 |
| Nierenberg, 2010 (22)(+) | Recaída | | Con síntomas residuales | 16,2 | <i>P</i> = 0,008 |
| | | | Sin síntomas residuales | 15,0 | |

Nota: SCL 90 lista de chequeo de síntomas-90 DAS: Escala de actitudes disfuncionales.

6.7 Trabajo

Se incluyeron dos estudios, uno dirigido a evaluar la relación entre desempleo y depresión (23), y otro que probó la hipótesis de que el ausentismo laboral por enfermedad aumenta el riesgo de depresión en trabajadores (24).

Tabla 10. Resumen de resultados del desempleo y ausentismo laboral en relación con depresión

| Referencia/Calidad | Desenlace | Variable | Medida de asociación | Resultado | IC 95% |
|----------------------------|--------------------------|--|----------------------|-----------|------------|
| Jefferis, 2011 (23) (+) | Depresión clínica | Empleo inicial y a los 6 meses | OR | 1,0 | - |
| | | Desempleo inicial y a los 6 meses | | 0,83 | 0,48; 1,43 |
| | | Empleo inicial y desempleo a los 6 meses | | 1,58 | 0,76; 3,27 |
| | | Desempleo inicial y empleo a los 6 meses | | 1,16 | 0,62; 2,19 |
| Melchior, 2009(24) (+) | Depresión | Sin incapacidades | OR ^a | 1,0 | - |
| | | 1 incapacidad | | 1,59 | 1,34; 1,88 |
| | | > 2 incapacidades | | 2,13 | 1,77; 2,56 |

a. Ajustado por edad, género, grado ocupacional, estado civil, tabaquismo, consumo de alcohol y síntomas depresivos subclínicos.

El desempleo es un factor que podría pensarse como un factor de riesgo para depresión. Con el ánimo de investigar las asociaciones entre depresión y desempleo, se realizó un estudio de cohortes en el que se incluyeron 3.969 pacientes provenientes de centros de atención primaria de Chile, España, Reino Unido, Eslovenia, Estonia, Holanda y Portugal. Los participantes fueron reclutados desde abril de 2003 y septiembre de 2004, y seguidos por 24 meses (23). La calidad de este estudio se consideró como (+), teniendo en cuenta que no se incluyó si el empleo era de tiempo completo, parcial o subempleo, por lo cual no se pueden asociar los resultados a un tipo de empleo. No se tiene información sobre si los participantes eran desempleados por causas de salud, lo cual puede implicar también alteraciones en la salud mental. Si los desempleados con depresión tienden a buscar menos ayuda que los empleados con depresión, estos pueden estar subrepresentados en la muestra e introducir sesgo en los resultados. No se encontró asociación entre desempleo y depresión clínica a los 12 meses ni en el análisis crudo ni al ajustar; sin embargo, al evaluar síntomas depresivos como desenlace se encontró asociación entre desempleo y síntomas depresivos específicamente cuando la persona tenía empleo inicialmente y perdió el empleo (tabla 10).

Por su parte, Melchior y colaboradores (24) publicaron un estudio de cohortes para probar la hipótesis de que el ausentismo laboral por enfermedad predice en los trabajadores un riesgo posterior de depresión. El estudio incluyó 11.487 pacientes, seguidos por un espacio de tres años. La calidad del estudio se definió como moderada. A favor se contó con que la evaluación de la exposición se basó en reportes oficiales, lo que disminuyó el sesgo de memoria. Adicionalmente, se realizó ajuste del modelo tomando en cuenta los principales factores de confusión. Comparados con los trabajadores sin ausentismo laboral por enfermedad durante el periodo estudiado, aquellos con ausentismo laboral eran

más dados a desarrollar o estar deprimidos en el seguimiento. Por un periodo de ausencia por enfermedad (OR = 1,53, IC 95%: 1,28; 1,82); por dos o más periodos (OR = 1,95, IC 95%: 1,61; 2,36). El estudio concluye que los trabajadores con incapacidades prolongadas tienen el doble de riesgo de padecer depresión que los que no tuvieron incapacidades. Las incapacidades psiquiátricas como no psiquiátricas predijeron depresión, aunque la asociación más fuerte se encontró con las incapacidades psiquiátricas (tabla 10).

6.8 Otros estudios

Existe gran diversidad de variables que se han estudiado como predictores de depresión. A continuación se describen otros estudios sobre el tema.

Con el ánimo de evaluar si la baja estima es un factor de riesgo para depresión, se realizaron dos estudios de cohortes que fueron presentados en un reporte por Orth y colaboradores, en 2009 (25). El estudio 1 incluyó a 1.657 pacientes, seguidos por nueve años, y el estudio 2, a 2.479 pacientes, seguidos por cuatro años. La calidad del estudio fue (+), ya que el estudio parte de población general, por lo cual se desconoce si los resultados se pueden extrapolar a población clínica. Concluyó que la baja autoestima predice subsecuentes síntomas depresivos; sin embargo, los síntomas depresivos no predicen subsecuentes niveles de autoestima. Este patrón de resultados se replicó en todos los grupos de edades para síntomas cognitivos y somáticos de depresión. Los resultados, entonces, sugieren que la baja autoestima opera como un factor de riesgo para desarrollo de síntomas depresivos en todas las fases de la vida adulta (25).

Finalmente, para la generación de esta recomendación se seleccionó otro estudio que evaluó la asociación que existe entre la asistencia a servicios religiosos y dos aspectos de bienestar espiritual (religioso y existencial) en el riesgo de depresión mayor (26). Su calidad se consideró como (+), por la presencia de probable sesgo de memoria, y sus resultados se presentan en la tabla 11.

Tabla 11. Resumen de resultados de otros estudios que evalúan factores asociados con depresión

| Referencia/Calidad | Desenlace | Variable | Medida de asociación | Resultado | IC 95% |
|---------------------------|------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------|------------|
| Maselko, 2009 (26) (+) | Depresión mayor | Asistencia a servicios religiosos | OR ^a | 0,71 | 0,51; 0,99 |
| | | Bienestar religioso medio | | 1,50 | 1,03; 2,18 |
| | | Bienestar religioso alto | | 1,50 | 0,97; 2,32 |
| | | Bienestar existencial medio | | 0,51 | 0,35; 0,74 |
| | | Bienestar existencial alto | | 0,28 | 0,18; 0,42 |

^a Ajustado por edad, ingreso, raza, estado civil y género.

En el estudio se observó que asistir a un servicio religioso estaba asociado con una disminución del 30% de desarrollar depresión; sin embargo, altos niveles de bienestar religioso estaban asociados con 1,5 veces mayor riesgo de desarrollar depresión. Adicionalmente, los individuos en el tercil superior del bienestar existencial tenían un 70% menos de posibilidades de desarrollar depresión, comparados con los individuos del tercil inferior.

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Para la elaboración de esta recomendación se tuvo en cuenta información, proveniente, principalmente, de estudios de cohorte que evaluaron un espectro amplio de factores de riesgo que históricamente han sido reportados en la literatura, lo que corrobora los reportados en el CANMAT (6). La calidad de la evidencia en general obtuvo una calificación de (+) por las limitaciones relacionadas con los diseños observacionales y descritas en cada uno de los estudios.

En la reunión de generación de recomendaciones se discutió que es importante especificar cuáles de los factores psicosociales como: desempleo, separación conyugal, eventos vitales estresantes, entre otros, ya que estos son muy variados y se asocian con un mayor riesgo de depresión. Para esto, también se tomaron en consideración los estudios realizados en población colombiana para optimizar la validez externa de la recomendación.

Los factores asociados con depresión en adultos son: historia previa de episodio depresivo, historia familiar de depresión, sexo femenino, problemas psicosociales, como desempleo, separación conyugal, eventos vitales estresantes, abuso y dependencia de sustancias, incluyendo alcohol y cigarrillo; personas que consultan con frecuencia el sistema de salud, personas con enfermedades médicas crónicas, especialmente cuando hay compromiso de la funcionalidad (enfermedad cardiovascular,

diabetes, las que involucran dolor crónico y trastornos neurológicos), otros trastornos psiquiátricos (trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad), épocas de cambios hormonales (embarazo y menopausia), historia de intentos de suicidio y sedentarismo.

Estos factores de riesgo deben ser considerados en la evaluación del paciente en consulta para la detección de casos de depresión.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea evaluado adecuadamente, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Historia clínica completa.
- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para evaluar al paciente.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

La evaluación de factores de riesgo beneficia a los pacientes, pues facilita la detección temprana de depresión en población adulta que consulta los servicios de salud. No se considera que la evaluación implique riesgos para los pacientes.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la fundación “Unidos Contra la Depresión - FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular no se hizo manifiesta algún valor o preferencia en particular.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Los estudios en población colombiana tienen limitaciones importantes por su diseño. La identificación de factores de riesgo implica estudios observacionales tipo cohortes, los cuales aportarían una información más válida y aplicable a la población colombiana.

Referencias

1. Draper B, Pfaff JJ, Pirkis J, et al. Long-term effects of childhood abuse on the quality of life and health of older people: results from the Depression and Early Prevention of Suicide in General Practice Project J Am Geriatr Soc. 2008;56:262-71.
2. Clarke DM, Currie KC. Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: a review of the epidemiology, risk and treatment evidence. Med J Aust. 2009;190(7 Suppl):S54-60.
3. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Med. 2011;9-90
4. Posada Villa JA, Aguilar Gaxiola SA, Magaña CG, et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio nacional de salud mental. Colombia, 2003. Rev Col Psiq. 2004;33:241-62.
5. Gómez-Restrepo C, Bohórquez A, Pinto Masis D, et al. Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población colombiana. Rev Panam Salud Pública. 2004;16:378-86.
6. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. J Affect Disord. 2009; 117 Suppl 1:S1-64.
7. Bellon JA, Luna JD, King M, et al. Predicting the onset of major depression in primary care: international validation of a risk prediction algorithm from Spain. Psychological Med. 2011;41:2075-88.
8. Lund R, Nielsen KK, Hansen DH, et al. Exposure to bullying at school and depression in adulthood: A study of Danish men born in 1953. Eur J Public Health. 2008;19:111-6.
9. Gudmundsson P, Andersson S, Gustafson D, et al. Depression in Swedish women: relationship to factors at birth. Eur J Epidemiol. 2011;26:55-60
10. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression. Arch Gen Psychiatry. 2009;66:260-6.
11. Khaled SM, Bulloch AG, Williams JVA, et al. Persistent heavy smoking as risk factor for major depression (MD) incidence e Evidence from a longitudinal Canadian cohort of the National Population Health Survey. J Psychiatric Res. 2012;46:436-43.
12. Lucas M, Mirzaei F, Okereke O, et al. Coffee, caffeine, and risk of depression among women. Arch Intern Med. 2011;171:1571-8.

13. Vink D, Aartsen M, Comijs H, et al. Onset of anxiety and depression in the aging population: comparison of risk factors in a 9 year prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17:642-52.
14. Barcelós-Ferreira R, Izbicki R, Steffens D, et al. Depressive morbidity and gender in community-dwelling Brazilian elderly: systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatrics*. 2010;22:712-26.
15. Lyness JM, Yu Q, Tang W, et al. Risks for depression onset in primary care elderly patients: potential targets for preventive interventions. *Am J Psychiatry*. 2009;166:1375-83.
16. Lucas M, Mekary R, Pan A, et al. Relation between clinical depression risk and physical activity and time spent watching television in older women: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2011;174:1017-27.
17. Gómez-Restrepo C, Rodríguez Malagón N. Factores de riesgo asociados al síndrome depresivo en la población colombiana. *Rev Col Psiq*. 1997;26:23-35.
18. Rueda-Sanchez M, Díaz-Martínez L, Rueda-Jaimes G. Prevalencia del trastorno depresivo mayor y factores asociados: un estudio poblacional en Bucaramanga (Colombia). *Rev Col Psiquiatría*. 2008;37:159-68.
19. Kendler KS, Gardner CO. Dependent stressful life events and prior depressive episodes in the prediction of major depression. The problem of causal inference in psychiatric epidemiology. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:1120-7.
20. Colman I, Naicker K, Zen Y, et al. Predictors of long-term prognosis of depression. *CMAJ*. 2011;183:1969-76.
21. Ten Doesschate M, Bockting C, Koeter M, et al. Prediction of recurrence in recurrent depression: a 5.5 year prospective study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:984-91.
22. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psych Med*. 2010;40:41-50.
23. Jefferis BJ, Nazareth I, Marston L, et al. Associations between unemployment and major depressive disorder: Evidence from an international, prospective study (the predict cohort). *Soc Sci Med*. 2011;73:1627-34.
24. Melchior M, Ferrie JE, Alexanderson K, et al. Using sickness absence records to predict future depression in a working population: prospective findings from the GAZEL cohort. *Am J Public Health*. 2009;99:1417-22.
25. Orth U, Robins RW, Maes J, et al. Low self-esteem is a risk factor for depressive symptoms from young adulthood to old age. *J Abn Psychol*. 2009;118:472-8.
26. Maselko J, Gilman SE, Buka S. Religious service attendance and spiritual well-being are differentially associated with risk of major depression. *Psychol Med*. 2009;39:1009-17.

Capítulo 2. Tamización

1. Preguntas

2. ¿Qué instrumentos/escalas tienen las mejores propiedades para tamización de personas con depresión en un nivel de atención de baja complejidad en Colombia?
 - A. En población general adulta, en centros de atención primaria, centros de atención secundaria o en comunidad, ¿cuál es el desempeño (características operativas y razones de probabilidades) de las pruebas de tamización (Zung, Beck, GHQ, CES-D, GDS [Yesavage], PHQ, y preguntas Whooley [1 o 2 ítem]) comparados con los criterios de CIE 10 o DSM-IV para la detección temprana de pacientes con depresión?
 - B. En población general adulta que recibe atención en salud en centros de baja, mediana o alta complejidad en Colombia, ¿cuál de las escalas para tamizaje de depresión que han sido validadas en Colombia presenta mayor confiabilidad y validez?
3. ¿Cuál es la utilidad de realizar la tamización para detección temprana de la depresión en población general adulta que recibe atención primaria?

2. Recomendaciones

2.1 Cuando evalúe cualquier paciente mayor de 18 años en consulta clínica y encuentre uno o más factores de riesgo **debe** proceder a realizar las siguientes preguntas específicas:

A. ¿Durante los últimos 30 días se ha sentido a menudo desanimado, deprimido o con pocas esperanzas?

B. ¿Durante los últimos 30 días ha sentido menudo poco interés o placer al hacer cosas que habitualmente disfrutaba?

Si la respuesta del paciente mayor de 18 años a alguna de las dos preguntas de tamización fue afirmativa el médico debe confirmar el diagnóstico de un episodio depresivo único o recurrente.

Recomendación fuerte a favor de la tamización en población de riesgo para depresión.

Puntos de buena práctica clínica

- Para la confirmación del diagnóstico de depresión use los criterios de la clasificación internacional de enfermedades 10 edición (CIE-10).
- En pacientes con dificultades de comunicación por ejemplo: deficiencias sensoriales o problemas de aprendizaje, haga las preguntas al familiar o cuidador.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas, psicólogos y enfermeras profesionales en el diagnóstico oportuno del episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente en adultos.

4. Fundamentación

En el último Estudio Nacional de Salud Mental (1) realizado en Colombia se registró que el 14,2% de las personas con trastornos del estado de ánimo han usado los servicios de salud en los últimos 12 meses (5,2% el médico general, 2,2% psiquiatra), esto hace considerar que es probable que una baja proporción de sujetos no sean detectados en la consulta clínica habitual.

Por otro lado, existe evidencia de que la capacidad de los médicos de atención primaria para realizar diagnósticos adecuados de depresión varía entre los países; su sensibilidad oscila entre el 31,5% y el 75,5%, y la especificidad, del 61% al 93,7% (2). En Colombia, en un reporte sobre exactitud en el diagnóstico de médicos de atención primaria, antes de un entrenamiento en trastornos depresivos, la sensibilidad fue del 60% (IC 95%: 43,3; 75,1), y la especificidad fue del 46,8%, con un IC 95%: 37,3; 56,5 (3). Con estos resultados es factible suponer que en los centros de atención primaria en Colombia puede existir un subdiagnóstico de este trastorno.

La tamización o cribado (*screening*) definida por la OMS es: “La identificación presuntiva, con la ayuda de unas pruebas, de exámenes, o de otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había pasado desapercibida”, es considerada una medida preventiva, cuyo propósito es disminuir las complicaciones de las patologías y la mortalidad, y aumentar la calidad de vida (4). La identificación del caso es un tipo de diagnóstico precoz que se efectúa en la consulta al clínico por una enfermedad intercurrente no relacionada (5).

Los instrumentos de identificación de casos o tamización definidos en esta recomendación son pruebas psicométricas validadas, empleadas para la detección de síntomas depresivos en población que asiste a consulta médica en los contextos de atención primaria o secundaria, y en comunidad.

Las pruebas escogidas para evaluar su evidencia para esta recomendación fueron:

- El cuestionario general de salud (GHQ)
- El cuestionario de salud del paciente (PHQ)
- El inventario de Beck para depresión (BDI-IA) de 21 ítems
- La escala del centro de estudios epidemiológicos para depresión (CES-D)
- La escala de depresión geriátrica (GDS-Yesavage)
- La escala autoadministrada para depresión de Zung (SDS – Zung-D)
- Las preguntas Whooley (1 o 2 ítems)

En el anexo 9 se presenta una descripción de cada uno de estos instrumentos. Es pertinente, entonces, evaluar entre las diferentes pruebas de tamización (ya mencionadas) comparadas con un patrón de oro (criterios de la CIE 10 o del DSM) para ubicar la prueba con las mejores características operativas que pueda ser empleada en los distintos contextos de atención y, de esta manera, asegurar un diagnóstico temprano de la enfermedad.

Por otro lado, las escalas que se utilicen para la tamización de la depresión en los centros de baja, media o alta complejidad en Colombia requieren un proceso de validación que permita ajustar las escalas diseñadas en el exterior a las particularidades culturales e idiomáticas de nuestro país. Por esto es fundamental establecer cuáles de las escalas se han validado en nuestro país para recomendar la que reúna las mejores propiedades psicométricas o, de lo contrario, recomendar la validación de una escala específica.

Para la aplicación de las escalas para tamización de la depresión en atención primaria es importante establecer cuál es la utilidad de estas en términos de diagnósticos correctos realizados, tratamientos recibidos y modificación de los desenlaces de la depresión —ya sea por una intervención o sin esta—, a partir de las siguientes consideraciones: la prevalencia de la depresión, el curso de la enfermedad y sus desenlaces críticos, como son: remisión, recurrencias, conductas suicidas y calidad de vida. Otro aspecto por tener en cuenta es que una vez se sospecha la enfermedad a partir del tamizaje y se confirma, esto lleva a la decisión de una intervención terapéutica, la cual implica tanto beneficios como riesgos para los pacientes que las reciben. Finalmente, y no menos importante, son las implicaciones en la implementación de este tipo de medidas como política de salud pública, ya que es fundamental contar con un sistema de salud que asegure un adecuado diagnóstico, tratamiento efectivo y seguimiento (6).

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

En la guía NICE (7) se desarrolla una serie de metaanálisis para pruebas diagnósticas para aquellas escalas cuya heterogeneidad (I^2) era menor al 90%; los resultados incluyen sensibilidad, especificidad, razones de probabilidad y *odds ratio* diagnósticos. Este último es la razón entre las razones de probabilidad positiva/negativa, donde un valor mayor a 20 indica un nivel adecuado de precisión (8).

En general, encontraron una alta heterogeneidad entre los estudios de varios de los instrumentos, especialmente por las características de las poblaciones incluidas, los sistemas de calificación y las variaciones en el número de ítems, por lo cual solo realizaron siete metaanálisis. Las pruebas con mejor desempeño en precisión reportadas en los metaanálisis que efectuaron son:

- Preguntas Whooley OR diagnóstico = 36,25 (IC 95%: 14,89; 88,24)
- Beck, IA en muestras clínicas OR diagnóstico = 29,29 (IC 95%: 15,10; 56,79)
- PHQ, 9 OR diagnóstico 21,38 (IC 95%: 11,87; 38,52)

El GDG de NICE recomienda el uso de las preguntas Whooley para la detección de casos. En la tabla 12 se presenta el resumen de la evidencia reportada en NICE 90. Para las otras escalas no fue posible realizar metaanálisis por una heterogeneidad (I^2) mayor a 90%, o porque fueron incluidos uno o dos estudios de buena calidad; en la tabla 13 se presenta un resumen de los hallazgos de estos estudios.

Las pruebas de tamización en comunidad presentan, de igual forma, una gran heterogeneidad; las características operativas de los estudios incluidos se presentan en la tabla 14. Se excluyeron los resultados reportados en NICE 90 de las poblaciones incluidas que para su evaluación están fuera del alcance de la guía, y de la actualización, los estudios de la escala HAD, por este mismo motivo.

Tabla 12. Resultados de los metaanálisis de pruebas diagnósticas para tamización de depresión

| Instrumento/Población/ Estudios (calidad) | Sensibi- lidad (IC 95%) | Especifi- cidad (IC 95%) | Razón de probabilida d + (IC 95%) | Razón de probabilida d - (IC 95%) | <i>Odds ratio</i> diagnósticos (IC 95%) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|---|---|---|
| PHQ-9/Consulta Azah et al., 2005 (9) (+) Corapcioglu y Ozer, 2004 (10) (+) Diez-Quevedo et al., 2001 (11) (+) Eack et al., 2006 (12) (+) | 0,82 (0,77; 0,86) | 0,83 (0,76; 0,88) | 4,70 (3,29; 6,72) | 0,22 (0,17; 0,29) | 21,38 (11,87; 38,52) |

| Instrumento/Población/ Estudios (calidad) | Sensibi- lidad (IC 95%) | Especifi- cidad (IC 95%) | Razón de probabilida d + (IC 95%) | Razón de probabilida d - (IC 95%) | Odds ratio diagnósticos (IC 95%) |
|---|--|---|--|--|---|
| Gilbody et al., 2007 (13) (+) Hahn et al., 2006 (14) (+) Henkel et al., 2003, 2004 (15-17) (+) Kroenke et al., 2001 (18) (+) Lotrakul et al., 2008 (19) (+) Lowe et al., 2004 (20,21) (+) Yeung et al., 2008 (22) (+) <i>I2 = 74,04%</i> | | | | | |
| Whooley/Consulta y enfermos crónicos Arroll et al., 2003 (23) (+) Arroll et al., 2005 (24) (+) Haughey et al., 2005 (25) (+) Robison et al., 2002 (26) (+) Whooley et al., 1997 (27) (+) <i>I2 = NR</i> | 0,95 (0,91; 0,97) | 0,66 (0,55; 0,76) | 2,82 (2,01; 3,96) | 0,08 (0,04; 0,15) | 36,25 (14,89; 88,24) |
| BDI 21 ítem/Consulta Dutton, et al. 2004 (28) (++) Laprise&Vezina, 1998 (29) (+) Yeung et al., 2002(30) (+) Zich et al., 1990(31) (+) <i>I2 = 88,61%</i> | 0,85 (0,79; 0,90) | 0,83 (0,70; 0,91) | 5,14 (2,83; 9,32) | 0,18 (0,12; 0,24) | 29,29 (15,10; 56,79) |
| CES-D/Consulta Blank et al., 2004 (32) (+) Klinkman et al., 1997 (33) (+) Robison et al., 2002 (26) (+) Schein & Koenig, 1997 (34) (+) Thomas et al., 2001 (35) (+) Watson et al., 2004 (36) (+) Whooley et al., 1997 (27) (+) Williams et al., 1999 (37) (+) Zich et al., 1990 (31) (+) <i>I2 = 84,63%</i> | 0,84 (0,78; 0,89) | 0,74 (0,65; 0,81) | 3,19 (2,41; 4,22) | 0,21 (0,15; 0,29) | 15,02 (9,38; 24,05) |
| GDS-15/Consulta Abas et al., 1998 (38) (+) Arthur et al., 1999 (39) (+) Blank et al., 2004a (32) (+) Cullum et al., 2006b (40) (+) | 0,87 (0,80; 0,91) | 0,75 (0,69; 0,80) | 3,40 (2,73; 4,24) | 0,18 (0,12; 0,27) | 18,98 (10,85; 33,20) |

| Instrumento/Población/ Estudios (calidad) | Sensibilidad (IC 95%) | Especificidad (IC 95%) | Razón de probabilidad + (IC 95%) | Razón de probabilidad - (IC 95%) | Odds ratio diagnósticos (IC 95%) |
|---|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| D'Ath et al., 1994 (41) (+) Friedman et al., 2005 (42) (+) Hoyl et al., 1999 (43) (+) Jongenelis et al., 2007a (44) (+) Lyness et al., 1997 (45) (+) Marc et al., 2008a (46) (+) NamBae&Cho, 2004 (47) (++) Neal & Baldwin, (48)1994 (+) Pomeroy et al., 2001 (49) (+) Rinaldi et al., 2003a (50) (+) Scheinthal et al., 2001 (51) (++) Van Marwijk et al., 1995 (52) (+) <i>I2= 70.96%</i> a Incluyen población de hogares geriátricos b Hospitalizados por enfermedad no psiquiátrica | | | | | |
| 1-item Howe et al., 2000 (53) (+) Means-Christensen et al., 2006 (54) (+) Pomeroy et al., 2001 (49) (+) Robison et al., 2002 (26) (++) Williams et al., 1999 (37) (+) <i>I2= NR</i> | 0,84 (0,78; 0,89) | 0,65 (0,55; 0,73) | 2,38 (1,81; 3,13) | 0,25 (0,17; 0,36) | 9,67 (5,35; 17,46) |

Fuente: adaptado de The NICE Guideline (7)

Tabla 13. Hallazgos de los estudios con GHQ-12, BDI-30, GDS 30, PHQ-2 realizados en centros de atención primaria o secundaria incluidos en NICE

| Prueba/ Referencia /(calidad) | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|--|------------------------------------|---|----------------|---------------------|----------------------|
| GHQ-12 Evans & Katona, 1993 (55) (+) | Geriatric Mental Scale (GMS) | N = 136 adultos mayores atendidos en atención primaria seleccionados aleatoriamente para el análisis de GHQ de 408. | NR | 76,92 | 76,19 |

| Prueba/ Referencia /(calidad) | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|---|---|--|---|---|-------------------------|
| | | <i>Prevalencia de la depresión: 38,23%</i> | | | |
| GHQ-12/ Goldeberg et al. 1997 (56) (+) | CIDI (DSM- IV/CIE-10) | N = 5.438, selección consecutiva en centros de atención primaria en 15 países. | 1/2 (Ankara, Ibadan, París, Río de Janeiro, Seattle, Shangai, Verona) | 70,2 a 82,1 | 65,3 a 82,3 |
| | | | 2/3 (Atenas, Berlín, Groningen, Mainz, Santiago) | 73,5 a 84,8 | 75,0 a 84,7 |
| | | | 3/4 (Manchester) | 84,6 | 89,3 |
| | | | 6/7 (Balgalore) | 86,7 | 88,9 |
| GHQ-12/ Henkel et al., 2003, 2004 (15-17) (+) | CIDI (CIE-10) | N = 448 pacientes de atención primaria, 431 diagnóstico clínico independiente. Edad promedio 48,98. <i>Prevalencia de cualquier depresión: 19,02%</i> <i>Depresión mayor: 11,6%</i> | Estándar ≥ 2 | Cualquier depresión: 85 AUC para depresión mayor = 0,874 | Cualquier depresión: 63 |
| GHQ-12/ MaGPle Research Group, 2005 (57) (+) | CIDI | N = 775 de atención primaria. <i>Prevalencia de la depresión: 17,54%</i> | ≥ 3 | 66,3 | 71,8 |
| | | | ≥ 4 | 59,9 | 80,5 |
| | | | ≥ 5 | 53,5 | 85,1 |
| | | | ≥ 6 | 43,9 | 89,4 |
| | | | ≥ 7 | 38,2 | 92,5 |
| BDI-30 Whooley et al. 1997 (27) (+) | DSM-III Diagnostic Interview Schedule (DIS) | N = 543 pacientes en una clínica de urgencias en San Francisco (EE. UU.). Edad promedio 53 años, 97% hombres. <i>Prevalencia de la depresión: 18,1%</i> | ≥ 10 | 89 (81; 95) | 64 (59; 68) |
| | | | ≥ 10 (Atención primaria) | 79 (50; 94) | 67 (63; 69) |
| | | | ≥ 17 (Atención primaria) | 79 (51; 94) | 87 (84; 89) |
| | | | ≥ 10 (Hospital) | 83 (52; 97) | 78 (75; 79) |
| | | | ≥ 15 (Hospital) | 83 (54; 97) | 93 (90; 94) |
| GDS-30 Blank et al., 2004 (32) (+) | Diagnostic Interview Schedule (DIS) | N = 360 mayores de 60 años atendidos en atención primaria (N = 125), hospitales generales (N = 150) y hogares de cuidado (N = 80). <i>Prevalencia de la depresión mayor: 9%</i> <i>DM en atención primaria: 11%</i> <i>DM en hospital: 8%</i> <i>DM en hogares de cuidado: 9%</i> | ≥ 10 (Hogares de cuidado) | 86 (44; 99) | 72 (68; 73) |
| | | | ≥ 13 (Hogares de cuidado) | 86 (44; 99) | 85 (81; 86) |

| Prueba/ Referencia /(calidad) | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|--|------------------------------------|--|----------------|---------------------|----------------------|
| GDS-30 Burke et al., 1992 (58) (+) | DSM-III-R | N = 67 pacientes ambulatorios sin deterioro cognitivo. Edad promedio 77,2 años, 34% hombres. <i>Prevalencia de la depresión: 23,88%</i> | ≥ 11 | 81 | 61 |
| | | | ≥ 14 | 44 | 75 |
| | | | ≥ 17 | 31 | 94 |
| GDS-30 Evans & Katona, 1993 (55) (+) | Geriatric Mental Scale (GMS) | N = 144 adultos mayores atendidos en atención primaria seleccionados aleatoriamente para el análisis de GDS de 408 <i>Prevalencia de la depresión: 40,97%</i> | NR | 84,75 | 71,76 |
| GDS-30 Fernández- San Martín et al., 2002 (59) (+) | DSM-IV | N = 193 pacientes de atención primaria en España, mayores de 65 años, 36,46% hombres. <i>Prevalencia de la depresión: 31,25%</i> (principalmente psicótica) | ≥ 17 | 81,7 | 68 |
| GDS-30 Lyness et al., 1997 (45) (+) | DSM-III-R | N = 130 pacientes adultos mayores en atención primaria. Edad promedio 71 años, 41,5% hombres. <i>Prevalencia de la depresión mayor: 18,46%</i> | 10 | 100 | 84 |
| GDS-30 Magni et al., 1986 (60) (++) | DSM-III-R | N = 220 pacientes adultos mayores en atención médica general en Italia. Edad promedio 76 años, 50,45% hombres. <i>Prevalencia de la depresión (mayor y distimia): 30,45%</i> <i>Prevalencia de la depresión mayor: 8,18%</i> | 11 | 86 | 74 |
| | | | 14 | 65 | 91 |
| GDS-30 (versión coreana) NamBae & Cho, 2004 (47) (++) | DSM-III-R | N = 154 pacientes adultos que consultaban a una clínica psiquiátrica geriátrica en Seúl. Mayores de 55 años. Se excluyeron personas con deterioro cognitivo. <i>Prevalencia de la depresión: 42,2%</i> | ≥ 16 | 90,32 | 71,74 |
| | | | ≥ 18 | 83,87 | 81,52 |
| GDS-30 | GMS-AGECAT | N = 45 pacientes | ≥ 9 | 63 | 80 |

| Prueba/ Referencia /(calidad) | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|---|---|---|--|---------------------|----------------------|
| Neal & Baldwin, 1994 (48) (+) | | ambulatorios de tres hospitales del Reino Unido. Edad promedio 77,2 años, 38% hombres. <i>Prevalencia de la depresión: 22%</i> | ≥ 10 | 74 | 80 |
| | | | ≥ 11 | 73 | 80 |
| | | | ≥ 12 | 83 | 80 |
| | | | ≥ 13 | 83 | 70 |
| | | | ≥ 14 | 83 | 60 |
| GDS-30 Pomeroy et al., 2001(49) (+) | CIE-10 | N = 87 pacientes mayores de 60 años admitidos en programa de rehabilitación. Edad promedio 78,4 años, 40% hombres. <i>Prevalencia de la depresión: 19,54%</i> | ≥ 11 | 100 | 62,9 |
| GDS-30 Robison et al., 2002 (26) (+) | CIDI | N = 303 pacientes de atención primaria, hispanos en EE. UU. Edad 61 años, 20,13% hombres. <i>Prevalencia de la depresión: 22,11%</i> | NR | 81 | 65 |
| GDS-30 Van Marwijk et al., 1995 (52) (+) | DSM-III-R | N = 586 pacientes de atención primaria, en Holanda. Edad 65-94 años, 40,44% hombres. <i>Prevalencia de la depresión: 5,63%</i> | 10 | 55 | 86 |
| GDS-30 Vargas et al., 2007 (61) (+) | DSM-IV | N = 484 pacientes ambulatorios en una clínica general en Portugal. Edad 70 años, 42,97% hombres. <i>Prevalencia de la depresión: 43,39%</i> | 12 | 87 | 73 |
| PHQ-2 Spitzer et al., 1999, (62) Kroenke, 2003 (63) (+) | DSM-III-R (SCID y preguntas diagnósticas de Prime-MD realizado por teléfono por profesionales en salud mental) | N = 580 pacientes entrevistados de una muestra tamizada de 6.000 personas reclutados en centros de práctica de medicina general (5), medicina familiar (3) y ginecología y obstetricia (7). Edad promedio NR, porcentaje de hombres NR. <i>Prevalencia de la depresión: 7,1%</i> | ≥ 1 TDM | 97,6 | 59,2 |
| | | | ≥ 2TDM | 92,7 | 73,7 |
| | | | ≥ 3TDM | 82,9 | 90,0 |
| | | | ≥ 4TDM | 73,2 | 93,3 |
| | | | ≥ 5TDM | 53,7 | 96, |
| | | | ≥ 6TDM | 26,8 | 99,4 |
| PHQ-2 Lowe et al., 2005 (sub- group of | DSM-IV (SCID) | N = 520 pacientes ambulatorios de 12 centros de práctica de medicina general en | ≥ 3 Cualquier trastorno depresivo | 79 | 86 |

| Prueba/ Referencia /(calidad) | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|--|------------------|--|-----------------------------|---------------------|----------------------|
| Lowe et al., 2004a) (20, 64) (+) | | Heidelberg. Edad promedio 41,3 años, 36% hombres. <i>Prevalencia de la depresión mayor:</i> 13,65%. <i>Prevalencia de cualquier trastorno depresivo: 25,38%</i> | ≥ 3 Depresión mayor | 87 | 78 |
| B-PHQ Henkel et al. 2004 (16,17) (+) | DSM-IV (CIDI) | <i>N = 431 de 448 en consulta de atención primaria con diagnóstico clínico independiente.</i> Edad promedio 48,98 años, 36% hombres. <i>Prevalencia de la depresión mayor:</i> 11,6% | ≥ 2 | 79 | 86 |

Fuente: adaptado de The NICE Guideline (7)

Abreviatura: NR = No reporta.

Tabla 14. Hallazgos de los estudios con BDI-21, CES-D GHQ-12, GDS 30, GDS-15, PHQ-2, PHQ-9 realizados en comunidad incluidos en NICE

| Prueba/ Referencia /(Calidad) | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|---|------------|--|-------------------|--------------------|----------------------|
| BDI-21 Viinamaki et al., 1995 (65) (+) | DSM-III-R | <i>N = 55 participantes reclutados en una fábrica de maderas.</i> Edad promedio 48 años. <i>Prevalencia de depresión:</i> 41,81% | 8/9 | 61 | 78 |
| | | | ≥ 10 | 45 | 44 |
| | | | 10/11 | 39 | 88 |
| CES-D Papassotiropoulos & Heun, 1999 (66) (+) | CIE-10 | <i>N = 287 adultos mayores en Alemania.</i> Edad promedio 76 años, 40,42% hombres. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 3,48% | ≥ 10 | 75 | 72 |
| CES-D Sánchez- García et al., 2008 (++) (67) | DSM-IV | <i>N = 206 adultos mayores en México seleccionados aleatoriamente de una población de 534 sujetos que pertenecen al IMSS, edad promedio 71,5 años, 32% hombres.</i> <i>Prevalencia de la depresión mayor: 9,22%</i> <i>Prevalencia de cualquier depresión: 30,1%</i> | Estándar CES-D | 82 (81,3; 82,7) | 42,9 (48,7; 49,6) |

| Prueba/ Referencia /(Calidad) | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|---|------------|---|--|--------------|---------------|
| CES-D 11 Suthers et al., 2004 (68) (+) | CIDI-SF | N = 1.056 de 1.284 incluidos, de una muestra comunitaria. Tamización telefónica. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 6,3% | Estándar 9 | 48,1 | 88,3 |
| CES-D- Burnham Screen Tuuaninen et al., 2001 (69) (+) | DSM-IV | N = 436 en EE. UU. Edad 68 años, todas mujeres. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 6,88% | Usual (0,06) | 74 | 87 |
| CES-D Wada et al., 2007 (70) (+) | DSM-IV | N = 2.219 trabajadores de una compañía en Japón, edad promedio 42 años, 84,18% hombres. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 2,2% | Depresión mayor Estándar ≥ 16 | 95,1 | 85,0 |
| GHQ-12 Costa et al., 2006 (71) (+) | CIE-10 | N = 126 trabajadores de una compañía en Japón. Edad promedio 81 años, 28,57% hombres. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 51,6% | NR | 66,1 | 62,3 |
| GHQ-12 Papassotiropoulos & Heun, 1999 (66) (+) | CIE-10 | N = 287 adultos mayores en Alemania, edad promedio 76 años, 40,42% hombres. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 3,48% | ≥ 4 | 63 | 91 |
| GHQ-12 Viinamaki et al., 1995 (65) (+) | DSM-III-R | N = 55 participantes reclutados en una fábrica de maderas, edad promedio 48 años. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 41,07% | 2/3 | 70 | 75 |
| GDS-30 Jongenelis et al., 2007 (43) (+) | DSM-IV | N = 333 adultos mayores en hogares geriátricos. Edad 79 años, 31,23% hombres. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 22,22% | 11 | 85 | 69 |
| GDS-30 Laprise & Ve zina, 1998(28) (+) | DSM-III-R | N = 66 adultos mayores en hogares geriátricos en Canadá, edad 78 años, 47% hombres. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 40,9% | 10 | 92 | 51,3 |
| GDS-30 McGivney et al., 1994 (72) (+) | DSM-III-R | N = 66 adultos mayores en hogares geriátricos recién admitidos. Edad 83 años, 29% hombres <i>Prevalencia de la depresión mayor: 9,09%</i> <i>Prevalencia de cualquier depresión: 45,4%</i> | Cualquier depresión ≥ 10 | 63 | 83 |

| Prueba/ Referencia /(Calidad) | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|---|--|---|--|---------------------------|--------------------------|
| GDS-30 Watson et al., 2004 (35) (+) | DSM-IV | N = 84 adultos mayores en dos centros comunitarios de retiro en EE. UU. Edad mayores de 70 años, promedio de 82,26% hombres. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 12,82% | Depresión mayor Estándar \geq 12 | 60 | 93 |
| | | | \geq 9 Análisis ROC capturó el 80% de los casos | 80 | 85 |
| GDS-30 Carrete et al., 2001 (73) (+) | DSM-IV (SCID) | N = 169 adultos mayores ambulatorios contactados por teléfono, Argentina. Edad promedio 72 años, 32,72% hombres <i>Prevalencia de la depresión:</i> 13,02% | 11 | 88 | 84 |
| GDS-30 Costa et al., 2006 (71) (+) | ICD-10 | N = 126 adultos mayores, Brasil. Edad promedio 81 años, 28,57% hombres. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 51,6% | NR | 73,3 | 65,45 |
| GDS-30 Dunn & Sacco, 1989 (74) (+) | DSM-III <i>Depression Symptom Checklist</i> Criterios Diagnósticos de Investigación | N = 439 adultos mayores que viven en la comunidad y asisten a un centro de actividad o servicio de comedor, edad promedio 74 años, porcentaje de hombres NR. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 8,2% | Depresión mayor 11 | Falso positivo 53 (18) | Falso negativo 6 (17) |
| GDS-30 Sánchez- García, et al., 2008 (67) (++) | DSM-IV | N = 206 adultos mayores en México seleccionados aleatoriamente de una población de 534 sujetos que pertenecen al IMSS, edad promedio 71,5 años, 32% hombres. <i>Prevalencia de la depresión mayor: 9,22%</i> <i>Prevalencia de cualquier depresión: 30,1%</i> | Estándar | 53,8 (53,1; 54,5) | 78,9 (78,3; 79,5) |
| GDS-15 De Craen et al., 2003 (75) (+) | DSM-IV | N = 79 adultos mayores que viven en comunidad en Holanda, edad promedio 87 años, 30,38% hombres. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 10,1% | 3 | 88 | 76 |
| GDS-15 Orcos et al., 2007 (76) (¿?) | DSM-IV | N = 79 adultos mayores que viven en comunidad en hogares geriátricos, edad promedio NR, porcentaje de hombres NR. <i>Prevalencia de la depresión:</i> 14,6% | NR | 81,8 (70,4; 93,2) | 97,7 (95,8; 99,5) |
| GDS-15 Rait et al., | DSM-IV | N = 130 Edad = > 60 años | NR | 91 | 72 |

| Prueba/ Referencia /(Calidad) | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|--|------------|---|--|--------------|--------------------|
| 1999 (77) (+) | | Porcentaje de hombres NR. <i>Prevalencia de la depresión: 10%</i> | | | |
| PHQ-2 ^a Li et al., 2007 (78) (+) | DSM-IV | <i>N = 8.205 adultos mayores de 65 años que participaron en el estudio National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) en EE. UU. no institucionalizada, edad promedio 74,1, 29,5% hombres. Prevalencia de la depresión: 3,93%</i> | Tamizaje positivo si respondía afirmativamente a uno o los dos ítems | 100 | 77 (75,8; 78,0) |
| PHQ-9 Adewuya et al., 2006 (79) (+) | MINI | <i>N = 512 estudiantes de una muestra universitaria en Nigeria, edad promedio 25 años, 59% hombres. Prevalencia de depresión mayor: 2,53%</i> | ≥ 10 | 84,6 | 99,4 |
| PHQ-9 Han et al., 2008 (80) (+) | DSM-IV | <i>N = 1.060 participantes de una muestra de población geriátrica, edad igual o mayor a 60 años, porcentaje de hombres NR. Prevalencia de cualquier depresión: 16,51% Prevalencia de depresión mayor: 5,66%</i> | 5 | 80 | 78 |
| SDS (Zung) Campo, 2006 (81) (+) | DSM-IV | <i>N = 266 participantes de una muestra comunitaria en Bucaramanga (Colombia), edad promedio 37,4 años, porcentaje de hombres NR. Prevalencia de la depresión: 19,46%</i> | ≥ 40 | 88,6 | 74,8 |

Fuente: adaptado de The NICE Guideline (7).

Abreviatura: NR = No reporta.

^aOpciones de respuesta *sí/no* a cada ítem.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

Se incluyeron seis artículos de buena calidad en la actualización: en cuatro evaluaron la escala PHQ-9, tres PHQ-2 y dos GDS. Las razones de exclusión de los otros artículos se presentan al final de las tablas de evidencia correspondientes a la pregunta 2B.

6.1 Escala PHQ-2

Los resultados de los estudios en la población atendida en centros de atención primaria (82,83) para los puntos de corte ≥ 2 , propuesto por los investigadores, muestra valores similares en la sensibilidad (86% y 81%) y en la especificidad (78% y 76%), con razones de probabilidad positiva igualmente cercanas (4,0 y 3,8) en cada estudio. Para el punto de corte establecido por el autor de la escala que es ≥ 3 , la sensibilidad disminuye a un 61% en el estudio de Arroll y colaboradores (82), y a un 42% en el estudio de Zuithoff y colaboradores (83); en sentido contrario, la especificidad aumenta a un 92% y 94% respectivamente. Estos últimos valores son diferentes a los reportados para este punto de corte en la guía de NICE en los estudios de Spitzer (82,9% y 90%) y Lowe (87% y 78%) (62,64).

Se encontró un estudio que evaluaba las propiedades psicométricas de la escala en adultos mayores, en el cual la sensibilidad y especificidad para los puntos de corte ≥ 2 y ≥ 3 difieren de los estudios que incluyen todas las edades. Al *metaanalizar* los estudios incluidos en la guía de NICE con los incluidos en la actualización (5 estudios con $I^2 = 0$) se encontró que la sensibilidad agrupada es de 84%, (IC 95%: 80%; 87%) y la especificidad de 78%, (IC 95%: 73%; 83%), $LR+ = 3,8$ (IC 95%: 3,0; 4,9) y $LR- = 0,21$ (IC 95%: 0,16; 0,26) y el OR diagnóstico es de 19.

En la tabla 15 se resumen los resultados de los estudios incluidos en la actualización de la evidencia para la escala PHQ-2.

Tabla 15. Resumen de los resultados de los estudios actualizados de la escala PHQ-2

| Referencia /Calidad | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad % (IC 95%) | Especificidad % (IC 95%) | Valores predictivos (+/-) % | | Razones de probabilidad (+/-) | |
|------------------------|------------|---|----------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|------|-------------------------------|------|
| Arroll, 2010 (84) (++) | CIDI | N = 2.642, consulta MD familiar, edad promedio 49 años (17-99 años), 61% mujeres, 39% hombres. Prevalencia de depresión mayor último mes 6,2% | ≥ 1 | 96 | 60 | 14 | 99,5 | 2,4 | 0,07 |
| | | | ≥ 2 | 86 | 78 | 21 | 98,8 | 4,0 | 0,18 |
| | | | ≥ 3 | 61 | 92 | 34 | 97,3 | 7,7 | 0,42 |
| | | | ≥ 4 | 40 | 96 | 42 | 96,1 | 11,0 | 0,62 |
| Phelan, 2010 (85) (+) | SCID | N = 71, atendidos en centros de atención primaria en EE. UU., edad promedio 78 años | ≥ 1 | 88 (56; 98) | 61 (56; 62) | 24 | 97 | 2,2 | 0,21 |
| | | | ≥ 2 | 75 (43; 93) | 67 (63; 70) | 24 | 95 | 2,3 | 0,37 |
| | | | ≥ 3 | 63 (33; 85) | 85 (81; 88) | 36 | 94 | 4,2 | 0,44 |
| | | | ≥ 4 | 38 (15; 62) | 93 (91; 97) | 43 | 92 | 5,7 | 0,67 |

| Referencia /Calidad | Compa-rador | Población | Punto de corte | Sensibi-lidad % (IC 95%) | Especifi-cidad % (IC 95%) | Valores predictivos (+/-) % | | Razones de probabilidad (+/-) | |
|-------------------------|-------------|---|----------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|----|-------------------------------|------|
| | | (mayores de 65 años), 62% mujeres. <i>Prevalencia de depresión mayor: 12%</i> | ≥ 5 | 38 (16; 48) | 98 (96; 100) | 72 | 92 | 22,9 | 0,64 |
| Zuithoff, 2010 (83) (+) | CIDI | N = 1.338, en centros de atención primaria en Holanda, edad promedio 51 años (de 18 años o más), 63% mujeres. <i>Prevalencia de depresión mayor: 13%</i> | ≥ 1 | 90 (86; 94) | 58 (55; 61) | 24 | 98 | 2,14 | 0,17 |
| | | | ≥ 2 | 81 (75; 84) | 76 (74; 78) | 34 | 96 | 3,38 | 0,25 |
| | | | ≥ 3 | 42 (35-49) | 94 (93; 95) | 53 | 91 | 7,00 | 0,62 |
| | | | ≥ 4 | 31 (24; 38) | 97 (96; 98) | 64 | 90 | 10,0 | 0,71 |
| | | | ≥ 5 | 19 (13; 25) | 99 (98; 100) | 69 | 89 | 19 | 0,82 |
| | | | ≥ 6 | 14 (9; 19) | 99 (98; 100) | 67 | 88 | 14 | 0,87 |

6.2 Escala PHQ-9

En la actualización de la evidencia se incluyeron cuatro que evaluaban las propiedades psicométricas de la escala PHQ-9 en consulta (83-86), uno de ellos estaba dirigido a adultos mayores. Debido a un incremento en la heterogeneidad superior al 90%, no se pueden *metaanalizar* los datos de la guía de NICE con los actualizados.

En el estudio de Arroll y colaboradores (84) se encuentra, para el punto de corte estándar (≥ 10), una sensibilidad del 74% y una especificidad del 91%, con una razón de probabilidad positiva de 8,4; los resultados para el algoritmo original presentan una baja sensibilidad (45%). En el reporte de Wittkampf y colaboradores (86) para el punto de corte estándar, la sensibilidad fue del 93% y la especificidad del 85%, con una razón de probabilidad positiva de 6,2, y para el algoritmo original la sensibilidad disminuyó, pero la razón de probabilidad positiva se incrementó a 14,2. En el tercer estudio con población de todas las edades en atención primaria en Holanda la sensibilidad tanto para el punto de corte estándar como para el algoritmo son bajas (49% y 28%, respectivamente), pero con valores altos de especificidad y razones de probabilidades positivas de 9,8 y 14 (83). Los resultados de los otros puntos de corte se presentan en la tabla 16.

Tabla 16. Resumen de los resultados de los estudios actualizados de la escala PHQ-9

| Referencia/Calidad | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad % (IC 95%) | Especificidad % (IC 95%) | Valores predictivos (+/-) % | | Razones de probabilidad (+/-) | |
|---------------------------|--------------|---|-----------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|
| | | | | | | | | | |
| Arroll, 2010(84) (++) | CIDI | N = 2.642, consulta MD familiar, edad promedio 49 años (17-99 años), 61% mujeres, 39% hombres. Prevalencia de depresión mayor en el último mes: 6,2% | ≥ 8 | 82 | 85 | 27 | 99 | 5,8 | 0,16 |
| | | | ≥ 10 | 74 | 91 | 36 | 98,2 | 8,4 | 0,28 |
| | | | ≥ 12 | 61 | 94 | 41 | 97,4 | 10,6 | 0,44 |
| | | | ≥ 15 | 45 | 97 | 53 | 96,4 | 17,3 | 0,57 |
| | | | PHQ - MD ^a | 45 | 97 | 50 | 96,4 | 1,5 | 0,57 |
| Phelan, 2010(85) (+) | SCID | N = 71, atendidos en centros de atención primaria en EE. UU., edad promedio de 78 años (mayores de 65 años), 62% mujeres. Prevalencia de depresión mayor: 12% | ≥ 8 | 88 (56; 98) | 75 (71; 77) | 32 | 98 | 3,6 | 0,16 |
| | | | ≥ 9 | 88 (56; 98) | 80 (76; 82) | 38 | 98 | 4,4 | 0,16 |
| | | | ≥ 10 | 63 (33; 86) | 82 (78; 85) | 32 | 84 | 3,5 | 0,46 |
| | | | ≥ 11 | 63 (33; 85) | 84 (80; 87) | 35 | 84 | 3,8 | 0,45 |
| | | | ≥ 12 | 63 (33; 85) | 84 (80; 87) | 35 | 84 | 3,8 | 0,45 |
| Wittkampff, 2009 (86) (+) | SCID: DSM-IV | N = 664, en centros de atención primaria en Holanda (consultadores frecuentes, problemas de salud mental o quejas somáticas inexplicables), edad promedio de 49,8 años (entre 18 y 70 años), 66,7% mujeres. Prevalencia de trastorno depresivo: 12,3% | ≥ 10 | 93 (84; 97) | 85 (82; 88) | 47 | 99 | 6,2 | 0,09 |
| | | | ≥ 15 | 65 (54; 75) | 96 (94; 97) | 69 | 95 | 15,8 | 0,4 |
| | | | PHQ - MD ^a | 68 (57; 78) | 95 (93; 97) | 67 | 96 | 14,2 | 0,3 |
| Zuithoff, 2010 (83) (+) | CIDI | N = 1.338, en centros de atención primaria en Holanda, edad promedio de 51 años (de 18 años o más), 63% mujeres. Prevalencia de depresión mayor: 13% | ≥ 4 | 89 (84; 94) | 64 (61; 67) | 27 | 97 | 2,47 | 0,17 |
| | | | ≥ 5 | 86 (81; 91) | 75 (73; 77) | 34 | 97 | 3,44 | 0,19 |
| | | | ≥ 6 | 82 (76; 88) | 82 (80; 84) | 41 | 97 | 4,56 | 0,22 |
| | | | ≥ 7 | 74 (68; 80) | 87 (85; 89) | 47 | 96 | 5,69 | 0,3 |
| | | | ≥ 8 | 65 (58; 72) | 90 (88; 92) | 51 | 94 | 6,5 | 0,39 |
| | | | ≥ 9 | 57 (50; 64) | 93 (92; 94) | 55 | 94 | 8,14 | 0,46 |
| | | | ≥ 10 | 49 (42; 56) | 95 (94; 96) | 59 | 93 | 9,8 | 0,54 |
| | | | ≥ 11 | 44 (37; 51) | 96 (95; 97) | 61 | 92 | 11 | 0,58 |

| Referencia/Calidad | Comparador | Población | Punto de corte | Sensibilidad % (IC 95%) | Especificidad % (IC 95%) | Valores predictivos (+/-) % | | Razones de probabilidad (+/-) | |
|--------------------|------------|-----------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|----|-------------------------------|------|
| | | | ≥ 12 | 39 (32; 46) | 97 (96; 98) | 64 | 92 | 13 | 0,63 |
| | | | PHQ – MD ^a | 28 (21; 35) | 98 (97; 99) | 69 | 90 | 14 | 0,73 |
| | | | PHQ- MD ^b | 84 (79; 89) | 81 (79; 83) | 40 | 97 | 4,42 | 0,2 |

a Sistema original creado por Spitzer en 1999: requiere un puntaje de dos o más en una de las dos primeras preguntas, y como mínimo un puntaje de dos o más en cinco de las preguntas para el diagnóstico de depresión mayor (PHQ - MD).

b Los investigadores categorizaron las opciones de respuesta en 0: ningún día (de la categoría original síntomas ausentes) y 1: varios días (el cual incluye las categorías 1, 2 y 3).

6.3 Escala GDS

Para la escala GDS-15 se encontraron los resultados de un metaanálisis y dos estudios adicionales. En el metaanálisis de Mitchell y colaboradores (87) encontraron un índice de utilidad clínica buena para tamizaje, pero pobre para detección de casos. En el reporte de Nyunta y colaboradores (88) para el punto de corte estándar (5/6) la sensibilidad fue de 89 y la especificidad, de 96, valores que son superiores a los reportados en el metaanálisis de Mitchell en el estudio de Phelan y colaboradores (85); para el mismo punto de corte, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad, del 15%.

Se *metaanalizaron* los resultados de 17 estudios de pacientes atendidos en consulta (incluidos en NICE 90, el metaanálisis de Mitchell y la actualización), porque los otros seis incluían poblaciones especiales que por heterogeneidad no permitían la evaluación. Con una heterogeneidad moderada-alta (I^2) del 80%, se encontró una sensibilidad del 87% (IC 95%: 82%; 90%), la especificidad fue del 76% (IC 95%: 67%; 82%), un LR+ 3,5 (IC 95%: 2,5; 4,9) y LR- 0,18 (IC 95%: 0,12; 0,26), el OR diagnóstico fue de 20 (IC 95%: 10; 38).

En las tablas 17 y 18 se resumen los resultados de los estudios incluidos en la actualización de la evidencia para la escala GDS.

Tabla 17. Resumen de los resultados de los estudios actualizados de la escala GDS -15

| Prueba/R eferencia/ Calidad | Compa- rador | Población | Punto de corte | Sensibili- dad (%) (IC 95%) | Especifi- cidad (%) | Valores predictivos (+/-) % | | Razones de probabilidad (+/-) | |
|---|-----------------|--|----------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------|------|-------------------------------------|--------------|
| GDS-15 Nyunta, 2009 (88) (+/+) | DSM-IV | N = 4.253, atención comunitaria en Singapur, edad promedio 73,8 años (mayores de 60 años), 59% mujeres, 41% hombres. <i>Prevalencia de depresión mayor: 3,5%</i> | 2/3 | 97 (95; 99) | 83 (82; 84) | 17 | 99,9 | 5,8 ^a (5,4; 6,2) | |
| | | | 3/4 | 96 (94; 99) | 91 (90; 92) | 28 | 99,8 | 10,6 ^a (9,6; 11,8) | |
| | | | 4/5 | 96 (94; 99) | 95 (94; 96) | 42 | 99,9 | 20,2 ^a (17,6; 23,3) | |
| | | | 5/6 | 89 (84; 94) | 96 (95; 97) | 47 | 99,6 | 24,2 ^a (20,5; 28,6) | |
| | | | 6/7 | 80 (73; 86) | 97 (97; 98) | 51 | 99,3 | 29,4 ^a (24,1; 35,9) | |
| | | | 7/8 | 73 (66; 80) | 98 (98; 99) | 58 | 99,0 | 38,8 ^a (30,5; 49,5) | |
| GDS-15 Phelan, 2010 (85) (+) | SCID | N = 71, en centros de atención primaria en EE. UU., edad promedio 78 años (mayores de 65 años), 62% mujeres. <i>Prevalencia de depresión mayor: 12%</i> | ≥ 5 | 100 (73; 100) | 15 (11; 15) | 14 | 100 | 1,2 | 0, 0 0 |
| | | | ≥ 6 | 100 (70; 100) | 58 (54; 59) | 25 | 100 | 2,4 | 0, 00 |
| | | | ≥ 7 | 75 (43; 93) | 77 (72; 79) | 31 | 96 | 3,2 | 0, 33 |
| | | | ≥ 8 | 25 (7; 54) | 87 (84; 91) | 21 | 89 | 1,9 | 0, 86 |
| | | | ≥ 9 | 13 (2; 37) | 93 (92; 97) | 20 | 89 | 1,9 | 0, 94 |

^a Razón de probabilidad positiva.

Tabla 18. Resumen de los resultados de los meta-análisis actualizados de la escala

GDS - 15 y GDS - 30

| Prueba/Ref erencia/Cal idad | Compa- rador | Población | Sensibilidad | Especificidad | IU (+) Detección de casos | IU (-) Tamizaje |
|---|---------------------------|---|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------|
| GDS-15 Mitchell, 2010 (87) (+) | AGECA TCIE- 10, DSM | Metaanálisis N = 3.012, edad promedio 72,6 años, incluyeron personas mayores de 55 años, 61,38% mujeres. <i>Depresión de inicio tardío: 17,1%</i> | 81,3% (77,2; 85,2) | 78,4% (71,2; 84,2) | 0,32 | 0,75 |
| GDS-30 Mitchell, 2010 (87) (+) | AGECA TDMS | Metaanálisis, N = 3.012, edad promedio 72,6 años, incluyeron personas mayores de 55 años, 61,38% mujeres. | 77,4% (66,3; 86,8) | 65,4% (44,2; 83,8) | 0,29 | 0,60 |

| Prueba/Referencia/Calidad | Comparador | Población | Sensibilidad | Especificidad | IU (+) Detección de casos | IU (-) Tamizaje |
|---------------------------|------------|--|--------------|---------------|---------------------------|-----------------|
| | | <i>Depresión de inicio tardío: 17,1%</i> | | | | |

Nota: UI = índice de utilidad clínica (UI +) = sensibilidad × VPP y el índice de utilidad negativa (UI-) = especificidad × VPN. Interpretación ≥ 0,81 es excelente; ≥ 0,64, buena; ≥ 0,49, satisfactoria/adecuada, y < 0,49, pobres.

6.4 Escalas validadas en Colombia

Se incluyeron dos reportes de validación de las escalas en Colombia, el primero desarrollado por Campo-Arias y colaboradores (81), incluido en la guía de NICE 90, el cual presenta los resultados de las propiedades psicométricas de la escala de Zung para depresión en el contexto comunitario. Incluyeron 266 personas entre 18 y 65 años de edad, para el punto de corte de 40 la sensibilidad de la prueba fue de 88,6% (74,6%; 95,7%) y la especificidad de 74,8% (68,4%; 80,2%), la razón de probabilidad positiva fue de 3,52 y la negativa, de 0,15. La segunda escala validada en Colombia es la CES-D (89) en la misma población en la que evaluaron la escala de Zung. Los resultados fueron: sensibilidad (punto de corte > 8), 93,2% (IC 95%: 0,81; 0,98); especificidad, 77,5% (IC 95%: 0,71; 0,82); razones de probabilidad positiva, 4,14, y negativa, 0,09.

6.5 Utilidad de las pruebas de tamización

Gilbody y colaboradores realizaron un metaanálisis para determinar si el uso de instrumentos para tamización o detección de casos que no estuvieran acompañados de una mejora en la atención era efectivo en la mejoría del reconocimiento, manejo y desenlaces de la depresión, debido a que muchos sistemas de salud emplean estos instrumentos como elementos en la mejoría en la calidad de la atención de pacientes con depresión sin el desarrollo de los demás componentes del cuidado de estos pacientes. El estudio incluyó 16 estudios aleatorizados (7.576 pacientes) que investigaran la efectividad de los instrumentos de tamización o detección de casos, comparados con la forma habitual de detección a pacientes en centros de atención no psiquiátricos (12 en atención primaria, 2 en consulta externa de hospitales generales, 1 en urgencias y 1 en pacientes ancianos hospitalizados). La intervención evaluada incluía la retroalimentación a los clínicos de los resultados con una explicación de estos, y el control, la aplicación del instrumento sin informar al clínico el resultado (12).

De los estudios incluidos, 11 presentaron resultados en cuanto al reconocimiento de la depresión por parte de los clínicos, con una heterogeneidad moderada ($I^2 = 69\%$); encontraron que el riesgo relativo fue de 1,27 (IC 95%: 1,02; 1,59), la heterogeneidad fue explicada principalmente por el método de selección y aleatorización de los pacientes, en el análisis de subgrupo de estudios que seleccionaron

pacientes de alto riesgo (cuatro estudios) el riesgo relativo fue de 2,08 (IC 95%: 0,90; 4,78). En diez estudios ($I^2 = 81\%$) evaluaron el efecto sobre el manejo de la depresión, el riesgo relativo de realizar cualquier intervención, dado que tuvo un resultado positivo, fue de 1,30 (IC 95%: 0,97; 1,76), en el caso específico de prescripción de antidepresivos el RR = 1,20 (IC 95%: 0,87; 1,66); de igual forma, la heterogeneidad fue explicada por el método de selección (alto riesgo frente a no seleccionados), pero no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El último desenlace evaluado fue el cambio en los puntajes de las escalas de depresión para determinar mejoría en el tiempo, incluyeron cinco estudios ($I^2 = 31\%$), encontraron una diferencia media estandarizada (smd) de -0,02 (IC 95%: -0,25; 0,20), la cual es clínicamente insignificante (12).

En el reporte de *U. S. Preventive Services Task Force* (USPSTF), actualizado del 2009, realizan una revisión de la literatura dirigida a la efectividad de los programas de cribado. Sus conclusiones se soportan en nueve ensayos clínicos (cuatro actualizados y cinco de una revisión anterior), de los cuales dos son de buena calidad y los siete restantes, de moderada (6,90). Los estudios incluidos no fueron metaanalizados por la heterogeneidad clínica, en su diseño son ensayos controlados y aleatorizados conducidos en atención primaria o contextos similares. Uno de los estudios evaluados comparaba los desenlaces de la depresión entre pacientes tamizados frente a no tamizados, y los otros nueve evaluaron el efecto de la retroalimentación de los resultados con o sin cuidado adicional en la respuesta y remisión de los pacientes detectados frente a los que recibieron cuidado usual.

En la tabla 19 se presentan las características y resultados de los estudios incluidos.

Tabla 19. Resumen de los resultados de la efectividad de la tamización de los estudios incluidos en la revisión de la USPSTF

| Referencia/ (Calidad) | Intervención/Comparación | Características de la población | Desenlace-seguimiento | Resultados grupo de intervención frente a grupo control |
|---|-----------------------------------|--|---|---|
| Williams et al., 1999 (36) (regular) ^a | Tamización frente a no tamización | 863 participantes. Mujeres, 71%, edad promedio 58 años. Solo se incluyeron en el seguimiento los pacientes de uno de los dos centros, y solo se siguieron a los que estaban deprimidos | Proporción de pacientes con criterios DSM-III con diagnóstico de depresión (todos los incluidos) a los tres meses | 37% frente a 46% ($p = 0,19$) |
| | | | Proporción de pacientes en remisión ≤ 1 síntoma (solo los que estaban deprimidos en la línea de base) | 48% frente a 27% ($p < 0,05$) |
| | | | Promedio de reducción en los síntomas controlando por severidad | 1,5 frente a 1,6% ($p = 0,21$) |

| Referencia/ (Calidad) | Intervención/Co mparación | Características de la población | Desenlace-seguimiento | Resultados grupo de intervención frente a grupo control |
|--|--|--|--|---|
| Bergus et al., 2005 (91) (regular) ^{b,d} | Retroalimentación frente a no retroalimentación del resultado del PHQ-9 positivo | 59 participantes. Mujeres 67%, edad promedio 41 años, rural | Proporción de pacientes con puntaje de PHQ-9 \geq 6 a las diez semanas | 46% frente a 63% |
| | | | Proporción de pacientes con puntaje de PHQ-9 \geq 6 a los seis meses | 48% frente a 62% |
| | | | Promedio de reducción del puntaje de la escala PHQ-9 desde la medida de base a las diez semanas | 5,8 frente a 5,8 |
| | | | Promedio de reducción del puntaje de la escala PHQ-9 desde la medida de base a los seis meses | 5,7 frente a 5,0 |
| Jarjoura et al., 2004 (92) (regular) ^{c,d} | Retroalimentación más un protocolo para mejorar la calidad de la atención, soporte logístico frente a información sobre un problema con la depresión y tratamientos eficaces disponibles | 61 participantes. Mujeres 69%, edad promedio 44 años, indigentes | Promedio de reducción del puntaje de la escala Z- BDI ^e desde la medida de base a los seis meses | 7,6 frente a 0 ($p < 0,05$) |
| | | | Promedio de reducción del puntaje de la escala Z- BDI desde la medida de base a los seis meses | 6,5 frente a 0 ($p < 0,05$) |
| Wells et al., 2000, 2004 (93,94); Sherbourne et al., 2001 (95) (Buena) | Intervención extendida para mejoramiento de la calidad en el cuidado de la depresión, que incluía tamización ^f , soporte logístico frente a cuidado usual | 1.356 participantes. Mujeres 71%, edad promedio 44 años, 100% recientemente tratados, multicéntrico | Proporción de pacientes con diagnóstico de depresión (CIDI) a los seis meses ^g | 40% frente a 50% ($p < 0,01$) |
| | | | Proporción de pacientes con diagnóstico de depresión (CIDI) a los 12 meses ^g | 42% frente a 51% ($p < 0,01$) |
| | | | Proporción de pacientes con diagnóstico de depresión (CIDI) a los 24 meses (psicoterapia) | 39% frente a 34% |
| | | | Proporción de pacientes con diagnóstico de depresión (CIDI) a los 24 meses (soporte farmacológico) | 31% frente a 34% |
| | | | Proporción de pacientes con diagnóstico de depresión (CIDI) a los 57 meses (psicoterapia) | 38% frente a 44% |
| | | | Proporción de pacientes con diagnóstico de depresión (CIDI) a los 57 meses (soporte farmacológico) | 36% frente a 44% ($p < 0,05$) |
| Rost et al., 2001 y 2000 | Tamización a priori, | Grupo con tratamiento | Cambio en el puntaje de la escala CES-D a los seis | 14,5 frente a 11,0 |

| Referencia/ (Calidad) | Intervención/Co mparación | Características de la población | Desenlace-seguimiento | Resultados grupo de intervención frente a grupo control |
|---|--|---|--|---|
| (96,97) (Buena) | intervención para mejoramiento de la calidad en el cuidado de la depresión, soporte logístico frente a cuidado usual | reciente: 243 participantes. Mujeres 84%, edad promedio 43 años | meses | |
| | | Grupo sin tratamiento previo, 189 participantes. Mujeres 84%, edad promedio 43 años | Cambio en el puntaje de la escala CES-D a los seis meses | 21,7 frente a 13,5 ($p < 0,05$) |
| | | | Pacientes con puntaje en la escala CES-D a los 24 meses ≥ 15 | 26% frente a 59% ($p < 0,05$) |
| Bosmans et al., 2006 (98) (PRIME-MD) (regular) | Intervención para mejoramiento de la calidad en el cuidado de la depresión: retroalimentación del resultado de la prueba frente a cuidado usual: no retroalimentación | 145 participantes. Mujeres 60%, edad promedio 65 años, promedio adultos mayores, sin tratamiento reciente, 83% antecedentes de depresión | Pacientes con diagnóstico clínico de depresión a los 12 meses | 57% frente a 52% |
| | | | Cambio en el puntaje de la escala MADRS a los 12 meses | 7,8 frente a 7,2 |
| Whooley et al., 2000 (99) (regular) | Tamización a priori, intervención para mejoramiento de la calidad en el cuidado de la depresión, soporte logístico. Incluye retroalimentación frente a otro soporte para el manejo de la depresión. No incluye retroalimentación | 331 participantes. Mujeres 61%, edad promedio 76 años, adultos mayores | Pacientes con puntaje en la escala GDS a los 24 meses ≥ 6 | 42% frente a 50% |
| | | | Cambio en el puntaje de la escala GDS a los 24 meses | 1,8 frente a 2,2 |
| Callahan et al., 1994 (100) (regular) | Intervención para mejoramiento de la calidad en el cuidado de la depresión, soporte logístico frente a cuidado usual | 175 participantes. Mujeres 76%, edad promedio 65 años, adultos mayores | Pacientes con puntaje en la escala HDRS a los seis meses ≥ 16 | 87 frente a 88 |
| Rubenstein et al., 2007 (101) (regular) | Intervención con apoyo logístico para el médico de atención primaria frente a otro cuidado proporcionado por personal del departamento. | 792 participantes, 206 con cribado positivo. Mujeres 3,2%, edad promedio 74 años, adultos mayores | Cambio en el puntaje de la escala GDS a los 12 meses ^h | 3,7 frente a 2,7 ($p < 0,05$) |

Fuente: adaptado de O'Connor et al., 2009 (6).

- a. Alto riesgo de sesgo en la intervención por contaminación y sobre muestreo.
- b. No reporta cegamiento para la evaluación de los desenlaces.
- c. Riesgo de sesgo de selección (incluyeron adultos con una depresión nueva detectada que no estaban buscando tratamiento).
- d. Riesgo de contaminación, porque los proveedores atendían ambos grupos de pacientes.
- e. Z-BDI inventario de depresión de Beck estandarizado en el cambio del grupo control.
- f. Es imposible determinar el efecto directo de la tamización.
- g. Resultados de las dos intervenciones combinados.
- h. Resultados de solo el subgrupo de pacientes con tamizaje positivo para depresión, no aleatorizado.

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En general, los estudios incluidos son de calidad moderada a alta y todos los desenlaces considerados como críticos fueron evaluados. La guía fuente aporta los resultados de las diferentes escalas empleadas como instrumentos de detección de casos en la práctica clínica y las pruebas de tamización en comunidad. En la actualización se complementó la información sobre la escala PHQ-2, PHQ-9 y GDS.

Los hallazgos de la actualización no modificaron los resultados previamente presentados en la guía NICE 90, la escala PHQ-2 fue *metaanalizada* para el punto de corte estándar; sus resultados indican que tiene un buen nivel de precisión diagnóstica, el PHQ-9 con los datos nuevos aumentó la heterogeneidad por encima del 90%, por lo cual no se evaluó el resultado del metaanálisis; los resultados individuales presentan valores de sensibilidad, especificidad y razones de probabilidad que no difieren de los resultados de NICE 90. Para la escala GDS la inclusión de nuevos estudios resultó en un incremento a 20 del OR diagnóstico, valor que está en el límite de buena precisión. Sin embargo, las preguntas de Whooley se mantuvieron con el mejor perfil de precisión diagnóstica para detección de casos.

Las escalas Zung-D y CES-D fueron validadas en Colombia en población no clínica, por lo cual su uso y aplicación se limitarían al contexto comunitario. No se encontraron validaciones en contextos de atención primaria u otros servicios de salud.

Considerando los resultados de la efectividad de las pruebas para tamización y detección de casos reportados en el estudio de Gilbody y colaboradores, aunque mejora el reconocimiento, particularmente en pacientes de alto riesgo desde el punto de vista clínico, no hay efectos sobre una mejoría en las intervenciones, ni en los resultados de estas. De forma complementaria, en el reporte de USPSTF del 2009 concluyen que la eficacia de la tamización se soporta en la asociación con un modelo de atención en el cual el paciente recibe cuidados como monitoreo y seguimiento por otro personal de salud, además del clínico de atención primaria, o recibe atención en un servicio de salud mental; sin

embargo, varios de los resultados de los estudios incluidos no demostraron efectividad del tamizaje o era imposible separar sus resultados del resto de la intervención.

Por lo anterior, el grupo desarrollador de la guía a partir de la consideración de la primera recomendación y los resultados de la evidencia descritos plantea que en población general no hay diferencias entre tamizar y no tamizar, y no se evidencian beneficios de esta, pero podría ser útil en poblaciones especiales de riesgo para depresión. Además, se tiene en cuenta que si se realiza el diagnóstico de depresión, se debe garantizar un tratamiento adecuado.

Se concluyó, entonces, que el empleo de las preguntas Whooley serían el mejor instrumento para detectar casos en población de alto riesgo, por sus propiedades y fácil aplicación, a pesar de la falta de evidencia que soporte la efectividad de la tamización.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea evaluado adecuadamente, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Historia clínica completa.
- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para evaluar al paciente.

Por otro lado, una vez tamizado el paciente y confirmado su diagnóstico, se debe contar con los recursos necesarios para iniciar el tratamiento, realizar el seguimiento y monitoreo de este. Para esto, es indispensable que las instituciones prestadoras de servicios de salud cuenten con procesos que permitan un mejoramiento en la calidad del cuidado del paciente con diagnóstico de depresión.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Los beneficios de esta recomendación están enfocados a optimizar el uso de recursos y orientar al clínico en el empleo de la tamización a pacientes que lo ameriten. Los riesgos de la tamización son el aumento de diagnósticos con falsos positivos, quienes podrían eventualmente recibir un tratamiento no indicado.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las

mismas. Para esta recomendación en particular no se hizo manifiesta algún valor o preferencia en particular.

11. Implicaciones sobre los recursos

Como parte de esta recomendación se adelantó un análisis económico que comparó la costo-efectividad incremental de introducir una estrategia de tamización como alternativa para la identificación temprana de casos de depresión en cuidado primario (véase sección 2; punto 2). Dicho análisis se basó en un árbol de decisiones, que comparó los costos y desenlaces obtenidos con dos estrategias de identificación de casos de depresión “tamización regular en cuidado primario” frente a la identificación de casos en la práctica usual (no tamización). La evaluación económica se aplicó a hombres y mujeres adultos mayores de 18 años de la población general con riesgo de padecer depresión. La medida de efectividad considerada fueron los años de vida ajustados por calidad (QALY), que se espera sean mayores ante la identificación temprana de la depresión.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la opción de realizar tamización de la depresión en población general de forma regular en cuidado primario no resulta ser costo-efectiva si se tiene como umbral la propuesta realizada por la OMS (tres veces el PIB per cápita - 36 millones de pesos por QALY adicional). La opción de “no tamizaje” como la opción más costo-efectiva está en concordancia con los resultados reportados por evaluaciones económicas adelantadas en otros países, que han encontrado que las estrategias de tamización de esta enfermedad tienen poco beneficio en salud y un gran costo.

La depresión, si bien cumple con las características que la hacen una enfermedad idónea para ser tamizada regularmente, también ha mostrado, en sus formas de presentación más leves, que puede remitir espontáneamente. Esto lleva a varios posibles desenlaces, en términos de beneficio económico, como resultado de la tamización: por una parte, se dará tratamiento a alrededor del 10% de la población adulta, y de estos, aproximadamente el 20% habrían remitido los síntomas, por lo que el gasto del tratamiento resulta innecesario; por otro lado, las pruebas de tamización no siempre son eficientes y pueden resultar en casos de falsos positivos (diagnosticados como depresivos y no tener depresión), con lo cual otra proporción importante de pacientes estaría recibiendo tratamiento innecesariamente. Considerando solo los costos del tratamiento ambulatorio de la depresión, resulta inapropiado, en un país de recursos tan limitados para la atención en salud como Colombia, adoptar intervenciones que pueden resultar en desperdicio monetario, y además parecen no tener gran impacto sobre la calidad de vida de la población.

12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

13. Indicadores de adherencia sugeridos

Número de pacientes valorados en atención primaria que cumplen con los criterios de ED o TDM según el CIE-10/Número total de pacientes valorados en consulta de atención primaria.

Referencias

1. Posada Villa JA, Aguilar Gaxiola SA, Magaña CG, et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio nacional de salud mental Colombia, 2003. *Rev Col Psiq.* 2004;33:241-62.
2. Mitchell AJ, Rao S, Vaze A. International comparison of clinicians' ability to identify depression in primary care: meta-analysis and meta-regression of predictors. *Br J Gen Pract.* 2011;61:72-80.
3. Gómez-Restrepo C, Bohórquez Peñaranda A, Okuda Benavides M, et al. Exactitud en el diagnóstico de depresión por médicos de atención primaria después de una intervención educativa. Resultados colombianos del proyecto internacional de depresión. *Rev Col Psiquiatría.* 2007;34:439-50.
4. Delgado Rodríguez M. Aspectos generales del cribado. En: Cerdá Mota T, Ascunce Elizaga N, García García A. Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado. Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. España: EMISA; 2006. p. 9-28.
5. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical epidemiology; a basic science for clinical medicine* 1st Ed. Boston: Little, Brown; 1985.
6. O'Connor E, Whitlock E, Bell TL, et al. Screening for depression in adult patients in primary care settings: a systematic evidence review. *Ann Intern Med.* 2009;151:793-803.
7. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); London: British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
8. Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intens Care Med.* 2003;29:1043-51.
9. Azah N, Shah M, Juwita S, et al. Validation of the Malay version brief patient health questionnaire (PHQ-9) among adult attending family medicine clinics. *Int Med J.* 2005;12:259-63.
10. Corapcioglu A, Ozer GU. Adaptation of revised Brief PHQ (Brief-PHQ-r) for diagnosis of depression, panic disorder and somatoform disorder in primary healthcare settings. *Int J Psychiatry.* 2004;8:11-8.

11. Diez-Quevedo C, Rangil T, Sánchez-Planell L, et al. Validation and utility of the Patient Health Questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients. *Psychosom Med.* 2001;63:679-86.
12. Eack S, Greeno C, Lee BJ. Limitations of the Patient Health Questionnaire in Identifying Anxiety and Depression in Community Mental Health: many cases are undetected. *Res Soc Work Pract.* 2006;16:625-31.
13. Gilbody S, Richards D, Barkham M. Diagnosing depression in primary care using self-completed instruments: UK validation of PHQ-9 and CORE-OM. *Br J Gen Pract.* 2007;57:650-2.
14. Hahn D, Reuter K, Harter M. Screening for affective and anxiety disorders in medical patients: Comparison of HADs, GHQ-12 and brief-PHQ. *GMS Psycho-Social-Medicine.* 2006;306:1-11.
15. Henkel V, Mergl R, Kohnen R, et al. Identifying depression in primary care: a comparison of different methods in a prospective cohort study. *BMJ.* 2003;326:200-1.
16. Henkel V, Mergl R, Coyne JC, et al. Screening for depression in primary care: will one or two items suffice? *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci.* 2004;254:215-23.
17. Henkel V, Mergl R, Kohnen R, et al. Use of brief depression screening tools in primary care: consideration of heterogeneity in performance in different patient groups. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26:190-8.
18. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16:613.
19. Lotrakul M, Sumrithe S, Saipanish R. Reliability and validity of the Thai version of the PHQ-9. *BMC Psychiatry.* 2008;8:46.
20. Lowe B, Grafe K, Zipfel S, et al. Diagnosing ICD-10 depressive episodes: superior criterion validity of the Patient Health Questionnaire. *Psychot Psychosom.* 2004;73:389-90.
21. Lowe B, Spitzer R, Grafe K, et al. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord.* 2004;78:140.
22. Yeung A, Fung F, Yu SC, et al. Validation of the Patient Health Questionnaire-9 for depression screening among Chinese Americans. *Comprehensive Psychiatry.* 2008;49:211-7 .
23. Arroll B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ.* 2003;327:1144-6.
24. Arroll B, Goodyear-Smith F, Kerse N, et al. Effect of the addition of a "help" question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: Diagnostic validity study. *BMJ.* 2005;331:884.
25. Haughey MT, Calderon Y, Torres S, et al. Identification of depression in an inner-city population using a simple screen. *Acad Emerg Med.* 2005;12:1221-6.
26. Robison J, Gruman C, Gaztambide S, et al. Screening for depression in middle-aged and older puertorican primary care patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57:M308-14.

27. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med.* 1997;12:439-45.
28. Dutton GR, Grothe KB, Jones GN, et al. Use of the Beck Depression Inventory-II with African American primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26:437-42.
29. Laprise R, Vezina J. Diagnostic performance of the Geriatric Depression Scale and the Beck Depression Inventory with nursing home residents. *Can J Ag.* 1998;17:401-13.
30. Yeung A, Howarth S, Chan R, et al. Use of the Chinese version of the Beck Depression Inventory for screening depression in primary care. *J Nerv Mental Dis.* 2002;190:94-9.
31. Zich JM, Attkisson CC, Greenfield TK. Screening for depression in primary care clinics: The CES-D and the BDI. *Int J Psychiatry Med.* 1990;20:259-77.
32. Blank K, Gruman C, Robison JT. Case-finding for depression in elderly people@ Balancing ease of administration with validity in varied treatment settings. *J Geront.* 2004;59A:378-84.
33. Klinkman MS, Coyne JC, Gallo S, et al. Can case-finding instruments be used to improve physician detection of depression in primary care? *Arch Fam Med.* 1997;6:567-73.
34. Schein RL, Koenig HG. The center for epidemiological studies-depression (CES-D) scale: assessment of depression in the medically ill elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1997;12:436-46.
35. Thomas JL, Jones GN, Scarinci IC, et al. The utility of the CES-D as a depression screening measure among low-income women attending primary care clinics. *Int J Psychiatry Med.* 2001;31:25-40.
36. Watson LC, Lewis CL, Kistler CE, et al. Can we trust depression screening instruments in healthy 'old-old' adults? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:278-85.
37. Williams JW Jr, Mulrow CD, Kroenke K, et al. Case-finding for depression in primary care: a randomized trial. *Am J Med.* 1999;106:36-43.
38. Abas MA, Phillips C, Carter J, *et al.* Culturally sensitive validation of screening questionnaires for depression in older African-Caribbean people living in south London. *Br J Psychiatry.* 1998; 173: 249-254.
39. Arthur A, Jagger C, Lindesay J, et al. Using an annual over-75 health check to screen for depression: validation of the short Geriatric Depression Scale (GDS15) within general practice. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14:431-9.
40. Cullum S, Tucker S, Todd C, et al. Screening for depression in older medical inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:469-76.
41. D'Ath P, Katona P, Mullan E, et al. Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Fam Pract.* 1994;11:260-6.
42. Friedman B, Heisel MJ, Delavan RL. Psychometric properties of the 15-item Geriatric Depression Scale in functionally impaired, cognitively intact, community dwelling elderly primary care patients. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1570-6.

43. Hoyle MT, Alessi CA, Harker JO, *et al.* Development and testing of a five-item version of the Geriatric Depression Scale. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47: 873-878.
44. Jongenelis K, Gerritsen DL, Pot AM, *et al.* Construction and validation of a patient- and user-friendly nursing home version of the Geriatric Depression Scale. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22:837-42.
45. Lyness JM, Noel TK, Cox C, *et al.* Screening for depression in elderly primary care patients. A comparison of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale and the Geriatric Depression Scale. *Arch Intern Med.* 1997;157:449-54.
46. Marc LG, Raue PJ, Bruce ML. Screening performance of the 15-item geriatric depression scale in a diverse elderly home care population. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;16:914-21.
47. Nam Bae J, Cho MJ. Development of the Korean version of the Geriatric Depression Scale and its short form among elderly psychiatric patients. *J Psychosom Res.* 2004;57:297-305.
48. Neal RM, Baldwin RC. Screening for anxiety and depression in elderly medical outpatients. *Age Ageing.* 1994;23:461-4.
49. Pomeroy I, Clark C, Philp I. The effectiveness of very short scales for depression screening in elderly medical patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16:321-6.
50. Rinaldi P, Mecocci P, Benedetti C, *et al.* Validation of the five-item geriatric depression scale in elderly subjects in three different settings. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:694-8.
51. Scheinthal SM, Steer RA, Giffin L, *et al.* Evaluating geriatric medical outpatients with the Beck Depression Inventory-FastScreen for medical patients. *Aging Ment Health.* 2001;5:143-8.
52. vanMarwijk HW, Wallace P, de Bock GH, *et al.* Evaluation of the feasibility, reliability and diagnostic value of shortened versions of the geriatric depression scale. *Br J Gen Pract.* 1995;45:195-9.
53. Howe A, Bath P, Goudie F, *et al.* Getting the questions right: an example of loss of validity during transfer of a brief screening approach for depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15:650-5.
54. Means-Christensen AJ, Sherbourne CD, Roy-Byrne PP, *et al.* Using five questions to screen for five common mental disorders in primary care: diagnostic accuracy of the Anxiety and Depression Detector. *Gen Hosp Psychiatry.* 2006;28:108-18.
55. Evans S, Katona C. Epidemiology of depressive symptoms in elderly primary care attenders. *Dementia.* 1993;4:327-33.
56. Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, *et al.* The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychol Med.* 1997;27:191-7.
57. MaGPIe Research Group. The effectiveness of case-finding for mental health problems in primary care. *Br J Gen Pract.* 2005;55:665-9.
58. Burke WJ, Nitcher RL, Roccaforte WH, *et al.* A prospective evaluation of the Geriatric Depression Scale in an outpatient geriatric assessment center. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:1227-30.
59. Fernández-San Martín MI, Andrade-Rosa C, Molina JD, *et al.* Validation of the Spanish version of the geriatric depression scale (GDS) in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17:279-87.

60. Magni G, Schifano F, de Leo D. Assessment of depression in an elderly medical population. *J Affect Disord.* 1986;11:121-4.
61. Vargas H, Matsuo T, Blay S. Validity of the Geriatric Depression Scale for patients seen at general outpatient clinics. *Clin Gerontol.* 2007;30:65.
62. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA.* 1999;282:1737-44.
63. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care.* 2003;41:1284-92.
64. Lowe B, Kroenke K, Grafe K. Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *J Psychosom Res.* 2005;58:163-71.
65. Viinamaki H, Niskanen L, Koskela K. General Health Questionnaire and Beck Depression Scale as screening methods for psychiatric morbidity among the unemployed. *Eur J Psychiatry.* 1995;9:209-16.
66. Papassotiropoulos A, Heun R. Screening for depression in the elderly: a study on misclassification by screening instruments and improvement of scale performance. *Program Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1999;23:431-46.
67. Sánchez-García S, Juárez-Cedillo T, García-González JJ, et al. Usefulness of two instruments in assessing depression among elderly Mexicans in population studies and for primary care. *Salud Pública Mex.* 2008;50:447-56.
68. Suthers KM, Gatz M, Fiske A. Screening for depression: A comparative analysis of the 11-item CES-D and the CIDI-SF. *J Mental Health Ag.* 2004;10.
69. Tuunainen A, Langer RD, Klauber MR, et al. Short version of the CES-D (Burnam screen) for depression in reference to the structured psychiatric interview. *Psychiatry Research.* 2001;103:261-70.
70. Wada K, Tanaka K, Theriault G, et al. Validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale as a screening instrument of major depressive disorder among Japanese workers. *Am J Ind Med.* 2007;50:8-12.
71. Costa E, Barreto SM, Uchoa E, et al. Is the GDS-30 better than the GHQ-12 for screening depression in elderly people in the community? The Bambui Health Aging Study (BHAS). *Int Psychogeriatr.* 2006;18:493-503.
72. McGivney SA, Mulvihill M, Taylor B. Validating the GDS depression screen in the nursing home. *J Am Geriatric Soc.* 1994;42:490-2.
73. Carrete P, Augustovski F, Gimpel N, et al. Validation of a telephone-administered geriatric depression scale in a hispanic elderly population. *J Gen Intern Med.* 2001;16:446-50.
74. Dunn VK, Sacco WP. Psychometric evaluation of the Geriatric Depression Scale and the Zung Self-rating Depression Scale using an elderly community sample. *Psychol Ag.* 1989;4:125-6.

75. De Craen AJ, Heeren TJ, Gussekloo J. Accuracy of the 15-item geriatric depression scale (GDS-15) in a community sample of the oldest old. *Int J Geriatr Psychiatry*.2003;18: 63-66.
76. Orcos OR, Fort S, Khajouli KS, *et al*. Validación de la version Espanola de 5 y 15 items de la escala de depression geriátrica en personas mayores en atención primaria. *Revista Clínica Española*.2003; 207: 559-562.
77. Rait G, Burns A, Baldwin R., *et al*. Screening for depression in African-Caribbean elders. *Family Practice*.1999;16: 591-595.
78. Li C, Friedman B, Conwell Y, *et al*. Validity of the Patient Health Questionnaire 2 (PHQ-2) in identifying major depression in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:596-602.
79. Adewuya AO, Ola BA, Afolabi OO. Validity of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) as a screening tool for depression amongst Nigerian university students. *J Affect Disord*. 2006;96:89-93.
80. Han C, Jo SA, Kwak JH, *et al*. Validation of the Patient Health Questionnaire-9 Korean version in the elderly population: the Ansan Geriatric study. *Compr Psychiatry*. 2008;49:218-23.
81. Campo-Arias A, Díaz-Martínez L, Rueda-Jaimes G, *et al*. Validation of Zung self-rating depression scale among the Colombian general population. *Soc Behav Pers*. 2006;34:87-94
82. Arroll B, Goodyear-Smith F, Crengle S, *et al*. Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to screen for major depression in the primary care population. *Ann Fam Med*. 2010; 8:348-53.
83. Zuithoff NP, Vergouwe Y, King M, *et al*. The Patient Health Questionnaire-9 for detection of major depressive disorder in primary care: consequences of current thresholds in a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2010;11:98.
84. Arroll B, Goodyear-Smith F, Crengle S, *et al*. Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to screen for major depression in the primary care population. *Ann Fam Med*. 2010;8:348-53.
85. Phelan E, Williams B, Meeker K, *et al*. A study of the diagnostic accuracy of the PHQ-9 in primary care elderly. *BMC*. 2010;11:63.
86. Wittkamp K, van Ravesteijn H, Baas K, *et al*. The accuracy of Patient Health Questionnaire-9 in detecting depression and measuring depression severity in high-risk groups in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31:451-9.
87. Mitchell A, Bird V, Rizzo M, *et al*. Diagnostic validity and added value of the geriatric depression scale for depression in primary care: A meta-analysis of GDS30 and GDS15. *J Affect Disord*. 2010;125:10-7.
88. Nyunta MSZ, Fonesb C, Nitia M, *et al*. Criterion-based validity and reliability of the Geriatric Depression Screening Scale (GDS-15) in a large validation sample of community-living Asian older adults. *Aging Ment Health*. 2009;13:376-82.
89. Rueda-Jaimes G, Díaz-Martínez L, López-Camargo M, *et al*. Validación de una versión abreviada de la Escala para Depresión del centro de estudios Epidemiológicos (CES-D) en adultos colombianos. *Rev Col Psiquiat*. 2009;38:513-521

90. Whitlock EP, O'Connor E, Beil T, et al. Screening for Depression in Adults and Older Adults in Primary Care: An Updated Systematic Review. Agency for Healthcare Research and Quality. [internet]. 2009 [citado: 23 de julio de 2012]. Disponible en: www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspssaddepr.htm
91. Bergus GR, Hartz AJ, Noyes R Jr, et al. The limited effect of screening for depressive symptoms with the PHQ-9 in rural family practices. *J Rural Health*. 2005;21:303-9.
92. Jarjoura D, Polen A, Baum E, et al. Effectiveness of screening and treatment for depression in ambulatory indigent patients. *J Gen Intern Med*. 2004;19:78-84.
93. Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, et al. Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283:212-20.
94. Wells K, Sherbourne C, Schoenbaum M, et al. Five-year impact of quality improvement for depression: results of a group level randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:378-86.
95. Sherbourne CD, Wells KB, Duan N, et al. Long-term effectiveness of disseminating quality improvement for depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:696-703.
96. Rost K, Nutting P, Smith J, et al. Improving depression outcomes in community primary care practice: a randomized trial of the quest intervention. *Quality Enhancement by Strategic Teaming*. *J Gen Intern Med*. 2001;16:143-9.
97. Rost K, Nutting P, Smith JL, et al. Managing depression as a chronic disease: a randomised trial of ongoing treatment in primary care. *BMJ*. 2002;325:934-7.
98. Bosmans J, de Bruijne M, van Hout H, et al. Cost-effectiveness of a disease management program for major depression in elderly primary care patients. *J Gen Intern Med*. 2006;21:1020-6.
99. Whooley MA, Stone B, Soghikian K. Randomized trial of case-finding for depression in elderly primary care patients. *J Gen Intern Med*. 2000;15:293-300.
100. Callahan CM, Hendrie HC, Dittus RS, et al. Improving treatment of late life depression in primary care: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:839-46.
101. Rubenstein LZ, Alessi CA, Josephson KR, et al. A randomized trial of a screening, case finding, and referral system for older veterans in primary care. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:166-74.

Capítulo 3. Confirmación diagnóstica y diagnóstico diferencial

1. Preguntas

4. En pacientes adultos, ¿cuáles síntomas somáticos son indicadores de un diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente (depresión enmascarada)?
5. ¿Cuáles son los signos y síntomas u otros factores que indican una mayor severidad de la depresión?
6. ¿Cuáles signos y síntomas son indicadores de un diagnóstico diferencial de depresión? (¿Qué enfermedades o síndromes no psiquiátricos presentan síntomas depresivos?)

2. Recomendaciones

3.1 El médico debe confirmar el diagnóstico de depresión usando los criterios de la CIE-10, en caso de que el paciente mayor de 18 años presente uno o más de los siguientes síntomas: síntomas físicos inexplicables, dolor crónico, fatigabilidad, insomnio, ansiedad y uso de sustancias.

Recomendación fuerte a favor de la evaluación

Por consenso de expertos

3.2 En el proceso diagnóstico de la depresión en el adulto el clínico debe considerar realizar el diagnóstico diferencial de enfermedades como: Demencias, Hipotiroidismo, Hipertirodismo, Cáncer de páncreas, Enfermedad de Addison, Tumores cerebrales, Avitaminosis, Desnutrición, Fibromialgia, Síndrome de fatiga crónica; trastorno afectivo bipolar, abuso de sustancias y trastornos de ajuste.

Recomendación fuerte a favor de la evaluación de diagnóstico diferencial

Por consenso de expertos

Puntos de buena práctica clínica

- Ante los síntomas físicos inexplicables, dolor crónico y fatigabilidad el médico debe haber descartado previamente otras condiciones médicas que los puedan producir.
- El médico debe tener en cuenta que la presencia de estas enfermedades o trastornos que

cursan con síntomas depresivos no excluyen la posibilidad de que exista un episodio depresivo concurrente.

- Si el paciente tiene un episodio depresivo o un trastorno depresivo recurrente el médico debe clasificar la severidad de la depresión de acuerdo con los criterios de severidad de la CIE-10 en leve, moderada o grave.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a médicos generales y especialistas, psicólogos con entrenamiento en clínica, en el proceso diagnóstico del episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente en adultos.

4. Fundamentación

Los trastornos depresivos son subdiagnosticados, tanto en el nivel de atención primaria (sensibilidad 60% y especificidad 46,8% del diagnóstico por médicos generales) (1), como en hospitalización. Hay muchos factores que influyen en las dificultades en el reconocimiento o tratamiento de la depresión en atención primaria, entre ellos que los pacientes deprimidos suelen consultar a menudo por síntomas somáticos vagos en lugar de quejas abiertas de depresión (2). Entre un 45% a 95% de pacientes con trastornos depresivos consultan principalmente por síntomas somáticos y no de tipo psiquiátrico, con variaciones importantes, dependiendo del país en que se evalúe dicha cuestión (3).

Esta presentación de la depresión a través de síntomas somáticos es un mecanismo determinado por factores sociales y culturales, incluyendo la estructura y la accesibilidad de los servicios de salud; es más típico de pacientes en países en desarrollo y frecuentemente observado en los servicios de atención primaria (4). Además, estos pacientes con depresión no reconocida suelen consultar a medicina general de forma repetida, lo cual genera un alto costo al sistema de salud (5). Para disminuir la variabilidad en la realización del diagnóstico de la depresión es fundamental que los clínicos reconozcan los síntomas somáticos que se presentan en el marco de un episodio depresivo por los cuales se consulta y que enmascaran la enfermedad.

En el proceso diagnóstico es importante apreciar que la depresión, además de los síntomas vagos, cursa con un conjunto heterogéneo de síntomas: cognitivos, somáticos, conductuales y afectivos. Estos síntomas son susceptibles de valoración y ordenamiento, según criterios diagnósticos operativos; los más utilizados en la práctica clínica son las clasificaciones CIE 10 y DSM-IV-TR. En general, la severidad del episodio la definen los sistemas de clasificación por el número de síntomas, más que por su tipo, de tal forma que a mayor número de síntomas es más grave el episodio. La clasificación CIE-10 (6) utiliza una lista de diez síntomas depresivos y divide el cuadro depresivo según su severidad, en leve,

moderado y grave, con o sin síntomas psicóticos. La detección de la depresión y la estratificación de su severidad permiten al clínico tomar decisiones en el manejo, definir la necesidad de inicio de tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico, la remisión a atención por personal especializado, la indicación de hospitalización, etc. La severidad del cuadro tiene una correlación directa con el grado de discapacidad y el pronóstico, por este motivo es fundamental que el clínico tenga la capacidad de reconocer, clasificar y determinar el cuidado según el grado de compromiso y severidad del episodio (7).

Otro aspecto relevante del diagnóstico de la depresión es la consideración de diagnósticos diferenciales, además de los otros trastornos mentales considerados en los criterios diagnósticos. Hay una serie de enfermedades médicas que pueden producir síntomas depresivos, e incluso un síndrome depresivo completo difícil de diferenciar de un trastorno depresivo. No obstante, es importante tratar de diferenciar estas condiciones, ya que ello puede significar no tratar enfermedades que requieren una intervención médica o quirúrgica relativamente urgente que cambia el resultado y el pronóstico de la enfermedad. Igualmente, se puede retardar el inicio del tratamiento antidepresivo cuando se asume que todos los síntomas son explicables por la condición médica de base.

Dentro de las patologías o síndromes no psiquiátricos que pueden presentar signos, síntomas o síndromes depresivos están (8-12):

- Enfermedades neoplásicas, especialmente del sistema digestivo (por ejemplo, cáncer de páncreas), del sistema nervioso central, pulmón y seno.
- Enfermedades autoinmunes, como lupus y artritis reumatoidea.
- Trastornos endocrinos, como hipo- o hipertiroidismo, enfermedad de Cushing, enfermedad de Addison e hiperparatiroidismo.
- Enfermedades neurológicas, como demencias, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple e hidrocefalia.
- Enfermedades infecciosas, como SIDA, mononucleosis y hepatitis.
- Otras, como síndrome de fatiga crónica y fibromialgia.

Teniendo en cuenta que no existen signos o síntomas patognomónicos que nos ayuden a diferenciar un síndrome depresivo debido a condición médica de un trastorno depresivo, el objetivo de contestar estas preguntas es brindarle al personal de salud información actualizada que le permita identificar los elementos que sugieran una condición médica como causa de un episodio depresivo o un trastorno depresivo recurrente, y que indiquen mayor severidad.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía CANMAT

Sobre los síntomas somáticos que enmascaran la depresión en la guía CANMAT (13), describen que en atención primaria hasta un 50% de los pacientes que acuden a la consulta no se reconocen como deprimidos, y hasta dos terceras partes se presentan solamente con síntomas somáticos (14). Las causas de visitas frecuentes al médico por síntomas físicos inexplicables que presentan los pacientes con depresión son: dolor —incluyendo el crónico—, fatiga, insomnio, aumento o pérdida de peso y síntomas digestivos (síndrome de colon irritable) (15).

Respecto a los indicadores de severidad de la depresión, en la guía NICE 90 recomiendan como buen punto de práctica que se evalúen otros factores que afecten el desarrollo, evolución o gravedad de la depresión, además de la evaluación de los síntomas y el deterioro funcional asociado, entre los cuales están:

- Antecedente de depresión u otros trastornos mentales o físicos comórbidos.
- Antecedente de elevación del humor (para determinar si la depresión puede ser parte del trastorno bipolar).
- Experiencia pasada de tratamientos y la respuesta a estos.
- La calidad de las relaciones interpersonales.
- Las condiciones de vida y el aislamiento social (7).

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

6.1 Síntomas somáticos: depresión enmascarada

En la actualización de la evidencia sobre depresión enmascarada o síntomas somáticos sugestivos de depresión se incluyeron dos estudios de cinco evaluados, cuya calidad fue calificada con (+), y sus diseños son observacionales; dado el potencial de sesgos sus resultados deben ser interpretados con cautela.

El objetivo del primer estudio era evaluar la presencia de síntomas somáticos y la atribución médica de su origen entre pacientes adultos con depresión mayor que consultan a centros de atención primaria; se evaluó a 1.150 pacientes, de los cuales el 75% eran mujeres, y el promedio de edad fue de 55 años. El

promedio de síntomas somáticos por paciente fue de ocho, la frecuencia de reporte de síntomas somáticos encontrada por los investigadores fue:

- El 85,5% de los pacientes tenían al menos un síntoma específico en el área de dolor.
- El 80,6% presentaba síntomas cardiopulmonares.
- El 69,4% tenía síntomas de tipo gastrointestinal.
- El 65,7% de las mujeres reportaron síntomas ginecológicos.
- El 64,2% reportaron síntomas pseudoneurológicos (16).

En este mismo estudio el 93% de los médicos reportó que sus pacientes presentaban al menos un síntoma somático no atribuible a una enfermedad no psiquiátrica. La distribución de los síntomas de acuerdo con la atribución a depresión realizada por los médicos se presenta en la tabla 20.

Tabla 20. Síntomas somáticos en pacientes de atención primaria atribuidos a depresión por los médicos

| Grupo | Síntomas atribuidos a depresión | Porcentaje de pacientes (%) |
|------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Cardiovasculares | Palpitaciones | 79,9 |
| | Dolor torácico | 70,8 |
| | Disnea | 60,9 |
| Gastrointestinales | Náusea | 68,5 |
| | Flatos | 55,1 |
| | Dolor abdominal | 54,0 |
| Relacionados con dolor | Dolor de espalda | 24,3 |
| | Dolor en extremidades | 24,3 |
| | Dolor articular | 16,5 |
| Otros | Pérdida de la libido en mujeres | 82,2 |
| | Amnesia | 74 |

Fuente: Caballero et al., 2008 (16).

El segundo estudio (17), cuyo diseño también es de corte transversal, evaluó la prevalencia de síntomas gastrointestinales en pacientes adultos que consultan a servicios de atención primaria, y la relación con ansiedad y depresión. Incluyeron 2.118 participantes, entre los 18 y 95 años de edad, de los cuales 66% eran mujeres; la prevalencia de al menos un síntoma gastrointestinal en las cuatro semanas previas a la encuesta fue del 18%. La prevalencia de depresión severa (medida por un puntaje de PHQ-8 \geq 15), de acuerdo con la presencia o no de síntomas gastrointestinales, fue: sin síntomas: 3,9% (IC 95%: 3,0%; 4,8%); un síntoma: 17,3% (IC 95%: 12,3%; 22,2%); dos síntomas: 20,4% (IC 95%: 12,8%; 28,0%), y tres síntomas: 25,6% (IC 95%: 12,5%; 38,6%).

6.2 Severidad de la depresión

Para la pregunta sobre signos o síntomas indicativos de una mayor severidad de la depresión no se encontró evidencia aparte del número de síntomas y el compromiso funcional descrito en las clasificaciones diagnósticas, ya que los cuatro artículos evaluados no aportaban información válida a esta pregunta, por un alto riesgo de sesgo.

6.3 Diagnóstico diferencial

Finalmente, para la pregunta sobre diagnóstico diferencial con enfermedades no psiquiátricas se incluyeron diez estudios observacionales de calidad (+). Los hallazgos para esta pregunta se describen a continuación.

6.3.1 Depresión postinfarto cerebral

Dos estudios incluidos evaluaron las características de los pacientes con depresión postinfarto cerebral y la depresión mayor.

En el estudio de Lipsey y colaboradores usaron entrevistas clínicas estructuradas para comparar síntomas depresivos en 43 pacientes con depresión mayor postinfarto y 43 pacientes con depresión mayor sin causa médica, entre 25 y 70 años; ellos encontraron que el compromiso funcional (inventario funcional de Johns Hopkins promedio 9,16 +/- 6,40 frente a 0,25 +/-0,85; $t = 6,77$, $df = 65$, $p <,01$ con corrección Bonferroni) y cognitivo (mimimental 21,2 +/-6,5 frente a 27,4 +/-3,1; $t = 5,61$, $df = 83$, $p <,01$ con corrección Bonferroni) es más marcado en pacientes con depresión postinfarto que en pacientes con depresión primaria (18). En las escalas de evaluación de síntomas depresivos PSE (Present State Examination) y Hamilton los resultados fueron similares entre los dos grupos.

En el segundo estudio buscaban encontrar las diferencias fenomenológicas de los dos trastornos, incluyeron 61 pacientes (20 con depresión postinfarto y 41 con depresión primaria) entre los 49 y 68 años, excluyeron aquellos con trastornos médicos severos y antecedentes de otras enfermedades mentales. Hallaron que los pacientes con depresión postinfarto cerebral sufrían de síntomas menos severos que los pacientes con depresión mayor, con una mediana en el puntaje del BDI de 14 frente a 23 ($z = -3,61$ $p <,001$), y los síntomas eran más severos en los pacientes con depresión primaria (mediana de 3 frente a 0 $z = -4,20$ $p <,001$), estos pacientes tuvieron mayores variaciones diurnas que los pacientes con depresión secundaria (73% de los pacientes frente a 10% $\chi^2 = 20,9$ $p <,001$), estos últimos presentaban síntomas físicos más severos (mediana 2 frente a 1 $z = -2,53$ $p <,05$) y mayor pérdida de peso ($\chi^2 = 5,6$ $p <,05$) (19).

6.3.2 Síndrome de fatiga crónica

Se incluyó la evidencia de cuatro artículos. En orden de publicación, se presentan las descripciones y resultados de estos estudios. El primero, publicado por Lawrie y colaboradores en el 2000, comparó la función motora y cognitiva en 65 sujetos: 30 con síndrome de fatiga crónica, 20 con depresión grave y 15 sanos mayores de 30 años. Encontraron que las dos entidades tienen un compromiso similar en habilidades motoras, pero en funciones cognitivas evaluadas con pruebas neuropsicológicas hay mayor compromiso en el grupo de pacientes con depresión severa (20).

En el segundo evaluaron también las diferencias en la función cognitiva, para esto compararon a 53 pacientes con síndrome de fatiga crónica (incluyendo un subgrupo que tenía comorbilidad con depresión), 20 con depresión y 38 controles sanos, con edades promedio entre 38 y 45 años. Encontraron diferencias significativas entre los grupos que permitió caracterizarlos: el grupo de sujetos depresivos se identificó por autoestima baja, propensión a distorsión cognitiva de las situaciones y atribuir su enfermedad a factores psicológicos, y los pacientes con fatiga crónica eran caracterizados por menor autopercepción de salud, tenían una fuerte identidad de enfermos, la enfermedad era atribuida a factores externos y las distorsiones en el pensamiento eran específicas de experiencias somáticas (21).

El tercer reporte (22) describe la comparación de los síntomas entre tres grupos de sujetos (con síndromes de fatiga crónica, depresión o sanos), y registraron también los síntomas no incluidos como criterios de definición de caso del síndrome de fatiga crónica, evaluaron la severidad de síntomas entre los grupos y estudiaron si dos mediciones estandarizadas (la escala de Beck-BDI y la escala de calidad de vida SF-36) permitían que los casos identificados como síndrome de fatiga crónica se diferenciaran de los casos con depresión mayor y los sujetos sanos.

Respecto al perfil de síntomas establecido para identificación de caso, solo el malestar postesfuerzo era significativamente más frecuente en pacientes con síndrome de fatiga crónica que en pacientes con depresión. En cuanto a severidad de los síntomas, los siguientes eran más graves en pacientes con fatiga crónica: fatiga, malestar postesfuerzo, sueño no reparador, dolor de garganta, dolor en nodos linfáticos, dolor muscular, dolor poliarticular sin inflamación o enrojecimiento. Finalmente, en la evaluación de las escalas de depresión encontraron que los pacientes con fatiga crónica tuvieron menos autorreproches que los pacientes con depresión mayor, y en calidad de vida, los pacientes con fatiga tuvieron, de forma significativa, puntajes más bajos en funcionamiento físico, salud general, vitalidad y funcionamiento social que los pacientes con depresión. En estos últimos tuvieron puntajes más bajos en funcionamiento emocional.

En el último estudio, Hawk y colaboradores buscaban diferenciar la sintomatología entre depresión mayor y síndrome de fatiga crónica, en un estudio comparativo (observacional descriptivo de correlación) que incluyó a 45 pacientes, pertenecientes a tres grupos: fatiga crónica, depresión y sanos. Los investigadores encontraron que el tiempo de fatiga reportado, el malestar postesfuerzo, la severidad del sueño no reparador, la severidad de la confusión-desorientación, la severidad del acortamiento de respiración y el autorreproche pueden ayudar a diferenciar los diagnósticos ($\chi^2 = 142,7, p <,01$, 100% de los pacientes fueron clasificados correctamente) (23).

6.3.3 Fibromialgia

Se incluyó un estudio que procuraba identificar las características diferenciales entre fibromialgia y depresión, mediante la comparación de 30 pacientes provenientes de un servicio de reumatología con diagnóstico de fibromialgia, y 26 pacientes de un hospital psiquiátrico con diagnóstico de depresión mayor, con edades entre los 21 y 64 años en el primer grupo, y 24 y 85 años en el segundo. La mayor parte de los pacientes estudiados fueron mujeres. Describieron diferencias significativas entre los dos grupos en el número de puntos sensibles, 62% de pacientes con depresión no los presentaban y solo el 27% tenían uno o dos puntos ($p <,001$); de igual forma, encontraron diferencias significativas en el resultado de las escala de Zung. Los síntomas en el grupo de pacientes con depresión fueron más severos, ya que los pacientes con fibromialgia también presentaron depresión ($p <,001$). También, detallaron que los síntomas funcionales y su severidad fue significativamente mayor en el grupo de fibromialgia ($p <,05$). Los investigadores concluyeron que el factor más relevante es la detección de puntos sensibles mediante examen físico y el dolor clínico; los síntomas depresivos y funcionales no son claros diferenciadores entre los diagnósticos (24).

6.3.4 Hipertiroidismo-hipotiroidismo

Se seleccionaron dos estudios de hipotiroidismo, pero no se incluyeron debido a que no comparaban las características clínicas de la depresión y la enfermedad endocrinológica, sino que evaluaban pacientes con depresión con o sin hipotiroidismo. De igual forma sucedió con un estudio sobre hipertiroidismo.

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La evidencia encontrada sobre el tópico de diagnóstico de la depresión tiene limitaciones importantes por varias razones, entre las cuales están: los estudios que evalúan aspectos como el diagnóstico en pacientes que no expresan una queja afectiva directa y el diagnóstico diferencial requieren diseños observacionales que tiene un mayor riesgo de sesgo, los resultados con frecuencia no son extrapolables a todas las poblaciones por las metodologías de selección de los participantes, y, dado que el

diagnóstico de los trastornos depresivos se establece fundamentalmente con la evaluación clínica del paciente (es decir, no existen pruebas o exámenes que confirmen la apreciación clínica), no es factible contar con pruebas específicas para diferenciarlos de otros trastornos mentales (por ejemplo, trastorno bipolar) o de enfermedades no psiquiátricas con las que tienen síntomas comunes.

Por esto la evidencia encontrada se considera como una aproximación de los síntomas y signos por considerar en el proceso diagnóstico, tanto para confirmar la presencia de un trastorno depresivo o descartarlo, y, en consecuencia, optar por un diagnóstico diferencial. La indagación detallada de la historia del paciente, y en particular del curso clínico, es entonces el elemento que permitirá hacer un diagnóstico preciso.

Además de los criterios de severidad establecidos en las clasificaciones y los elementos por evaluar sugeridos por el grupo desarrollador de la guía de NICE 90, no se encontró evidencia que modifique estos criterios. Con los argumentos descritos y la evidencia presentada, el GDG consensuó las recomendaciones relacionadas con esta fase del proceso diagnóstico.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea evaluado adecuadamente debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Historia clínica completa
- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para evaluar al paciente.

Una vez confirmado el diagnóstico, se debe contar con los recursos necesarios para iniciar el tratamiento, realizar el seguimiento y monitoreo de este.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Las recomendaciones propuestas no plantean un daño para el paciente; por el contrario, los beneficios en cuanto al diagnóstico diferencial están relacionados con la evitación de la iatrogenia. En el caso particular de un paciente con trastorno bipolar en un episodio depresivo, recibir un tratamiento farmacológico no adecuado puede generar un episodio maniaco.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular no se hizo manifiesta algún valor o preferencia en particular.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

No se consideran.

13. Indicadores de adherencia sugeridos

Número de pacientes valorados en atención primaria que cumplen con los criterios de ED o TDM según el CIE-10/Número total de pacientes que son valorados en consulta de atención primaria.

Referencias

1. Gómez-Restrepo C, Bohórquez A, Okuda M, et al. Exactitud en el diagnóstico de depresión por médicos de atención primaria después de una intervención educativa. Resultados colombianos del Proyecto Internacional de Depresión. *Rev Col Psiquiat.* 2007;34:439-50.
2. Ani C, Bazargan M, Hindman D, et al. Depression symptomatology and diagnosis: discordance between patients and physicians in primary care settings. *BMC Family Practice.* 2008;9:1.
3. Goto F, Tsutsumi T, Oishi N, et al. Hidden depression in otolaryngology patients with medically unexplained symptoms. *Gen Hosp Psychiatry.* 201;34:206-8.
4. Aragonés E, Labad A, Piñol JL, et al. Somatized depression in primary care attenders. *J Psychosom Res.* 2005;58:145-51.
5. Sugahara H, Akamine M, Kondo T, et al. Somatic symptoms most often associated with depression in an urban hospital medical setting in Japan. *Psychiatry Res.* 2004;126:151-8.
6. World Health Organization (WHO). *The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneva: WHO;1992.
7. National Collaborating Centre for Mental Health. *Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline*

- 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists; 2010.
8. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington: APA; 2000.
 9. Mondimore FM. *Depression, the mood disease*, 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2006.
 10. Shea Shawn C. *Psychiatric interviewing. The art of understanding*, 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1998.
 11. Guelfi, JD, Rousseau C, Lancrenon S. Depression and associated organic diseases: are there any specific depressive symptoms? Results from the dialogue-2 survey. *European Psychiatry* 2004;19: 446-9.
 12. Miyoshi K. Depression associated with physical illness. *JMAJ*. 2001;44:279-82.
 13. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*. 2009; 117 Suppl 1:S1-64.
 14. Cepoiu M, McCusker J, Cole MG, et al. Recognition of depression by non-psychiatric physicians—a systematic literature review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23:25-36.
 15. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*. 2009;117(Suppl 1):S1-64.
 16. Caballero L, Aragonés E, García-Campayo J, et al. Prevalence, characteristics, and attribution of somatic symptoms in Spanish patients with major depressive disorder seeking primary health care. *Psychosomatics*. 2008;49:520-9.
 17. Mussell M, Kroenke K, Spitzer RL, et al. Gastrointestinal symptoms in primary care: prevalence and association with depression and anxiety. *J Psychosom Res*. 2008;64:605-12.
 18. Lipsey J, Spencer W, Rabins P, et al. Phenomenological comparison of poststroke depression and functional depression. *Am J Psychiatry*. 1986;143:527-9.
 19. Beblo T, Driessen M. No melancholia in poststroke depression? A phenomenologic comparison of primary and poststroke depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2002;15:44-9.
 20. Lawrie S, McHale S, Cavanagh J, et al. The difference in patterns of motor and cognitive function in chronic fatigue syndrome and severe depressive illness. *Psychol Med*. 2000;30:433-42.
 21. Moss-Morris R, Petrie KJ. Discriminating between chronic fatigue syndrome and depression: a cognitive analysis. *Psychol Med*. 2001;31:469-79.
 22. King C, Jason L. Improving the diagnostic criteria and procedures for chronic fatigue syndrome. *Biol Psychology*. 2005;68:87-106.
 23. Hawk C, Jason LA, Torres-Harding S. Differential diagnosis of chronic fatigue syndrome and major depressive disorder. *Int J Behav Med*. 2006;13:244-51.

24. Fassbender K, Samborsky W, Kellner M, et al. Tender points, depressive and functional symptoms: comparison between fibromyalgia and major depression. *Clin Rheumatol.* 1997;16:76-9.

Aspecto 2

Detección de factores que incrementan el riesgo de suicidio en adultos con episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente

Capítulo 4. Evaluación de riesgo de suicidio

1. Preguntas

7A. ¿Cuáles son los factores que aumentan el riesgo de suicidio en pacientes con diagnóstico de episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente?

7B. ¿Cuáles signos y síntomas indican un mayor riesgo de suicidio en pacientes con diagnóstico de episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente?

8. ¿Qué instrumentos/escalas tienen las mejores propiedades para identificar el riesgo suicida de personas con diagnóstico de depresión en Colombia?

2. Recomendaciones

4.1 El profesional de la salud **debe** evaluar el riesgo suicida a todo paciente adulto con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente. En caso de encontrar que hizo un intento de suicidio o existe un riesgo de suicidio debe referir al paciente para atención psiquiátrica inmediata (ver recomendación 5.4).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

4.2 En la evaluación del riesgo suicida el profesional de la salud debe preguntar acerca de ideas, planes, gestos e intentos de suicidio, o de comportamientos de autoagresión, empleando las siguientes seis preguntas:

Actualmente usted:

1. ¿Siente que vale la pena vivir?

2. ¿Desea estar muerto?
3. ¿Ha pensado en acabar con su vida?
4. Si es así, ¿ha pensado cómo lo haría? ¿Qué método utilizaría?
5. ¿Tiene usted acceso a una forma de llevar a cabo su plan?*
6. ¿Qué le impide hacerse daño?

*Explore si el paciente tiene a su alcance medios para concretar un acto suicida como: posesión de armas, disponibilidad de medicamentos o sustancias de alta toxicidad.

Recomendación fuerte a favor de la evaluación

Por consenso de expertos

4.3 En todo paciente adulto con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente explore siguientes factores que aumentan el riesgo de suicidio, independientemente de las respuestas a las preguntas planteadas en la recomendación 4.2.

- ***Historia médica previa***
 - Historia de intentos previos.
 - Un intento previo de alta letalidad o con métodos violentos (ahorcamiento, precipitación desde alturas, uso de armas de fuego, incineración).
 - Abuso o dependencia de sustancias.
 - Trastorno de personalidad.
 - Enfermedad física comórbida.
 - Historia familiar de suicidio.
 - Comorbilidad con trastornos de ansiedad.
 - Antecedentes de hospitalización psiquiátrica.

- ***Síntomas***
 - Anhedonia.
 - Ansiedad severa.
 - Ataques de pánico.
 - Desesperanza.
 - Insomnio.
 - Pobre concentración.
 - Psicosis.

- ***Factores sociales-vitales***
 - Estado civil (soltero, viudo, divorciado o separado).
 - Pérdida de algún ser querido.
 - Pobre red de apoyo.

- Vivir solo.

Recomendación fuerte a favor de la evaluación.

4.4 No se recomienda el uso de escalas que valoran el riesgo de suicidio.

Recomendación fuerte en contra de la evaluación con escalas de riesgo de suicidio.

Punto de buena práctica clínica

- Debe explicar al familiar o cuidador el riesgo existente.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas, psicólogos con entrenamiento en clínica y enfermeras en la detección del riesgo suicida en pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

Las conductas suicidas son la principal emergencia para un profesional de la salud mental, y el suicidio es la complicación más seria de la depresión. La conducta suicida es el resultado de un gran número de factores complejos que se agrupan en diferentes áreas: demográficos, psicopatológicos, de la salud, sociales-familiares y económicos (1-3).

Según la OMS, cada año muere en el mundo por causa del suicidio alrededor de un millón de personas, unas 3.000 en promedio cada día, y se estima que para el 2020 podría ser mayor a 1,5 millones, con una muerte ocurriendo cada 20 segundos (4). En ese mismo comunicado reportan que se calcula que por cada muerte atribuible a esa causa, se producen entre 10 y 20 intentos fallidos de suicidio, que se traducen en lesiones, hospitalizaciones y traumas emocionales y mentales. De tal forma que el suicidio constituye un importante problema para la salud pública, al provocar casi la mitad de todas las muertes violentas y generar costos económicos calculados en miles de millones de dólares (5).

En Colombia, Palacio y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles con autopsia psicológica para identificar factores de riesgo de suicidio, el OR para depresión mayor fue de 23,14 (IC 95%: 9,24; 57,91), en los casos de suicidio la tasa de depresión mayor fue del 62% y en los controles, del 11,1%; además, encontraron que el 32,4% de los casos había realizado una consulta a un médico no

psiquiatra en el mes anterior, y en los controles, la proporción fue del 9%; calcularon un OR ajustado por trastorno psiquiátrico de 3,11 (IC 95%: 1,21;7,98) (6). Estos hallazgos son corroborados en otros estudios realizados a través de autopsias psicológicas, los cuales señalan que más del 90% de los suicidios consumados se cometen en el contexto de un trastorno psiquiátrico, principalmente de un trastorno afectivo, y se calcula que desde el 30% hasta al 88% de los casos cursaban con depresión (7,8). En este contexto, para el clínico es fundamental el conocimiento de signos, síntomas y factores de riesgo que permitan acercarse a la evaluación del riesgo de estos pacientes.

Evaluar el riesgo suicida a escala individual es una tarea compleja y difícil. No es posible predecir con alto nivel de precisión quién cometerá suicidio. Por esto, algunos investigadores han desarrollado instrumentos de medición para establecer el riesgo de suicidio, pero dada la complejidad del fenómeno y los retos metodológicos que implica su estudio, es importante evaluar en detalle la utilidad de estas escalas. Las escalas consideradas en esta recomendación para evaluar el riesgo suicida fueron⁵:

- La escala de ideación suicida de Beck (Scale for Suicide Ideation, SSI).
- El inventario de razones para vivir (Reasons for Living, RFL).
- Escala de síntomas psicológicos.
- Inventario de Ideación Suicida Positiva y Negativa (PANSI, por sus siglas en inglés).

La escala de ideación suicida de Beck ha mostrado ser una de las mejores escalas para evaluar el riesgo suicida (9). Usando un punto de corte de 3-4 se ha encontrado una sensibilidad del 75% y una especificidad del 88,9% en adolescentes (10), tiene una alta confiabilidad interna (α de Cronbach 0,87-0,97), pero una moderada confiabilidad test-retest ($r = 0,54$). La respuesta de los pacientes a la versión autoreporte y a la administrada por el clínico tiene una alta correlación (coeficiente de correlación = 0,9) (11).

El inventario de razones para vivir es un instrumento de fácil comprensión y aplicación, tiene una alta confiabilidad, pero su aplicación puede ser demorada para ciertos pacientes, lo cual puede ser una desventaja en contextos clínicos, por ejemplo urgencias. Tiene una sensibilidad del 61%, una especificidad del 82%, un valor predictivo positivo del 66% y un valor predictivo negativo del 79% (12).

⁵A pesar del conocimiento de la existencia de otros instrumentos se seleccionaron estos tres, los cuales tenían una mayor probabilidad de haber sido validados en Colombia, de acuerdo con una consulta de expertos.

Por otro lado, algunos estudios han encontrado que un solo ítem o factor dimensional de suicidio derivado de una escala de depresión como la de Hamilton o Beck puede ser válido para evaluar la ideación suicida (13). Sin embargo, no se consideró evaluar esta opción.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía CANMAT

Los síntomas asociados con un incremento de riesgo de suicidio descritos en la guía CANMAT (14) son: presencia de ansiedad, agitación y ataques de pánico, persistencia de insomnio, anhedonia y pobre concentración, ideas de desesperanza y minusvalía e impulsividad. Los factores de riesgo de suicidio descritos en la misma guía son: abuso de sustancias, hombres entre 20-30 años o mayores de 50, mujeres entre 40-60 años, ancianos, intentos previos de suicidio y antecedente familiar de suicidio.

Con estos datos, la recomendación se encuentra orientada a que el clínico debe indagar sobre: los sentimientos como desesperación, desesperanza, impotencia, cansancio de luchar con la vida, deseos de seguir viviendo, ideas de suicidio activas (fuerza, frecuencia, persistencia de los pensamientos), resistencia del paciente a estos, plan suicida (incluyendo medios y oportunidades), impulsividad. Por otro lado, recomiendan la identificación de problemas psicosociales que precipiten o promuevan las ideas de suicidio: acontecimientos vitales recientes o acumulación de eventos, como pérdida del empleo, muerte de un ser querido, cambios en el estado de salud, mudanzas; también, sugieren estar atentos a evidencia de que el paciente se sienta atrapado por los acontecimientos de la vida y que el suicidio sea la única opción, indicios como elaboración de testamentos o cartas, pocas expectativas frente al futuro, pesar por el fracaso de un intento suicida previo y sentimientos de rabia, vergüenza, humillación, odio a sí mismo y soledad, estos últimos indicativos de depresión grave con pobre control de impulsos y compromiso del juicio.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

6.1 Factores que incrementan el riesgo de suicidio en pacientes con depresión

En la actualización de la evidencia sobre factores de riesgo en pacientes con diagnóstico de depresión se incluyeron cinco estudios de cohorte, cuya calidad fue calificada con (+ o ++).

En uno de los estudios, los investigadores evaluaron el cambio en la ideación suicida, la incidencia de intentos de suicidio y suicidios durante la hospitalización en un estudio prospectivo de cohorte con 1.014 pacientes depresivos, con edades entre 18 y 69 años; 63% fueron mujeres, con un HAMD basal promedio de 24,8 (SD 6,8) y un promedio de estancia hospitalaria de 53,59 días (SD 47,55 - rango 0-406 días). La tasa de suicidio calculada fue de 13,2/1.000 pacientes-año, y de intentos de suicidio, de 67,21 por 1.000 pacientes año; la incidencia de intentos de suicidio fue de 0,97%, y de suicidio, de 0,2%. La frecuencia del incremento en la ideación suicida ("emergencia de ideación suicida extendida") durante la hospitalización fue de 4,06%, los factores asociados con este incremento fueron: edad (\leq 45 años), resistencia al tratamiento, número de hospitalizaciones previas, presencia de acatisia y comorbilidad con trastorno de personalidad (15) (tabla 21).

El estudio de Pfeiffer y colaboradores (16) evaluaron si veteranos (exmilitares) con depresión y ansiedad comórbida tenían mayor riesgo de muerte por suicidio, en una cohorte con 887.859 sujetos, en un periodo de estudio de 4,5 años, de los cuales el 91,9% eran hombres, cuya distribución por grupos de edad fue entre 18-44 años, el 16,1%; de 45-64 años, el 50,1%, y mayores de 65 años, el 33,8%. Encontraron que al controlar por edad, sexo, raza, etnicidad, estado civil y abuso de sustancias las variables asociadas con el suicidio fueron: trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad no especificado, uso de ansiolíticos antes de la hospitalización y altas dosis de ansiolíticos, el estrés postraumático tuvo una asociación negativa (OR = 0,87, IC 95%: 0,77; 0,97). Al controlar además por uso de medicaciones para la ansiedad y todos los trastornos de ansiedad, las únicas variables que permanecieron con una asociación significativa fueron el uso de ansiolíticos antes de la hospitalización (OR 1,74, IC95%: 1,57; 1,94) y estrés postraumático (OR = 0,79, IC 95%: 0,70; 0,88) (tabla 21).

En otra cohorte de 6.004 sujetos adultos con diagnóstico de depresión por DSM-IV seguida durante tres años evaluaron factores de riesgo para intentos de suicidio y los valores predictivos de los síntomas, enfermedades psiquiátricas comórbidas e intentos previos (17). En este estudio, la incidencia de intentos de suicidio fue del 1,2% para el periodo de tres años entre las entrevistas (1,3 por 100 personas año) y la prevalencia de intentos de suicidio durante el periodo de seguimiento fue del 2,7%. Los factores que predijeron todos los intentos de suicidio a los tres años ajustados por edad, estado civil, ingresos, características de la depresión y trastornos comórbidos fueron: mayores de 45 años, intento de suicidio previo, trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad y trastorno por uso de sustancias (tabla 21).

Otro estudio (18), de muy buena calidad, evaluó en una cohorte de 249 sujetos con diagnóstico de depresión mayor las variaciones en la incidencia de los intentos de suicidio entre los pacientes con episodio depresivo mayor, remisión parcial y remisión completa, y cuáles factores de riesgo y

protección modifican el riesgo a cinco años de seguimiento. En comparación con los pacientes en remisión total (tasa de incidencia = 16/1.000 pacientes-año [IC 95%: 11,2; 40,2]), la tasa de intento de suicidio en pacientes con episodio activo es 21 veces mayor (332/1.000 pacientes año [IC 95%: 258,6; 419,2]), y cuatro veces mayor en los pacientes en remisión parcial (62/1.000 pacientes-año [IC 95%: 34,6; 92,4]), las tasas de intento de suicidio en todo el grupo decrecieron a lo largo del seguimiento, el valor más alto se dio en el primer año (219,4 por 1.000 pacientes año). Las variables que predijeron los intentos de suicidio fueron: el tiempo transcurrido con episodio depresivo o en remisión parcial, historia de intento de suicidio, edad y pobre apoyo social percibido (tabla 21).

Finalmente, en un estudio colombiano de corte transversal, evaluaron los factores asociados con una mayor letalidad del intento de suicidio, incluyó a 140 sujetos adultos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor según DSM-IV e intento de suicidio, la mitad tenía menos de 29 años y el 78% eran mujeres, la proporción de sujetos con una alta letalidad del intento fue del 27%. En el modelo encontraron asociaciones significativas con: vivir solo, OR ajustado = 5,81 (IC 95%: 1,20; 28,03); dependencia a sustancias psicoactivas, OR ajustado = 4,38 (IC 95%: 1,26; 15,16); pero el insomnio de despertar temprano, OR ajustado = 0,39 (IC 95%: 0,17; 0,90), se asoció con una menor letalidad (tabla 21) (19).

Tabla 21. Resumen de resultados de asociación con conductas suicidas en pacientes con diagnóstico de depresión

| Referencia /Diseño (N)/Calidad | Conducta suicida evaluada (desenlace) | Factor estudiado | Medida de asociación | Resultado | IC 95% |
|--|---|---|---|---------------|-------------|
| Seemüller 2009 (15) Cohorte (1.014) (+) | Ideación suicida emergente en hospitalización | Edad (\leq 45 años) | coeficiente del efecto (ES) regresión logística | 0,943 (0,016) | $p < 0,001$ |
| | | Resistencia al tratamiento | | 3,660 (0,427) | $p = 0,002$ |
| | | Número de hospitalizaciones previas | | 3,526 (0,386) | $p = 0,001$ |
| | | Acatisia | | 2,112(0,261) | $p = 0,004$ |
| | | Trastorno de personalidad | | 2,585(0,344) | $p = 0,005$ |
| Pfeiffer 2009 (16) Cohorte (887.859) (+) | Suicidio | Trastorno de pánico | OR ^a | 1,26 | 1,04; 1,53 |
| | | Trastorno de ansiedad generalizado | | 1,27 | 1,09; 1,47 |
| | | Trastorno de ansiedad no especificado | | 1,25 | 1,12; 1,38 |
| | | Trastorno por estrés postraumático | | 0,87 | 0,77; 0,97 |
| | | Uso de ansiolíticos antes de la hospitalización | | 1,71 | 1,55; 1,88 |
| | | Uso de ansiolíticos antes de la | OR ^b | 1,74 | 1,57; 1,94 |

| Referencia /Diseño (N)/Calidad | Conducta suicida evaluada (desenlace) | Factor estudiado | Medida de asociación | Resultado | IC 95% |
|--|--|---|----------------------|-----------|-------------|
| | | hospitalización | | | |
| | | Trastorno por estrés postraumático | | 0,79 | 0,70;0,88 |
| Bolton 2010 (17) Cohorte (6.004) (++) | Intento de suicidio a tres años | Mayores de 45 años ^d | OR ^c | 0,49 | 0,26, 0,96 |
| | | Intento de suicidio previo | | 5,57 | 3,16; 10,17 |
| | | Cualquier trastorno de ansiedad comórbido | | 2,31 | 1,19; 4,47 |
| | | Cualquier trastorno de personalidad comórbido | | 3,23 | 1,47; 7,10 |
| | | Cualquier trastorno por uso de sustancias comórbido | | 2,26 | 1,32; 3,85 |
| Holma 2010 (18) Cohorte (249) (++) | Intento de suicidio a cinco años | Tiempo transcurrido con episodio depresivo | HR | 7,74 | 3,40;17,6 |
| | | Tiempo transcurrido en remisión parcial | | 4,20 | 1,71;10,3 |
| | | Historia de intento de suicidio | | 4,39 | 1,78;10,8 |
| | | Edad | | 0,94 | 0,91;0,98 |
| | | Pobre apoyo social percibido | | 3,57 | 1,09;11,1 |
| Aristizábal 2009 (19) Corte transversal (140) (+) | Alta letalidad del intento de suicidio | Vivir solo | OR ^e | 5,81 | 1,20; 28,03 |
| | | Dependencia a sustancias psicoactivas | | 4,38 | 1,26; 15,16 |

Abreviaturas: OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*.

- El modelo para cada trastorno y tratamiento fue ajustado por edad, sexo, raza, etnicidad, estado civil y abuso de sustancias.
- El modelo fue ajustado además por uso de medicaciones para la ansiedad y todos los trastornos de ansiedad.
- Modelo ajustado por: edad, estado civil, ingresos, características de la depresión y trastornos comórbidos.
- Grupo de edad de referencia de 18 a 29 años.
- Ajustado.

6.2 Escalas que evalúan el riesgo de suicidio en pacientes con depresión

Se hizo una búsqueda de novo para identificar los estudios con escalas que evaluaran el riesgo de suicidio en pacientes con depresión, pero en particular se enfocó la búsqueda en escalas validadas en Colombia. Se incluyeron dos artículos de calidad (+) de investigaciones realizadas en Colombia y un estudio de muy buena calidad (++) que evaluó una escala en adultos mayores con depresión.

La validación del *inventario de razones para vivir* (RFL) en sujetos con conducta suicida en Colombia incluyó a 240 sujetos con intento de suicidio atendidos en cinco centros en Medellín, con edades entre los 21 y 37 años, el 55,8% de ellos mujeres. En el estudio no evaluaron características operativas, ni validez de criterio, ni concurrente, ni predictiva. El α de Cronbach fue de 0,96, el coeficiente de correlación intraclassa para prueba y re prueba fue de 0,89 (IC 95%: 0,78; 0,94) (20).

La validación del Inventario de Ideación Suicida Positiva y Negativa se realizó con 643 estudiantes voluntarios de colegios y universidades, con edades entre 10 y 30 años. Los investigadores evaluaron la validez convergente con la escala CES-D, la escala de desesperanza de Beck, la escala de autoestima de Rosenberg (AER) y la escala de ideación suicida (IS-CESD). No evaluaron características operativas del instrumento, ni validez de criterio, ni predictiva. Encontraron que la estructura factorial se mantiene al compararla con el estudio original, y hay validez convergente con escalas de ideas de suicidio y de depresión.

Edelstein y colaboradores evaluaron el inventario de razones para vivir en 181 adultos mayores (edad promedio, 74,3 años) (21). Encontraron que el puntaje de la escala se asociaba inversamente con los intentos de suicidio previos, es decir, que por el incremento en un punto de la escala, se disminuyó el chance de intento de suicidio previo en un 1% (OR = 0,99; IC 95%: 0,990; 0,998). La evaluación de consistencia interna mostró un α de Cronbach de 0,96, lo que indica que hay ítems redundantes, la evaluación de validez de constructo convergente con la correlación con la escala de ideación suicida de Beck ($r = -0,40$) y la escala de Beck de depresión ($r = -0,43$); la evaluación de la validez de constructo divergente con el *minimal state examination* ($r = -0,04$) y con la escala de funcionamiento físico IADL ($r = -0,05$). Además, en la evaluación de la validez de constructo convergente, se observó que había una asociación significativa entre el puntaje en la escala RFL-OA y la ideación suicida actual ($B = -0,029$, $p < 0,001$) y en el peor episodio ($B = -0,059$, $p < 0,001$), después de controlar por edad, sexo y depresión medida con la escala de Beck de depresión.

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Además de los datos aportados por la guía canadiense, en la actualización de la evidencia se encontraron cuatro estudios de cohorte de buena calidad que evaluaron los factores asociados con el incremento en el riesgo de suicidio en pacientes con depresión; se encontraron factores como el antecedente de intento de suicidio, edad, comorbilidades psiquiátricas (trastornos de ansiedad, abuso de sustancias y trastornos de personalidad), uso de ansiolíticos, percepción de pobre red de apoyo y persistencia de síntomas depresivos, algunos de estos, comunes entre los estudios y los hallazgos previos. El estudio colombiano aporta información en cuanto a los factores asociados con una alta

letalidad en el intento de suicidio (vivir solo y dependencia a sustancias), los cuales también hicieron parte de los factores que incrementan el riesgo de suicidio.

Las descripciones de un mayor riesgo de suicidio en pacientes con depresión se confirman con los hallazgos del estudio de Holma y colaboradores (18), en el cual las tasas de incidencia de suicidio fueron mayores en pacientes que cursaban con episodios depresivos o estaban en remisión parcial que en aquellos con remisión completa. Por esta razón, la evaluación del riesgo suicida en pacientes con diagnóstico de depresión es fundamental en el ejercicio clínico de rutina.

Sin embargo, la evidencia sobre la evaluación del riesgo con escalas en este grupo de pacientes es escasa, y en Colombia en particular las pruebas validadas no cumplen con requisitos para ser instrumentos que predigan el desarrollo de la conducta; por esto, el grupo desarrollador de la guía consideró que la evaluación del riesgo suicida debe realizarse por medio de una valoración detallada de la condición del paciente, incluyendo aspectos como la satisfacción con la vida, los deseos de morir, la ideación de suicidio, los planes establecidos y disponibilidad de medios para lograrlo, y las circunstancias que le impiden hacerlo; se debe incluir la evaluación de los factores que incrementan el riesgo de suicidio en pacientes con diagnóstico de depresión evidenciados.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea manejado adecuadamente se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para evaluar al paciente.
- Disponibilidad de una red de referencia y contrarreferencia que le permita al paciente con alto riesgo suicida acceder a un servicio de salud mental especializado y recibir atención oportuna.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

La evaluación del riesgo de suicidio en pacientes con depresión implica para los pacientes, la familia, la sociedad y el sistema de salud un beneficio en cuanto a la detección de posibles desenlaces fatales, los cuales pueden ser modificados con una intervención oportuna y adecuada. No se consideró que existan riesgos para la evaluación.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular no se hizo manifiesta algún valor o preferencia en particular.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Se requiere investigación en modelos o escalas de predicción de conductas suicidas en pacientes con depresión que cumplan con estándares metodológicos que den validez a sus resultados y ayuden a los clínicos a tomar decisiones bajo ciertos parámetros de certidumbre.

Referencias

1. Darke S, Duflou J, Torok M. Toxicology and circumstances of completed suicide by means other than overdose. *J Forensic Sci.* 2009;54:490-4.
2. González A, Rodríguez A, Aristizábal A, et al. Suicidio y género en Antioquia (Colombia): estudio de autopsia psicológica. *Rev Col Psiquiatr.* 2010;39:251-67.
3. Palacio C, García J, Diago J, et al. Identification of suicide risk factors in Medellín, Colombia: a case-control study of psychological autopsy in a developing country. *Arch Suicide Res.* 2007;11:297-308.
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). El suicidio, un problema de salud pública enorme y sin embargo prevenible, según la OMS. Comunicado de prensa [internet]. 8 de septiembre de 2004. [citado: 30 de julio de 2012]. Disponible en:
www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr61/es/
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) [internet]. s. f. [citado: 30 de julio de 2012]. Disponible en:
<http://www.cdc.gov>.
6. Palacio C, García J, Diago J, Zapata C, Lopez G, Ortiz J, Lopez M. Identification of suicide risk factors in Medellín, Colombia: a case-control study of psychological autopsy in a developing country. *Arch Suicide Res.* 2007;11:297-308.
7. Hübner-Liebermann B, Neuner T, Hegerl U, et al. Reducing suicides through an alliance against depression? *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32:514-8.

8. Van Gastel A, Schotte C, Maes M. The prediction of suicidal intent in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;96:254-9.
9. Cochrane-Brink KA, Lofchy JS, Sakinofsky I. Clinical rating scales in suicide risk assessment. *Gen Hosp Psychiatry.* 2000;22:445-51.
10. Holi MM, Pelkonen M, Karlsson L, et al. Psychometric properties and clinical utility of the Scale for Suicidal Ideation (SSI) in adolescents. *BMC Psychiatry.* 2005;5:8.
11. Brown GK. A review of suicide assessment measures for intervention research with adults and older adults. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health; 2000.
12. Osman A, Kopper BA, Linehan M, et al. Validation of the adult suicidal ideation questionnaire and the reasons for living inventory in an adult psychiatric inpatient sample. *Psychol Assess.* 1999;11:115-23.
13. Desseilles M, Perroud N, Guillaume S, et al. Is it valid to measure suicidal ideation by depression rating scales? *Affect Disord.* 2012;136:398-404.
14. Reesal RT, Lam RW, CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. II. Principles of Management. *Can J Psychiatry.* 2001;46(Suppl 1):S21-28
15. Seemüller F, Riedel M, Obermeier M, et al. The controversial link between antidepressants and suicidality risks in adults: data from a naturalistic study on a large sample of in-patients with a major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12:181-9.
16. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Ilgen M, et al. Comorbid anxiety as a suicide risk factor among depressed veterans. *Depress Anxiety.* 2009;26:752-7.
17. Bolton M, Pagura J, Enns M, et al. A population-based longitudinal study of risk factors for suicide attempts in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2010;44:817-26.
18. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, et al. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. *Am J Psychiatry.* 2010;167:801-8.
19. Aristizábal Gaviria A, González Morales A, Palacio Acosta C, et al. Factores asociados a letalidad de intentos de suicidio en sujetos con trastorno depresivo mayor. *Rev Col Psiquiatr.* 2009;38:446-63.
20. García J, Palacio C, Vargas G, et al. Validación del inventario razones para vivir (RFL) en sujetos con conducta suicida de Colombia. *Rev Col Psiquiatr.* 2009;38:66-84.
21. Edelstein BA, Heisel MJ, McKee DR, et al. Development and psychometric evaluation of the reason for living – older adult scale: a suicide risk assessment inventory. *Gerontologist.* 2009;49:736-45.

Bibliografía

Villalobos-Galvis. Validez y fiabilidad del inventario de ideación suicida positiva y negativa (PANSI), en estudiantes colombianos. *Universitas Psychologica.* 2010;9:509-20.

Aspecto 3

Aspectos generales del tratamiento del episodio depresivo y el trastorno depresivo recurrente

Capítulo 5. Manejo del paciente con depresión en atención primaria e indicaciones para remisión a psiquiatra

1. Preguntas

9. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión atendidos en centros de atención primaria (baja complejidad). ¿Cuáles signos y síntomas indican la necesidad de una remisión a psiquiatría?

2. Recomendaciones

5.1 Los pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente pueden ser manejados en atención primaria cuando presenten un primer episodio leve.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Por consenso de expertos

5.2 El manejo del adulto con depresión leve comprende las siguientes estrategias:

5.2.1 Psicoeducación (recomendación 13).

Recomendación fuerte a favor de la Psicoeducación.

5.2.2 Explorar y hablar con el paciente los eventos vitales estresantes recientes⁶.

⁶ El GDG propuso que las situaciones consideradas como eventos vitales estresantes se listen como ejemplos ya que su efecto puede variar de una persona a otra y no era posible en la recomendación hacer una lista exhaustiva de estos. Son ejemplos los siguientes: Muerte de un familiar o un amigo, divorcio o separación, problemas legales,

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

5.2.3 Programar citas de seguimiento hasta cada 15 días por 3 meses consecutivos.

Recomendación débil a favor de la frecuencia y duración del seguimiento.

Por consenso de expertos.

5.2.4 Hacer contacto telefónico en caso de inasistencia a los controles propuestos.

Recomendación débil a favor del contacto telefónico.

Por consenso de expertos.

5.2.5 Recomendar ejercicio (recomendación 15) entre 30 y 45 minutos 3 veces por semana, durante 10 a 14 semanas.

Recomendación fuerte a favor del ejercicio.

5.2.6 Recomendar mantener una rutina cotidiana y hábitos de vida saludable.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

5.2.7 Promover higiene del sueño.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

5.2.8 Los antidepresivos no deben usarse **de manera rutinaria** para tratar síntomas depresivos leves, debido a que el riesgo-beneficio no lo amerita (recomendación 10.2).

Recomendación fuerte en contra de la intervención con antidepresivos de rutina en depresión leve.

cambios laborales (cambio de tipo de trabajo, de horarios de trabajo, de responsabilidades en el trabajo, ascensos, jubilación-pensión, etc.), desempleo, dificultades económicas, malas relaciones intrafamiliares, cambio de residencia, cambio de religión, o hijo que sale del hogar, entre otros.

5.2.9 No se recomienda prescribir benzodiazepinas **de rutina** por el riesgo de abuso y dependencia (recomendación 16).

Recomendación fuerte en contra del uso de benzodiazepinas.

5.2.10 No se recomienda prescribir inductores del sueño **de rutina** por el riesgo de abuso y dependencia (recomendación 16).

Recomendación fuerte en contra del uso de inductores del sueño.

5.3 Si durante las citas de seguimiento el paciente adulto con diagnóstico de depresión leve no ha presentado mejoría o empeoran los síntomas se lo debe referir a una consulta especializada de psiquiatría.

Recomendación fuerte a favor de la remisión a psiquiatría.

Por consenso de expertos.

5.4 Si el paciente adulto presenta un episodio depresivo moderado o grave preferiblemente, se lo debe remitir a un especialista en psiquiatría; si esto no es posible, se iniciará el tratamiento indicado (farmacológico y psicoterapéutico; ver recomendación 10) en atención primaria, con supervisión del especialista en psiquiatría*. Si no hay mejoría de los síntomas con el tratamiento instaurado se debe referir el paciente a consulta especializada de psiquiatría.

*La supervisión del especialista puede ser presencial o a distancia según la capacidad de los centros de atención en salud de cada región del país.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

5.5 Adultos que cursen con episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente y tengan riesgo suicida, un intento de suicidio reciente, consumo activo de sustancias o síntomas psicóticos deben ser referidos a consulta inmediata con un psiquiatra.

Recomendación fuerte a favor de la remisión inmediata a psiquiatría.

Por consenso de expertos.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

En cuanto se dispone de un diagnóstico certero de depresión, es indispensable determinar la estrategia global de la intervención y el contexto en el que se realizará el manejo. Los médicos de atención primaria o los profesionales no médicos, una vez han realizado el diagnóstico, deben decidir bajo qué circunstancias manejan a un paciente en su consulta o, de lo contrario, cuándo debe remitirse a un paciente para un manejo especializado. También, deben conocer qué tipo de intervenciones se pueden realizar en la consulta habitual.

El objetivo del manejo por psiquiatría es proporcionar la evaluación integral por un experto, ya sea por falta de respuesta farmacológica antidepressiva, comorbilidades médicas o psiquiátricas asociadas, poblaciones especiales como ancianos o mujeres embarazadas, o gravedad del episodio.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

Basados en el modelo de atención de la guía de NICE (1), se presenta una serie de puntos de buena práctica clínica orientados a establecer las características de los pacientes que pueden ser manejados por médicos no psiquiatras y cuáles requerirían remisión a atención especializada.

En pacientes con síntomas depresivos leves, que el médico de primer nivel considere se pueden recuperar con una intervención no formal, o personas con depresión leve que no desean recibir tratamiento, existe el método de “vigilancia activa”, que se caracteriza por: discusión del problema y de cualquier inquietud que tenga el paciente o las personas involucradas en su cuidado, brindar información acerca del origen y curso de la depresión, concretar una cita de seguimiento, idealmente dentro de las dos semanas siguientes a la consulta inicial; comunicarse con el paciente en caso de que no cumpla con las citas de control asignadas; así mismo, se realizan recomendaciones generales en cuanto a estilos de vida saludable, actividad física, rutina diaria e higiene del sueño. En un primer nivel de atención, algunas de las intervenciones ofrecidas para el manejo del episodio depresivo son efectivas; sin embargo, en algunas ocasiones, el alcance y desenlace de las intervenciones es subóptimo para el paciente, por ello es necesario identificar con claridad las condiciones que ameritan una remisión al especialista en salud mental.

Solo uno de cada cinco pacientes necesitará ser remitido a un especialista en salud mental; las indicaciones principales son: falta de respuesta al tratamiento ofrecido en el cuidado primario, respuesta parcial al tratamiento, alta tasa de recurrencia, episodio depresivo mayor (ideación suicida activa o episodio depresivo con psicosis), o si el paciente representa un alto riesgo de auto- o heteroagresión.

Con estos datos, las recomendaciones están orientadas al manejo del paciente con episodio depresivo en el cuidado primario y las indicaciones para considerar remisión a especialista. Al tratarse de un primer episodio de intensidad leve, puede ser manejado sin problema en un primer nivel, siempre y cuando se indague acerca de las características que, de estar presentes, indican una remisión a especialista; se debe preguntar acerca de las características de los síntomas, el riesgo de suicidio, los estresores psicosociales asociados, los factores de personalidad y las dificultades significativas en las relaciones interpersonales, particularmente cuando la depresión es crónica o recurrente; las comorbilidades asociadas, incluyendo abuso de sustancias, alcoholismo o trastornos de la personalidad. Así mismo, se debe tener presente el manejo integral que requiere el paciente; se le deben brindar recomendaciones en cuanto a psicoeducación, actividad física, rutina de vida, hábitos de vida saludable, higiene del sueño y, sobre todo, seguimiento cercano y periódico de la evolución de su cuadro afectivo, ya que de no observarse mejoría en los síntomas será necesario remitir a especialista.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

Mediante una revisión sistemática (2), se evaluó de qué manera las intervenciones multifacéticas mejoran los desenlaces de los pacientes con diagnóstico de depresión en el cuidado primario, se definieron elementos clave de la atención, qué tipo de pacientes se benefician y los recursos requeridos para la implementación de dichas intervenciones.

Se incluyeron 28 estudios primarios, 10.910 pacientes, 309 instituciones y 1.821 médicos. Los pacientes incluidos tenían una edad entre 38 y 62 años, pacientes con diagnóstico de diferentes episodios depresivos, incluyendo depresión menor, trastorno depresivo mayor, distimia y depresión doble; son pacientes con trastorno depresivo que hayan sido atendidos en un lugar de atención primaria. La mediana de porcentaje de pacientes con depresión mayor fue de 69% (24% a 100%). La intervención consistía en el manejo sistemático o estructurado de la atención del paciente, que incluye coordinación entre los proveedores de atención en salud, educación del paciente, monitoreo de síntomas y adherencia a los planes de tratamiento, apoyo para el automanejo y tratamientos psicológicos, comparada con cuidado usual. La duración del seguimiento tuvo una mediana de siete meses (3 a 60 meses); como medidas de desenlace se tuvo en cuenta la proporción de sujetos que tuvieron por lo menos un 50% de disminución en sus síntomas depresivos. En 16 de 23 intervenciones

mejoraron los síntomas depresivos en comparación con la atención usual. La mediana de aumento absoluto en cuanto al porcentaje de pacientes con una mejoría del 50% o más en los síntomas depresivos (calculados con escalas validadas para medir los síntomas depresivos, como la lista de chequeo de síntomas de Hopkins) fue del 18,4% (rango de 9,3% a 46%) o un incremento absoluto en la mediana de la remisión del episodio depresivo de 16,7% (rango de 10,6% a 40%).

En 15 estudios se observó mejoría en la interferencia con las actividades sociales, laborales y familiares a los 6 y a los 24 meses. En dos estudios no hubo efecto. Se observó que había más días de remisión, más días de empleo, menos ausentismo y mayor productividad. Todos los estudios que evaluaron satisfacción del paciente mostraron que quedaban más satisfechos con la intervención. En cuanto a la adherencia al antidepresivo, las intervenciones aumentaron el uso de antidepresivos con una mediana de 17,8% (rango de 9,6% a 58%). En conclusión, las intervenciones multifacéticas mostraron ser más eficaces que el tratamiento usual en atención primaria en la mayoría de estudios, en cuanto a los desenlaces de la depresión, adherencia al tratamiento, disminución de síntomas depresivos y otros desenlaces, como empleo y ausentismo laboral. La heterogeneidad en las intervenciones hace que no se puedan combinar los resultados de los estudios.

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones⁷

Además de los puntos de buena práctica descritos en la guía de NICE 90 (1), en la actualización de la evidencia se encontró una revisión sistemática, de buena calidad, en la que se evalúa la eficacia de las intervenciones multifacéticas realizadas en atención primaria comparadas con el cuidado habitual; como hallazgo se observó que había más días de remisión, más días de empleo, menos ausentismo y mayor productividad; también, se encontró mayor satisfacción de los pacientes con la intervención multifacética que con la intervención habitual. En el estudio descrito anteriormente (2) no se evaluó la frecuencia con la que fue necesario realizar remisión a especialista en salud mental ni qué características del paciente son indicaciones claras para remitir.

Para esta recomendación, el grupo desarrollador de la guía consideró que el automonitoreo de síntomas implica un proceso de seguimiento sistemático para el cual se requiere un entrenamiento específico. Por otro lado, se discutió la importancia de optimizar el manejo en atención primaria y, en particular, de tener la posibilidad de consultar a un especialista para el manejo de casos que por su gravedad requieren atención especializada, pero no es posible obtenerla fácilmente. También se

⁷ La evidencia sobre recomendaciones del ítem 5.2 y la relación entre estas y las recomendaciones respectivas se presenta en los capítulos correspondientes a cada tipo de intervención.

consideró relevante que incluya la prescripción de mantener una rutina de vida y hábitos de vida saludables.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea manejado adecuadamente debe contar con la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para tratar al paciente con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.
- El sistema de salud debe asegurar la disponibilidad de supervisión o consulta a un especialista en psiquiatría en zonas donde el acceso a servicios de salud mental especializados es limitado.
- Disponibilidad de una red de referencia y contrarreferencia que le permita al paciente con indicaciones de remisión acceder a un servicio de salud mental especializado y a recibir atención oportuna.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

La identificación adecuada de los pacientes que pueden ser manejados de manera integral en un primer nivel de atención ante un episodio depresivo leve procura una adecuada utilización de los recursos para la salud, disminuye la tensión en el paciente y su familia, y le brinda una alternativa terapéutica más flexible a pacientes que, de acuerdo con la evaluación inicial, tienen una alta probabilidad de remisión de la depresión. La búsqueda concienzuda de los factores que indican remisión a un especialista disminuye el riesgo de desenlaces fatales.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas, respecto a esta recomendación en particular manifiesta la importancia de la supervisión de un especialista a los casos que atienden los médicos de atención primaria en particular en zonas donde el acceso a servicios especializados en psiquiatría está limitado.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

En Colombia no hay estudios relacionados con modelos de atención en salud mental para pacientes con diagnóstico de depresión. Se requieren evaluaciones en el campo de la salud pública para evaluar la calidad y accesibilidad a los servicios; desde el punto de vista clínico, se requiere la evaluación de las diferentes modalidades de atención que puedan mejorar los desenlaces de los pacientes con diagnóstico de depresión.

13. Indicadores de adherencia sugeridos

Número de pacientes con depresión que son remitidos a valoración por especialista en salud mental
*100/Pacientes que asisten a centro de atención primaria.

Referencias

1. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists; 2010.
2. Williams JW Jr, Gerrity M, Holsinger T, et al. Systematic review of multifaceted interventions to improve depression care. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29:91-116.

Capítulo 6. Indicaciones de hospitalización para el paciente con diagnóstico de depresión atendido por médico psiquiatra

1. Pregunta

10. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión atendidos por médicos psiquiatras, ¿cuáles signos y síntomas indican manejo hospitalario?

2. Recomendaciones

6.1 Los pacientes adultos con diagnóstico de depresión deben ser manejados en hospitalización, en servicios especializados de salud mental, ante la presencia de cualquiera de las siguientes situaciones:

- Intento de suicidio de cualquier tipo.
- Ideación suicida estructurada que constituya un plan.
- Síntomas psicóticos.
- Compromiso del estado general (inanición, deshidratación, desnutrición).
- Conductas de riesgo o de daño autoinfligido en presencia de ideación suicida.
- Consumo concomitante de sustancias que estén poniendo en riesgo la vida del paciente.
- Presencia de condiciones (estresores psicosociales) que a juicio del médico psiquiatra dificulten el manejo ambulatorio (por ejemplo: paciente sin red de apoyo, o víctima de violencia intrafamiliar, abuso, negligencia u otros).

Recomendación fuerte a favor de la hospitalización.

Por consenso de expertos.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas en la disposición de hospitalización para pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

La hospitalización en psiquiatría tiene varias particularidades en comparación con otras especialidades. Los criterios no dependen de elementos como alteración de los parámetros fisiológicos normales, por ejemplo la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno o la presión arterial, ni la alteración de exámenes de laboratorio o imágenes diagnósticas. Algunos de los puntos que se tienen en cuenta para remitir a un paciente a valoración por psiquiatría son la necesidad de evaluación detallada en casos complejos o con duda diagnóstica, la presencia de estresores externos, como conflictos familiares, que hacen imposible el cumplimiento de las indicaciones en el tratamiento ambulatorio; la intensificación o reactivación de la sintomatología, la presencia de alteraciones comportamentales, como agresividad, o el riesgo de suicidio (1). En muchas ocasiones, las derivaciones a psiquiatría no son necesarias y esto incrementa los costos en salud. El objetivo de contestar esta pregunta es brindar información que permita establecer los criterios de remisión a psiquiatría de los pacientes con síntomas depresivos.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

No se obtuvo evidencia relacionada con la pregunta.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

Dado que la búsqueda no arrojó resultados, las recomendaciones realizadas para resolver esta pregunta se basan en consenso de expertos.

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

El manejo intrahospitalario debe hacerse cuando los riesgos del manejo ambulatorio sobrepasen los beneficios para los pacientes con diagnóstico de depresión. Esta decisión clínica debe ser tomada por un psiquiatra. Las consideraciones que debe tener son, entre otras, la severidad y tipo de síntomas, los riesgos vitales que el paciente presenta y el contexto psicosocial en el que se encuentra.

Ante la falta de estudios que permitieran resolver esta pregunta, la mejor evidencia disponible se encuentra en el consenso de expertos, quienes consideraron que las indicaciones más importantes por tener en cuenta para hospitalizar a un paciente con episodio depresivo son:

- Conductas que representen peligro para sí mismo o para otros.
- Intento de suicidio de cualquier tipo, ideación suicida estructurada que constituya un plan, presencia de síntomas psicóticos.
- Alteraciones en el juicio.
- Compromiso del estado general.

- Dificultades del paciente para seguir las recomendaciones del tratamiento.
- Falta de autocuidado básico.
- Grado de compromiso severo en su funcionalidad.
- Consumo de sustancias que estén poniendo en riesgo la vida del paciente.
- Estresores psicosociales que dificulten el manejo ambulatorio, como: falta de soporte familiar (a cualquier edad, no solo en el adulto mayor), violencia intrafamiliar, abuso o negligencia.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea manejado adecuadamente, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para diagnóstico, manejo y tratamiento del episodio depresivo, así como con capacidad de reconocimiento de aquel paciente con indicaciones claras de hospitalización en una unidad de salud mental.
- Disponibilidad de una red de referencia y contrarreferencia que le permita al paciente con indicaciones de remisión y hospitalización acceder a un servicio de salud mental especializado y recibir atención oportuna.
- Disponibilidad de unidades de salud mental, camas disponibles en los servicios de salud mental de la red de hospitales, completamente dotadas, para asegurar la mejor atención al paciente.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Los beneficios de una hospitalización oportuna considerados incluyen la atención de la seguridad del paciente, el manejo de complicaciones asociadas con la depresión, la instauración de un tratamiento orientado a la recuperación del paciente y evitar los desenlaces fatales. Los riesgos de la hospitalización están relacionados con la estigmatización del paciente.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas, respecto a esta recomendación en particular pide que se considere que la pobra red de apoyo como factor de hospitalización es en todas las edades y no solo en el adulto mayor.

11. Implicaciones sobre los recursos

No se identificó evidencia de buena calidad metodológica sobre el impacto económico y costo efectividad de la estrategia de manejo ambulatorio en comparación con el manejo hospitalario y del manejo de hospital día, en el tratamiento del episodio agudo de la depresión.

12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

13. Recomendaciones para investigación

Realizar estudios que comparen la evolución y el pronóstico de pacientes con episodio depresivo de similares características al recibir tratamiento intrahospitalario frente a tratamiento ambulatorio. De igual forma, se requiere conducir estudios de evaluación económica que consideren los costos de tratamiento y los costos asociados con el seguimiento a largo plazo (horizonte de tiempo a 24 meses), así como los desenlaces de interés, entre los que se cuentan: evitar el abandono del tratamiento, evitar la recaída durante las fase aguda, reducir el intento de suicidio e ideación suicida, entre otros.

Referencias

1. Costello A J, Dulcan M K, Kalas R. A checklist of hospitalization criteria for use with children. *Hosp Community Psychiatry*. 1991;42;823-8.

Capítulo 7. Incapacidad para el paciente con diagnóstico de depresión

1. Preguntas

11. ¿Cuánto es el tiempo de incapacidad laboral que requiere un paciente de acuerdo con la severidad del episodio?

2. Recomendaciones

7.1 Los pacientes adultos con depresión leve no requieren incapacidad. Los pacientes adultos con depresión moderada o grave que tengan un alto nivel de discapacidad deben ser evaluados por un médico psiquiatra, quien puede prescribir los días de incapacidad que se requieran según su criterio. Se debe respetar el derecho a la confidencialidad.

Recomendación débil a favor de la licencia o excusa médica.

Por consenso de expertos.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas en la prescripción de incapacidades médicas para pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

Los trastornos mentales ocasionan incapacidad y ausentismo laboral (1). Estudios realizados en varios países muestran que son la causa de aproximadamente el 33% de los *años de vida perdidos por discapacidad* (AVPD), y el 12% de los *años de vida ajustados por discapacidad* (AVAD) perdidos, en 1998 (2), y son responsables de cinco de las diez causas más importantes de AVPD (3). Los síntomas depresivos interfieren sustancialmente en el funcionamiento diario de las personas que la padecen, la productividad laboral se ve afectada tanto por días laborales perdidos como por compromiso en el rendimiento y costos propios de la depresión (4).

El compromiso social y emocional tiene no solo un impacto en el individuo, sino en su entorno familiar; se encuentra que quienes viven con pacientes deprimidos tienen niveles más altos de morbilidad psiquiátrica, particularmente síntomas ansiosos y depresivos (5). Adicionalmente, los padres que sufren de depresión pueden tener compromiso en su competencia parental, que repercute en la

relación vincular y el desarrollo psíquico de sus hijos (6). Las personas con depresión tienen una mayor tasa de mortalidad, debido tanto a medios directos, como el suicidio (26 veces mayor riesgo en deprimidos), como indirectos, por comorbilidad de enfermedades cardiovasculares, sedentarismo, consumo de cigarrillo y alcohol, etc. (7).

En un estudio reportaron que las horas efectivas de trabajo por semana no tienen diferencia estadísticamente significativa al comparar a un grupo de personas con trastorno depresivo mayor con un grupo control. Sin embargo, los días de ausentismo laborales por problemas de salud sí son significativamente mayores en personas con depresión mayor en comparación con el grupo control; estos ausentismos comprenden tanto días de trabajo completos como número de faltas parciales en días de trabajo (8). En este mismo estudio, después de ocho semanas de tratamiento antidepresivo con farmacoterapia más psicoterapia, el ausentismo laboral disminuyó significativamente, el rendimiento en el trabajo aumentó significativamente de 4,9 horas hasta 6,46 horas ($p = 0,001$).

Los síntomas depresivos más graves, la salud física más pobre, el trabajo psicológicamente más demandante y el pobre control laboral se asocian con mayor ausentismo laboral y con un desempeño más pobre en las actividades laborales (9).

Algunos de los predictores de discapacidad son: comorbilidades como distimia, ansiedad o dependencia al alcohol, rasgos melancólicos, duración del episodio, factores ambientales y severidad del episodio; este último es el mejor de los predictores (9).

Es sabido que un paciente con depresión mayor tiene un riesgo aumentado de desempleo, en comparación con personas sin este trastorno, especialmente en personas en edad productiva entre los 26 y los 45 años (11). Es importante apoyar a los pacientes con depresión para que se mantengan en sus puestos de trabajo, ya que la depresión se convierte en un reto mucho mayor para el sistema, para la familia del paciente y el propio paciente si se vive en situación de desempleo (12).

El manejo y tratamiento efectivo de la depresión disminuye la discapacidad, costos sociales, económicos, familiares y del sistema de salud, y provee alivio de los síntomas y una mejor calidad de vida a quien la padece.

Con los antecedentes descritos, es evidente que la depresión es una enfermedad que afecta el funcionamiento ocupacional de los sujetos que la padecen, que tiene implicaciones en los diferentes roles que desempeña, y uno de particular interés es el laboral. Por esto, una pregunta frecuente entre los profesionales de la salud relacionada con la discapacidad que produce la depresión es bajo qué

parámetros se debe ordenar una incapacidad laboral y por cuánto tiempo, sin que esto incida en su vínculo laboral, ni en su rol social (por estigmatización).

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

No se obtuvo evidencia relacionada con la pregunta.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

El estudio de Bermejo y colaboradores (13) es un análisis secundario de un estudio pseudoexperimental, cuyo objetivo era evaluar el efecto de la incapacidad laboral en el desenlace del tratamiento de la depresión y analizar la asociación de incapacidad con el tipo de paciente, las características de la depresión y los factores relacionados con el tratamiento. En este estudio se tomaron inicialmente 190 pacientes, que debían tener un diagnóstico documentado de depresión; los que no trabajaran (tiempo completo o medio tiempo) y aquellos pacientes en los que faltaba información acerca de la incapacidad laboral fueron excluidos. Finalmente, quedó un total de 118 pacientes, los cuales se encontraban distribuidos entre quienes habían recibido incapacidad laboral y los que no.

En cuanto a los médicos tratantes, fueron repartidos así: 20 médicos generales y 21 psiquiatras. No existieron diferencias significativas entre las características demográficas de los distintos grupos.

En los resultados de este estudio se evidenció que una de las causas principales para la expedición de la incapacidad laboral fue la depresión en sí misma (75% de los casos), seguida por otras enfermedades o razones, como desórdenes somatomorfos, metabólicos o digestivos. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las medidas terapéuticas iniciales que eligieron los médicos entre los grupos de pacientes con incapacidad y sin incapacidad. A los pacientes con incapacidad laboral se les dio su próxima cita de control en un promedio de 10,7 +/- 6,7 días, mientras que a los pacientes sin incapacidad se les dio su próxima cita en un promedio de tres días después ($p = 0,07$).

En cuanto a características de los médicos o de la depresión, no se identificaron factores que aumentaran la probabilidad de expedir una incapacidad laboral; sin embargo, la edad fue un factor predictor significativo para la incapacidad laboral, los pacientes más jóvenes (menores de 40 años) reciben incapacidad laboral con más frecuencia que los mayores de 40 años.

Finalmente, al medir la reducción de los síntomas después de ocho semanas de tratamiento, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con y sin incapacidad médica como medida de tratamiento.

Los investigadores no encontraron criterios claros relacionados con el hecho de recibir incapacidad laboral, y no hay un efecto sistemático de la incapacidad sobre el curso de la depresión. Se puede asumir que en este estudio los médicos no solo basaron la decisión de expedir una incapacidad laboral con base en los síntomas depresivos del paciente, sino que se tienen en cuenta otros factores sociales o profesionales (estresores específicos, condiciones del lugar de trabajo y ocupación), así como el deseo personal explícito o implícito del paciente. La efectividad de la incapacidad laboral como medida terapéutica se debe considerar como limitada. Ninguno de los factores relacionados con los médicos o con la depresión podría ser identificado como predictor potencial para la expedición de incapacidades laborales.

Es un estudio de buena calidad con limitaciones en la extrapolación de los resultados, y es la única evidencia que se encontró relacionada con la pregunta.

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

De acuerdo con los resultados aportados por la evidencia (13), en la práctica clínica no existen factores predisponentes por parte del médico, ni de las características del cuadro depresivo o características propias del paciente que aumenten la probabilidad de recibir incapacidad laboral por un episodio depresivo. Tal vez, el hallazgo más significativo del estudio mencionado es que no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de resolución de los síntomas entre las personas que recibieron incapacidad y las que no, es decir que no hay una mejoría sistemática o un beneficio claro para el paciente depresivo al expedir una incapacidad laboral.

Sin embargo, es importante anotar que las características del cuadro depresivo y del paciente que consulta se deben analizar de manera individual. El médico debe tener en cuenta su criterio clínico y las circunstancias particulares del paciente; a saber: signos y síntomas, entorno psicosocial, nivel de estrés y demanda laboral, para determinar el tiempo de la incapacidad, que, de manera general, se debe considerar en casos en los que el paciente no esté en capacidad de realizar su trabajo de manera adecuada a causa de la enfermedad o si el hecho de continuar trabajando puede agravar la enfermedad.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente reciba el tiempo de incapacidad adecuada de acuerdo con la severidad de su episodio se requiere:

- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para realizar diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.
- Cobertura por parte del sistema de salud y prestaciones sociales integrales para los pacientes con trastornos depresivos.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Los pacientes con episodio depresivo tendrán la oportunidad de recibir el tiempo de incapacidad laboral necesario de acuerdo con el criterio del médico tratante, ya que no existe tiempo estándar de incapacidad ni evidencia que lo soporte; la duración de la incapacidad se deberá establecer según el contexto individual del paciente, los síntomas predominantes, la severidad del episodio y los factores asociados. De este modo, se le debe proporcionar una oportunidad de recuperación y estabilización en casa.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Respecto a esta recomendación en particular, manifiesta la importancia de la expedición de la incapacidad laboral a pacientes con episodio depresivo moderado o grave, con el fin de que el paciente pueda tener disponibilidad de tiempo completo para su proceso de recuperación diaria, recuperar su funcionalidad, evitar pedir constantemente permisos temporales en jornadas laborales y evitar el despido por causales estipuladas en el código de trabajo, como rendimiento deficiente en el trabajo, incumplimiento sistemático de las obligaciones legales o ineptitud del trabajador para realizar las labores encomendadas; la situación de desempleo empeora el cuadro depresivo al aunarse con las responsabilidades económicas que, de estar desempleado, no podrá cumplir el paciente.

Por otra parte, el delegado de los pacientes hace énfasis en que el derecho a la salud mental es un derecho fundamental por conexidad con la vida y la integridad personal, por lo cual recomienda hacer énfasis en la educación de los empleadores y compañeros de pacientes con episodios depresivos (anexo 10).

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Se recomienda investigar en:

- Las implicaciones de la incapacidad laboral en el curso de la depresión, así como su efecto cuando se suman otras medidas terapéuticas.
- Los predictores posibles de efectividad de la incapacidad laboral para la resolución de signos y síntomas de depresión, con el fin de realizar una práctica clínica y expedir una incapacidad con un objetivo más claro.
- Otro tipo de factores (sociales, sector laboral, situación personal y familiar) que puedan influir en la decisión de expedir una incapacidad laboral y en el tiempo de duración de esta.

Referencias

1. Coechiarella L, Andersson G. Guides to the evaluation of permanent impairment. 5th ed. Chicago (IL): American Medical Association Press; 2001.
2. Sánchez Díaz N. La carga de la enfermedad. Rev Col Psiquiatr. 2005;34:298-304.
3. Brundtland GH. La salud mental en siglo XXI. Bull WHO. 2000;78:411.
4. Bilsker D, Wiseman S, Gilbert M. Managing depression-related occupational disability: a pragmatic approach. Can J Psychiatry. 2006;51:76-83.
5. Molyneux G, McCarthy G, McEniff S, et al. Prevalence and predictors of carer burden and depression in carers of patients referred to an old age psychiatric service. Int Psychogeriatr. 2008;20:1193-202.
6. Barker ED, Copeland W, Maughan B, et al. Relative impact of maternal depression and associated risk factors on offspring psychopathology. Br J Psychiatry. 2012;200:124-9.
7. Kennedy S, Lam R, Parikh S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. J Affect Disord. 2009;117(Suppl 1):S1-2.
8. Woo JM, Kim W, Hwang TY, et al. Impact of depression on work productivity and its improvement after outpatient treatment with antidepressants. Val Health. 2011;14:475-82.
9. Lerner D, Adler DA, Rogers WH, et al. Work performance of employees with depression: the impact of work stressors. J Health Promot. 2010;24:205-13.

10. Van der Werff E, Verboom CE, Penninx BWJH, et al. Explaining heterogeneity in disability associated with current major depressive disorder: Effects of illness characteristics and comorbid mental disorders. *J Affect Disord.* 2010;127:203-10.
11. Patten S, Wang J, Williams J, et al. Prospective evaluation of the effect of major depression on working status in a population sample. *Can J Psychiatry.* 2009;54:841-5.
12. Lamberg T, Virtanen P, Vahtera J, et al. Unemployment, depressiveness and disability retirement: a follow-up study of the Finnish HeSSup population sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010;45:259-64.
13. Bermejo I, Kriston L, Schneider F, et al. Sick leave and depression-determining factors and clinical effect in outpatient care. *Psychiatry Res.* 2010;180:68-73.

Capítulo 8. Uso de exámenes paraclínicos

1. Preguntas

12. ¿Qué exámenes paraclínicos deben realizarse a un paciente antes de iniciar un tratamiento farmacológico con antidepressivo?

13. ¿Cuándo está indicado realizar neuroimágenes o realizar pruebas neuropsicológicas en pacientes con sospecha diagnóstica de depresión para establecer un diagnóstico diferencial de demencia u otra alteración neurológica?

2. Recomendaciones

8.1 En presencia de signos y de síntomas de alguna de las entidades enumeradas para el diagnóstico diferencial (recomendación 3) solicite las pruebas de apoyo diagnóstico específicas.

Recomendación débil a favor de la evaluación con pruebas diagnósticas.

Por consenso de expertos.

Puntos de buena práctica clínica

- Los exámenes paraclínicos dependerán de las comorbilidades y tipos de tratamiento establecidos.
- No existen exámenes paraclínicos específicos para diagnosticar depresión.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas en la solicitud de exámenes complementarios en el curso del tratamiento de los pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

En los pacientes de edad avanzada, los cuadros depresivos pueden cursar con alteraciones cognitivas como síntomas cardinales, esta presentación clínica ha sido denominada por algunos autores como “pseudodemencia” y puede afectar diferentes dominios; en el caso de la memoria, las alteraciones son

similares a las de las demencias subcorticales, con una presentación aguda o subaguda, relacionada con un compromiso de las funciones asociativas y del procesamiento de información. Las praxias, las gnosias, el lenguaje, la atención y la concentración suelen estar conservadas, mientras que las funciones ejecutivas son deficientes (1).

Por otra parte, los pacientes con demencia en sus fases iniciales pueden presentar síntomas depresivos asociados con los cambios neuropatológicos y con la percepción del compromiso cognitivo, algunos estudios reportan una prevalencia de síntomas depresivos hasta en el 86% y un 20% de comorbilidad, con diagnósticos de episodios y trastornos depresivos en pacientes con cuadros demenciales (1). Esta situación puede llevar a confusión y a dos acciones que pueden tener consecuencias indeseables: tratar como depresión una demencia, retardando las medidas para impedir su progresión, o no dar tratamiento para la depresión, considerando que se trata de una demencia con curso irreversible (2).

En la tabla 22 se presenta un resumen de síntomas que pueden contribuir al diagnóstico diferencial de estos dos cuadros clínicos.

Tabla 22. Síntomas que pueden contribuir al diagnóstico diferencial de la pseudodemencia depresiva y la demencia

| Depresión (pseudodemencia) | Demencia |
|---|--|
| Inicio más o menos claro y preciso | Inicio insidioso y difuso |
| Progreso rápido de los síntomas | Progreso lento de los síntomas |
| Variación circadiana de los síntomas | No hay cambio de los síntomas a lo largo del día |
| Amnesia de fijación y evocación | Amnesia de fijación |
| Anorexia frecuente | El apetito generalmente es normal |
| Amnesias "lacunares" frecuentes | Amnesias "lacunares" poco frecuentes |
| La atención y la concentración generalmente están bien preservados | Con frecuencia tienen problemas con la atención y la concentración |
| Gran preocupación por sus síntomas Quejas subjetivas de pérdida de memoria | En general no les preocupan mucho sus síntomas |
| No hacen mayores esfuerzos para realizar las tareas que se les piden | Hacen bastante esfuerzo para realizar las tareas |
| Frente a las preguntas, responden con frecuencia "no sé" | Dan respuestas aproximadas |
| Afecto depresivo | Afecto depresivo, lábil o constreñido |
| Pérdida temprana de las habilidades sociales | Pérdida de las habilidades sociales tardíamente |

Fuente: tomado de Andreasen, 2001 y Bosuño, 2001 (3,4).

También, es importante resaltar que existen otras patologías neurológicas, oncológicas y metabólicas que pueden cursar con síntomas depresivos antes de que se manifiesten plenamente los signos y síntomas físicos. Es el caso de enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple, los tumores del sistema nervioso central, el hipotiroidismo y el carcinoma de páncreas, entre otros.

Desafortunadamente, no se han descrito con claridad las características particulares o la presentación clínica que determinen la necesidad de exámenes paraclínicos, neuroimágenes adicionales o interconsulta a otras especialidades.

El objetivo de contestar estas preguntas es determinar en qué grupo de pacientes están indicadas las pruebas neuropsicológicas y otros exámenes paraclínicos que permitan descartar la presencia de otras entidades que limiten el uso de algún grupo de antidepresivos o sean la causa de los síntomas depresivos.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1. Evidencia de la guía NICE 90

5.1.1 Estudios paraclínicos previos al inicio del tratamiento

En la guía NICE 90 (5) se hace referencia a las pruebas paraclínicas indicadas en caso de considerar inicio de tratamiento para depresión refractaria o prevención de las recaídas con litio o antipsicóticos, siempre y cuando el paciente con depresión reciba información y esté dispuesto a tolerar el incremento en los efectos secundarios cuando se realiza combinación o aumentación de la terapia depresiva con los otros grupos de medicamentos antes mencionados.

El litio es un estabilizador del ánimo que se utiliza en el tratamiento de la manía y en la profilaxis del trastorno afectivo bipolar, también tiene un uso difundido para aumentar la respuesta a un antidepresivo cuando la depresión no ha tenido una respuesta adecuada al tratamiento inicial con un antidepresivo. El litio tiene excreción principalmente renal, puede causar hipotiroidismo, daño renal y otros efectos adversos, por esto se deben solicitar pruebas de función renal y tiroidea antes del tratamiento, y cada seis meses realizar un electrocardiograma en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular. Por otro lado, al añadir al antidepresivo un antipsicótico como olanzapina, quetiapina o risperidona, se debe hacer control de peso, perfil lipídico y glucemia.

Si bien esta información es importante si se considera terapia de potenciación con litio o antipsicóticos como alternativa de tratamiento ante un caso de depresión refractaria, su utilidad es limitada al considerar la pregunta de interés y el alcance, objetivo y población usuaria de esta recomendación, ya que no aporta información acerca de las indicaciones de toma de laboratorios antes de iniciar tratamiento con cualquier antidepresivo en una primera fase de la enfermedad.

5.1.2 Indicaciones para neuroimágenes y pruebas neuropsicológicas

En ninguna de las guías fuente se encuentra información para responder la pregunta sobre indicaciones de neuroimágenes o pruebas neuropsicológicas en pacientes con depresión.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

6.1 Estudios de exámenes paraclínicos

No se encontró evidencia actualizada para esta pregunta.

6.2 Estudios de neuroimágenes y pruebas neuropsicológicas

En un metaanálisis de buena calidad realizado por McDermott y colaboradores (6) se cuantificó en qué medida la gravedad de la depresión estaba asociada con el nivel de deterioro cognitivo, a través de diferentes dominios, para los que incluyeron estudios que evaluaban memoria episódica, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, memoria visoespacial y memoria semántica. Se incluyeron 22 estudios, 774 pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, según criterios DSM IV y DSM III. A los pacientes se les realizaron pruebas neuropsicológicas de memoria episódica, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, memoria visoespacial y memoria. Los resultados se muestran en media ponderada, con un IC del 95%: memoria episódica: -0,31 (-0,46; -0,13); función ejecutiva: -0,32 (-0,41; -0,23); velocidad de procesamiento: -0,16 (-0,31; -0,01); memoria visoespacial: -0,17 (-0,44; 0,13); memoria semántica: -0,11 (-0,46; 0,27).

El estudio muestra que existe correlación entre la severidad de la depresión y el desempeño en las pruebas neuropsicológicas que evalúan memoria episódica, función ejecutiva y velocidad de procesamiento, lo que sugeriría que es útil realizar pruebas neuropsicológicas que estudien esos aspectos en pacientes con cuadros depresivos graves. Sin embargo, no hay precisión acerca de en qué momento de progresión del cuadro depresivo aparecen las alteraciones cognoscitivas, por lo que su utilidad es limitada.

En el estudio de Hattori y colaboradores (7) de tipo corte transversal, de buena calidad, se buscó diferenciar un episodio depresivo con enfermedad de Alzheimer de una depresión mayor, utilizando un conjunto de herramientas consistente en pruebas psicológicas disponibles en la práctica clínica. Incluyeron a 69 pacientes, de 65 años o mayores que cumplieran con los criterios diagnósticos del DSM IV. Utilizaron tres escalas de medición: 1. la GDS (*geriatric depression scale*), como indicador de

depresión; 2. la escala de apatía, para la evaluación de la sensación de *apatía*, que se define como una falta de motivación; y 3. el índice médico de Cornell (CMI), mediante el cual se puede establecer una tendencia neurótica en datos numéricos, basados en las quejas físicas y mentales.

En cuanto a los resultados del estudio, el puntaje total de la escala GDS30 fue significativamente mayor en los pacientes con depresión mayor, así como el puntaje total de la escala de apatía también fue significativamente mayor en pacientes con depresión asociada a enfermedad de Alzheimer. En el grupo con depresión mayor la proporción de pacientes en los cuales la escala GDS30 fue mayor que la escala de apatía fue significativamente más alta: (OR= 3,11 IC 95%: 1,16; 8,37). Estos resultados sugieren que la GDS30, la escala apatía y el CMI son útiles para diferenciar la depresión mayor de la enfermedad de Alzheimer en personas mayores, y útiles para evaluar sus características psicológicas.

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En uno de los estudios (6) se encontró una correlación de la severidad de los síntomas de la depresión con un desempeño menor en las pruebas neuropsicológicas; sin embargo, no se dan indicaciones claras de realización, ni se establece en qué punto de la progresión de la enfermedad estarían indicadas. En el estudio de Hattori (7) se evidencia una utilidad de la realización de *test* psicológicos para diferenciar pacientes con depresión asociada con enfermedad de Alzheimer de pacientes con depresión mayor; nuevamente la población es de la tercera edad.

A pesar de lo descrito anteriormente, los hallazgos expuestos no son útiles para dar recomendaciones acerca de las indicaciones claras para realizar neuroimágenes o pruebas neuropsicológicas en un paciente con sospecha de depresión. No se encontró evidencia sobre la realización de neuroimágenes.

Teniendo en cuenta todo esto, la evidencia encontrada no es suficiente y su utilidad es limitada para responder la pregunta de interés y postular una recomendación. El grupo desarrollador consideró que la realización de exámenes paraclínicos, neuroimágenes o pruebas neuropsicológicas en pacientes con depresión debe ser indicada de acuerdo con el criterio del médico tratante.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea manejado adecuadamente, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para diagnosticar, tratar y manejar al paciente con trastorno depresivo, así como con la capacidad de realizar diagnósticos

diferenciales y solicitar exámenes adicionales, de acuerdo con las características individuales del paciente.

- Servicio de laboratorio clínico con disponibilidad de pruebas de hematología y bioquímica.
- Servicio de radiología con disponibilidad para toma de neuroimágenes.
- Personal con entrenamiento para la realización de pruebas neuropsicológicas.
- Disponibilidad de una red de referencia y contrarreferencia que le permita al paciente con indicaciones de toma de neuroimágenes, o realización de pruebas neuropsicológicas o de laboratorio, acceder a un servicio de salud y recibir atención oportuna.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

La realización de pruebas diagnósticas, como exámenes de laboratorio, neuroimágenes o pruebas neuropsicológicas, está condicionada a las particularidades del cuadro clínico; por lo tanto, la relación riesgo-beneficio de los estudios depende de la condición clínica en que se encuentra el paciente.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas, respecto a esta recomendación en particular no manifiesta ninguna consideración en particular.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Realizar estudios para identificar la utilidad de las neuroimágenes y de las pruebas neuropsicológicas para diferencias patologías orgánicas de trastornos depresivos.

Referencias

1. Alarcón R. A propósito de la pseudodemencia y la depresión de inicio tardío en los estados demenciales. *Rev Col Psiquiatría*. 2004;33:387-98.
2. Reynolds CF 3rd, Hoch CC, Kupfer DJ, et al. Bedside differentiation of depressive pseudodementia from dementia. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1099-103.
3. Andreasen N, Black D. *Introductory textbook of psychiatry*. 3rd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2001.
4. Bosuño M, Saiz PA, González Quirós M, et al. Tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión en situaciones especiales. En Bobes J, Bosuño M, González MP, et al. *Trastornos de ansiedad y trastornos depresivos en atención primaria*. Barcelona: Masson; 2001. p. 197-216.
5. National Collaborating Centre for Mental Health. *Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90)*. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists; 2010.
6. McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord*. 2009;119:1-8.
7. Hattori H, Yoshiyama K, Miura R, et al. Clinical psychological tests useful for differentiating depressive state with Alzheimer's disease from major depression of the elderly. *Psychogeriatrics*. 2010;10:29-33.

Capítulo 9. Estrategias de adherencia al tratamiento para pacientes con diagnóstico de depresión

1. Preguntas

14. ¿Cuáles son las estrategias más efectivas para promover la adherencia al tratamiento de un paciente con diagnóstico de depresión?

2. Recomendaciones

9.1 Se recomienda promover la adherencia a los tratamientos de la depresión en el adulto a través de psicoeducación u otros mecanismos que mejoren el contacto con el paciente, tales como:

- a. Establecer una adecuada relación del profesional de la salud-paciente.
- b. Garantizar el acompañamiento de este durante el tratamiento, con estrategias comunicacionales (llamada, mensaje etc.).
- c. Fomentar el establecimiento de hábitos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales, especialistas, personal de enfermería y psicólogos clínicos en el uso de estrategias para favorecer la adherencia terapéutica en pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

La *adherencia* al tratamiento se define como la medida en que la conducta de un paciente coincide con la recomendación médica que ha recibido (1). Se han construido diversos modelos teóricos para explicar el concepto de *adherencia*, todos incluyen o una retroalimentación o la evaluación de la satisfacción del paciente respecto a los costos frente a los beneficios (2). No se conoce bien la prevalencia, la consistencia a lo largo del tiempo ni los factores que producen actitudes negativas y una

pobre adherencia al tratamiento en pacientes psiquiátricos con trastorno depresivo mayor (3). Puede decirse que la adherencia al tratamiento es un concepto complejo y mal entendido (2, 4-6).

En la guía de CANMAT (7) se hace especial énfasis en que la adherencia al tratamiento farmacológico antidepresivo merece especial atención, porque las tasas de abandono temprano son altas, y aunque se recomienda que la duración del tratamiento antidepresivo debe ser por un mínimo de 6-12 meses, aproximadamente el 30% de los pacientes descontinúan el medicamento dentro de los primeros 30 días, y más del 40%, dentro de los primeros 90 días (8).

La no adherencia se ha asociado con las creencias, erróneas o no, de los pacientes acerca de los medicamentos, los efectos secundarios, las características de la personalidad, el apoyo de la familia, la ausencia de información suficiente, sentirse excluido de las decisiones sobre el tratamiento farmacológico, estar o no de acuerdo con el diagnóstico, la estigmatización social asociada con el diagnóstico, la falta de mejoría y los cambios en situaciones psicosociales, como el estado marital o el empleo (3,8,9-11).

Entre las estrategias más frecuentemente utilizadas para mejorar la adherencia se encuentran el aumento en la frecuencia de las consultas, las llamadas telefónicas personalizadas, la consejería, los recordatorios, la terapia psicológica y la información escrita dentro y fuera de la consulta (9).

Es interesante observar que incluso las intervenciones y estrategias más efectivas para mejorar la adherencia no han llevado a aumentarla significativamente, ni ha mejorado los resultados clínicos (9). Más de la mitad de todos los pacientes no siguen adecuadamente las indicaciones del médico en lo que a medicamentos formulados se refiere (3-6,9,12). En el caso de los pacientes con depresión, se ha visto que más de la mitad abandonan el tratamiento farmacológico en los siguientes tres meses después de haber sido formulados (13). Esto es cierto, además para todos los antidepresivos, sin importar su perfil de efectos secundarios, dosis o presentación. Los pacientes con polifarmacia (que reciben dos o más medicamentos) tienden a tener mayor adherencia (13). Así mismo, se ha visto que a menor número de síntomas depresivos hay mayor adherencia, y que no hay una relación significativa entre las creencias del paciente respecto al medicamento y la adherencia (2).

Un estudio encontró que los pacientes menos adherentes a las recomendaciones médicas y al tratamiento farmacológico en depresión eran hombres jóvenes, pertenecientes a minorías, con problemas de consumo de sustancias y con ausencia de diagnósticos de estrés postraumático o trastornos de ansiedad (4).

Aunque múltiples factores han sido examinados como estrategias para mejorar la adherencia, se requieren estrategias innovadoras. Por otro lado, no se ha estudiado si estas intervenciones son más efectivas independientemente o al ser usadas en combinaciones. Además, para el personal de salud es útil tener información acerca de estrategias que permitan incentivar y mejorar la adherencia a los tratamientos de los pacientes con diagnóstico de depresión.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía CANMAT

La guía CANMAT (7) presenta, entre las estrategias para mejorar las tasas de adherencia, la educación y el automanejo del paciente, así como sistemas de cuidado médico colaborativo (14). Por ejemplo, los pacientes deben recibir información acerca del tiempo de retraso en el inicio del efecto de los antidepresivos, el curso de respuesta del tratamiento, los efectos secundarios y la necesidad de continuar con la medicación a pesar de sentirse en mejores condiciones. Las estrategias psicológicas también han sido utilizadas para mejorar la adherencia al tratamiento (15); sin embargo, la mejoría en la adherencia a la medicación no se alcanza con intervenciones de psicoterapia solamente, se logra cuando se incluyen intervenciones multifacéticas (16). Los autores recomiendan que se considere que por las características de la enfermedad, el trastorno depresivo puede reducir la adherencia al tratamiento; esto debe ser discutido con el paciente en las etapas iniciales de la enfermedad y debe ser monitoreado de manera frecuente durante el tratamiento.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

En el estudio realizado por Gensichen y colaboradores (17) evaluaron si el manejo que proveen los asistentes de salud, en las unidades de cuidado primario pequeñas, es más efectivo que el cuidado usual, lo que mejora la adherencia y los síntomas en pacientes con depresión mayor. En este ECA incluyeron 626 pacientes entre los 18 y 80 años, y distribuyeron de forma aleatoria 74 centros: 39 donde se realizó tratamiento usual a 316 pacientes y 35 centros con la intervención experimental a 310 pacientes. Los pacientes tenían un diagnóstico de depresión con indicación de tratamiento antidepresivo y acceso a teléfono.

Uno de los grupos de pacientes recibió manejo según el modelo de atención crónica, que se caracterizaba por apoyo al paciente por el equipo completo de práctica clínica: a los asistentes de salud les dieron información acerca de la depresión y los capacitaron en habilidades de comunicación, monitoreo telefónico y activación comportamental para el paciente; estos asistentes eran los

encargados en realizar el monitoreo de los síntomas depresivos y de la adherencia a la medicación usual. El otro grupo de pacientes recibió la atención usual. Para evaluar la adherencia a los medicamentos se utilizó la escala de autoreporte de Morisky⁸.

Al final de 12 meses de seguimiento, del grupo experimental se analizaron 267 sujetos, y 288 del grupo control. La adherencia a los medicamentos antidepresivos fue de 2,70 en el grupo de intervención frente a 2,53 en el grupo de tratamiento usual, con una $p = 0,045$, una diferencia promedio = 0,17 (IC 95%: 0,01; 0,34), diferencia que no es clínicamente relevante. En los otros desenlaces encontraron que el puntaje promedio del PHQ-9 era más bajo en los del grupo de intervención: 10,72 (DE = 5,43) frente a 12,13 (DE = 5,6), con una diferencia promedio = -1,41 (IC 95%: -2,49; -0,33) $p = 0,014$ y un tamaño de efecto: 0,26 (bajo); la tasa de respuesta fue de 41,2% en los de intervención y en el grupo de tratamiento usual de 27,3%, la diferencia fue: 13,9 (IC 95%: 4,8; 22,9) (RR calculado 1,36 [IC 95%: 1,05; 1,77]). La tasa de remisión fue de 15,7% en los de intervención, y en el grupo de tratamiento usual de 10,7%, con una diferencia = 5 (IC 95%: -0,3; 10,4) (RR calculado 1,40 [IC 95%: 0,89; 2,22]). No hubo diferencias entre los tratamientos en las medidas de calidad de vida. Este estudio tiene limitaciones por la falta de cegamiento de la asignación, y el seguimiento a los 12 meses fue incompleto (17).

En otro ECA, realizado por Simon y colaboradores (18), estudiaron la aceptabilidad, efectividad y factibilidad de un programa de cuidado de depresión *online* por “EpicCare Electronic Medical Record System”. En este estudio se hizo una adecuada asignación aleatoria, pero el cegamiento fue imposible, debido a la naturaleza de la intervención. La población del estudio fue de 208 pacientes, 106 asignados a la intervención y 102 en la atención usual, con promedio de edad de 46 años en el grupo de intervención y de 45 en el grupo control. La duración del seguimiento fue de cinco meses. En el grupo de intervención los contactos para el monitoreo fueron programados para 2,6 y 10 semanas. Se realizó una evaluación *online* que incluía el cuestionario de depresión PHQ y preguntas respecto al uso de antidepresivos, efectos colaterales y razones para discontinuación de la medicación. Los desenlaces incluyeron la medición de síntomas depresivos con la escala SCL, uso de servicios de salud y uso de antidepresivos. La respuesta en el grupo de intervención fue de 55%, y en el de tratamiento usual, 41% (OR=1,8, IC 95% = 1,0; 3,1), la proporción de participantes “muy satisfechos” fue de 53% en el grupo de intervención, y en el de cuidado usual fue de 33% ($X^2 = 8,38$, $df = 1$, $p = 0,004$). Finalmente, el uso de antidepresivos por más de 90 días fue de 81% en el grupo de intervención, y del 61% en el de tratamiento usual ($X^2 = 10,5$, $df = 1$, $p = 0,001$).

⁸ La escala puntúa de 0 a 3, lo valores más altos indican mayor adherencia.

El tercer estudio incluido fue publicado por Sirey y colaboradores (19). Los autores estudiaron el impacto de una intervención psicosocial para mejorar la adherencia a los antidepresivos y los desenlaces de la depresión en una población de adultos con prescripción de farmacoterapia por su médico de cuidado primario. La población de estudio fue de 70 pacientes, 33 en el grupo de intervención y 37 en el grupo de tratamiento usual, con una edad promedio de 76 años. La intervención consistía en un programa denominado TIP (Treatment Initiation and Participation Program), de tres reuniones individuales de 30 minutos, durante las primeras seis semanas de farmacoterapia, seguidas por dos llamadas telefónicas a la octava y décima semanas después de entrar al estudio. Las reuniones y llamadas son realizadas por personal no médico. La intervención incluye los siguientes pasos:

1. Revisión de síntomas y de régimen antidepresivo, y evaluación de las barreras.
2. Definir una meta personal que pueda ser alcanzada con la adherencia.
3. Dar educación sobre la depresión y el tratamiento.
4. Colaboración para superar los obstáculos que afectan la participación en el tratamiento.
5. Crear una estrategia de adherencia.
6. Facilitar y empoderar el adulto mayor para que hable con el médico de su tratamiento.

A las 12 semanas de tratamiento, el 82% de los TIP eran adherentes frente al 43% de los pacientes de tratamiento usual. Se observó que había diferencias significativas en la adherencia a las seis semanas, que se mantuvieron a las semanas 12 y 24 ($F = 13,27$, $df = 1$, $57,2$, $p < ,001$), al controlar por edad, género y gravedad de la depresión al inicio, y no hubo cambios en los resultados. Además, observaron que aquellos que estaban en la intervención TIP tenían una mejoría de los síntomas depresivos significativamente mayor que quienes recibieron el tratamiento usual ($F = 10,89$, $df = 1$, $55,1$, $p < ,01$) a las seis semanas, y esto se mantuvo constante hasta la semana 24. Los participantes adherentes tenían menores puntajes en el seguimiento en el HDRS en todos los puntos del tiempo (grupo de adherencia por semana, $F = 3,92$, $df = 3$, 154 $p < ,01$). Las tasas de remisión (definida por los investigadores como el 50% de reducción en la escala HDRS-24 ítems) fueron: a las 12 semanas, TIP: 40% frente a TAU: 27%, y en la semana 24, TIP: 48% y TAU: 25%.

En la tabla de calidad de la evidencia 1 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 1. Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 9

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|---|-------------------------|
| Manejo de casos por asistente comparado con cuidado usual | Remisión | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Calidad de vida | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Adherencia al medicamento antidepresivo | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| Manejo de caso en cuidado primario comparado con cuidado usual | Adherencia al medicamento antidepresivo | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En la guía fuente proponen que un monitoreo de la adherencia y la comunicación con el paciente en particular sobre la demora en la respuesta de los antidepresivos es recomendable. Aunque no presentan detalles de la evidencia, esto se corrobora con la evidencia actualizada.

En los tres estudios mencionados anteriormente, los resultados son favorables hacia la implementación de nuevas estrategias que procuren un monitoreo más cercano de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con fármacos antidepresivos, estrategias como seguimiento *online*, educación y entrenamiento de personal tipo asistente en salud (no médico) en habilidades de comunicación con el paciente y seguimiento de este por medios no formales (por ejemplo, vía telefónica o internet).

Sin embargo, esta información se debe interpretar con precaución, ya que por el tipo de intervención que se utilizó en los diferentes estudios, el cegamiento no fue posible, y con el método de recolección de datos (formularios, encuestas vía internet) se pueden encontrar sesgos de memoria, lo que en conjunto tiene riesgo de magnificar los efectos, aunque los resultados favorecen la intervención en los tres estudios.

Teniendo en cuenta estos datos, se considera que las estrategias enfocadas a mejorar la comunicación, la calidad y la cantidad de información que recibe el paciente con depresión acerca de su enfermedad, del curso de esta y de la importancia de adherirse al tratamiento para mejorar su pronóstico y evitar recaídas, es una estrategia efectiva para obtener mejores tasas de cumplimiento de tratamiento, mejorar la sintomatología del paciente y reducir las tasas de recaídas.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea manejado adecuadamente, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal de la salud con los conocimientos necesarios para diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con trastorno depresivo.
- Personal entrenado en habilidades de comunicación y seguimiento del paciente con depresión que se encuentra bajo tratamiento farmacológico.
- Acceso a consultas de control para un adecuado seguimiento de su trastorno depresivo.
- Disponibilidad de una red de referencia y contrarreferencia que le permita al paciente acceder a un servicio de salud mental especializado y recibir atención oportuna.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

El paciente con trastorno depresivo que requiera tratamiento para la depresión se beneficia de manera importante al contar con un sistema que favorezca la adherencia a las intervenciones. Los beneficios asociados incluyen la disminución de signos y síntomas, la oportunidad de recibir información veraz y pertinente para resolver cualquier tipo de duda que tenga respecto al tratamiento; también, tendrá una mejor comprensión del curso natural de su enfermedad, de los medicamentos que debe consumir, de los efectos secundarios de estos y de la importancia de permanecer de manera continua en el tratamiento. No se considera que las estrategias para promover la adherencia a los tratamientos impliquen riesgos para los pacientes.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. No realizaron ninguna consideración respecto a esta recomendación en particular, salvo lo descrito en las consideraciones de los beneficios.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Realizar estudios acerca de cuáles son las tasas de adherencia y abandono temprano del tratamiento para la depresión en pacientes con este diagnóstico en Colombia. Se requieren más investigaciones sobre la efectividad de las estrategias que se empleen en nuestro sistema de salud, dirigidas a mejorar la adherencia al tratamiento antidepresivo.

Referencias

1. Lee MS, Lee HY, Kang SG, et al. Variables influencing antidepressant medication adherence for treating outpatients with depressive disorders. *J Affect Disord.* 2010;123:216-21.
2. Russell J, Kazantzis N. Medication beliefs and adherence to antidepressants in primary care. *N Z Med J.* 2008;121:14-20.
3. Holma IAK, Holma KM, Melartin TK, et al. Treatment attitudes and adherence of psychiatric patients with major depressive disorder: A five-year prospective study. *J Affect Disord.* 2010;127:102-12.
4. Zivin K, Ganoczy D, Pfeiffer PN, et al. Antidepressant adherence after psychiatric hospitalization among v a patients with depression. *Adm Policy Ment Health.* 2009;36:406-15.
5. Wang J, Liu X, Daniel Mullins C. Treatment adherence and persistence with duloxetine, venlafaxine XR, and escitalopram among patients with major depressive disorder and chronic pain-related diseases. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1303-13.
6. Lin HS, Erickson SR, Balkrishnan R. Antidepressant utilization, adherence, and health care spending in the United States: The case of MDD patients 2000-2007. *Health Outcomes Res Med.* 2011;2:79-89.
7. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord.* 2009;117(Suppl 1):S1-64.
8. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, et al. Continuity of antidepressant treatment to adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry.* 2006;163:101-8.
9. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD000011.
10. Hodgkin D, Volpe-Vartanian J, Alegría M. Discontinuation of antidepressant medication among Latinos in the USA. *J Behav Health Serv Res.* 2007;34:329-42.
11. Woolley SB, Fredman L, Goethe JW, et al. Hospital patients' perceptions during treatment and early discontinuation of serotonin selective reuptake inhibitor antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:716-9.
12. Bockting CLH, Doesschate MC, Spikjer J, et al. Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. *Psychother Psychosom.* 2008;77:17-26.
13. Serna MC, Cruz I, Real J, et al. Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry.* 2010;25:206-13.
14. Trivedi MH, Greer TL, Grannemann BD, et al. Exercise as an augmentation strategy for treatment of major depression. *J Psychiatr Pract.* 2006;12:205-13.

15. Dotoli D, Spagnolo C, Bongiorno F, et al. Relapse during a 6-month continuation treatment with fluvoxamine in an Italian population: the role of clinical, psychosocial and genetic variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:442-8.
16. Vergouwn ACM, Bakker A, Katon WJ, et al. Improving adherence to antidepressants: a systematic review of interventions. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1415-20.
17. Gensichen J, von Korff M, Peitz M, et al. Case management for depression by health care assistants in small primary care practices a cluster randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151:369-78.
18. Simon GE, Ralston JD, Savarino J, et al. Randomized trial of depression follow-up care by online messaging. *J Gen Intern Med*. 2011;26:698-7.
19. Sirey JA, Bruce ML, Kales HC. Improving antidepressant adherence and depression outcomes in primary care: the treatment initiation and participation program. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:554-62.

Aspecto 4

A. Tratamientos de la depresión en fase aguda: intervenciones farmacológicas, intervenciones psicológicas y psicosociales y otras intervenciones terapéuticas.

Capítulo 10. Indicación de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico

1. Preguntas

15. ¿Cuándo está indicado iniciar un tratamiento con antidepresivos en pacientes con diagnóstico de depresión?

16. ¿Cuándo está indicado iniciar un tratamiento psicoterapéutico en pacientes con diagnóstico de depresión?

2. Recomendaciones

10.1 Los antidepresivos están indicados para el tratamiento de adultos con episodios depresivos (únicos o recurrentes) **moderados y graves**.

Recomendación fuerte a favor de la indicación de tratamiento con antidepresivos.

10.2 Los antidepresivos **no deben usarse de manera rutinaria** para tratar síntomas depresivos leves, pues el riesgo-beneficio no lo amerita.

Recomendación fuerte en contra de la intervención con antidepresivos de rutina en depresión leve.

10.2.1 Excepto si:

- a) El paciente tiene antecedente de depresión moderada o grave
- b) Pacientes con síntomas que persisten a pesar de otras intervenciones.

Recomendación fuerte a favor de la indicación de tratamiento con antidepresivos.

10.3 La psicoterapia está indicada para el tratamiento de adultos con episodios depresivos (únicos o recurrentes) moderados y graves.

Recomendación fuerte a favor de la indicación de tratamiento.

10.4 Las intervenciones psicoterapéuticas están indicadas, además, cuando:

- Existe contraindicación de manejo farmacológico (embarazo, lactancia, enfermedad médica compleja con polifarmacia, presencia de interacciones con otros medicamentos).
- Hay antecedente de buena respuesta a la psicoterapia en episodios previos (o antecedente de mala respuesta a la monoterapia con antidepresivos).
- Existen alteraciones en el contexto psicosocial o crisis como desencadenante (duelo, divorcio reciente, disfunción familiar o de pareja, pérdida laboral, etc.).
- Hay síntomas cognitivos predominantes en el cuadro (predominan las ideas de corte depresivo y los pensamientos negativos).

Recomendación fuerte a favor de la indicación de tratamiento con psicoterapia.

Por Consenso de expertos.

10.5 La elección de un tratamiento *debe* estar influenciada por:

- La duración del episodio y las características y la evolución de los síntomas.
- Las características de episodios previos y su respuesta a tratamientos.
- La probabilidad de adherencia al tratamiento.
- Los efectos adversos potenciales.
- La preferencia y las experiencias previas del paciente.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Puntos de buena práctica clínica

- Al momento de prescribir antidepresivos es necesario explorar las preocupaciones de los pacientes en cuanto a tomar medicamentos, y debe proporcionarse una información detallada acerca de:
 - La razón que apoya la conducta.

- El tiempo que toma alcanzar el efecto antidepresivo completo.
 - La necesidad de tomar el medicamento como es prescrito, y de continuar el tratamiento después de la remisión.
 - Los potenciales efectos adversos.
 - Las posibles interacciones con otros medicamentos.
 - El riesgo y la naturaleza de los síntomas de discontinuación (sobre todo, en el caso de fármacos con vidas medias cortas, como paroxetina y venlafaxina), y cómo estos síntomas pueden minimizarse.
 - La percepción del paciente en cuanto a la eficacia y la tolerabilidad de los medicamentos, si los ha tomado previamente.
- Todas las intervenciones psicoterapéuticas para depresión deben ser realizadas por terapeutas competentes; deben basarse en un manual de tratamiento que guía la estructura y la duración de la intervención y se deben usar medidas de desenlace de manera rutinaria para asegurar la revisión periódica de la eficacia del tratamiento.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas en la prescripción del tratamiento farmacológico o no farmacológico para pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

A pesar de que la depresión es una enfermedad con alta prevalencia, los pacientes que la padecen suelen ser tratados de forma inadecuada (1). Ensayos clínicos realizados en centros de atención primaria señalan que las tasas de tratamiento antidepresivo adecuado varían entre 31% y 75%, lo que indica que un número importante de personas no recibe el tratamiento apropiado (2).

En la evaluación de la necesidad de tratamiento debe tenerse en cuenta el grado de discapacidad asociada, la historia de depresión y la preferencia del paciente (3). En este último punto, algunos pacientes pueden preferir las medicinas alternativas sobre el tratamiento convencional con medicamentos, por sus creencias acerca de la enfermedad (4). El tipo de tratamiento que recibe un paciente con diagnóstico de depresión depende de factores como la presencia de comorbilidades y las características del paciente, del médico y del sistema de salud (5).

Los objetivos iniciales del tratamiento son reducir la severidad de los síntomas y proveer una mejor calidad de vida con los menores efectos adversos posibles. Para el tratamiento de la depresión existen dos modalidades que buscan cumplir con estos objetivos: una es la farmacológica y otra, la psicoterapéutica.

En cuanto al tratamiento farmacológico, el antidepresivo ideal sería aquel que tenga un rápido inicio de acción, efectividad a corto y largo plazos, amplio rango terapéutico y mínima interacción con otros medicamentos, además de ser fácil de usar, costo efectivo y seguro en caso de sobredosis (6). Los estudios más apropiados para evaluar la eficacia de un tratamiento y que podrían brindar información que facilite la elección del antidepresivo más indicado son los ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego, y que sean concebidos especialmente para identificar las características de los pacientes que predicen la respuesta farmacológica (7).

Por otro lado, el manejo psicoterapéutico es una modalidad de tratamiento basada en un enfoque psicológico de la enfermedad. En la psicoterapia, la herramienta principal es la comunicación. La técnica como tal varía según el modelo y el enfoque teórico; sin embargo, algunas características que comparten los diferentes tipos de psicoterapia usados en pacientes con diagnóstico de depresión incluyen: la importancia que se le da a una buena relación entre el paciente y el terapeuta (alianza terapéutica), la búsqueda del alivio sintomático y de un mayor conocimiento de la enfermedad por parte del paciente, y el seguimiento riguroso de unas normas, técnica, manual o protocolo, según el enfoque. Además, la psicoterapia puede estar dirigida a un paciente, a una pareja, a una familia o a un grupo, según sea el caso y la indicación (8).

Para el clínico es fundamental conocer algunos aspectos clínicos y psicosociales del paciente con depresión, para determinar si se beneficiaría del inicio de algún tipo particular de psicoterapia sola o en combinación con tratamiento farmacológico, ya que existen situaciones y características individuales de los pacientes que estarían asociadas con una mejor respuesta, con un tipo particular de manejo; por ejemplo, la comorbilidad entre fobia social y trastorno depresivo en ausencia de melancolía se asocia con una mejor respuesta a la terapia cognitiva, mientras que la comorbilidad entre ansiedad generalizada y cuadros depresivos no crónicos se asocia con una mejor respuesta al tratamiento farmacológico inicial (9).

En la medida en que el recurso humano disponible en el país para la realización de psicoterapia por parte de un profesional con experiencia es limitado, resulta pertinente identificar a los pacientes con diagnóstico de depresión que más se beneficiarían de esta intervención para dirigir las intervenciones hacia la población, optimizando el uso de estas en el sistema de salud colombiano. En la búsqueda del mejor desenlace para el paciente, la indicación del tratamiento psicoterapéutico y del

psicofarmacológico debe abordarse desde un enfoque racional y basado en la evidencia (10). Además, es de gran utilidad conocer el acceso, la disponibilidad, la preferencia y el tiempo del paciente para realizar psicoterapia, ya que estos factores influirán directamente en la efectividad de la intervención (8).

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

Existe evidencia que determina que los antidepresivos son más efectivos que el placebo en la depresión; sin embargo, es necesario tener presente su tolerabilidad, aceptación y presencia de efectos adversos. Considerar los factores a favor y en contra para formular un antidepresivo puede determinar si el riesgo supera el beneficio; por ejemplo, existe evidencia que muestra que los antidepresivos son menos efectivos en pacientes con síntomas menos severos y no son más efectivos que el placebo en el caso de síntomas depresivos subclínicos recientes, aunque podrían ser efectivos cuando dichos síntomas se presentan de manera persistente (distimia, por ejemplo). Por lo anterior, la guía NICE recomienda no usar antidepresivos rutinariamente en episodios leves, excepto en casos de síntomas persistentes o cuando existe historia personal de episodios moderados o graves previos (11).

5.2 Evidencia de la guía CANMAT

Varios factores entran en la decisión de recomendar una psicoterapia específica. Algunos pacientes y los médicos tienen fuertes creencias a favor de las intervenciones no farmacológicas, o tienen preocupaciones acerca de posibles efectos secundarios de la medicación. La decisión de emplear la psicoterapia en un caso determinado seguirá siendo influenciada por el juicio clínico del psiquiatra, la preferencia del paciente y la disponibilidad de recursos en la comunidad, además de pacientes que no quieren tratamiento farmacológico. En particular, describen que la terapia interpersonal está indicada en pacientes que tiene dificultades para expresar sus emociones, principalmente duelo y pérdida de roles sociales (12).

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

Los cuatro estudios incluidos para esta recomendación fueron calificados como (+), esto quiere decir que la mayoría de criterios necesarios para determinar la calidad metodológica fueron cumplidos. En la

graduación de la calidad de la evidencia, los reportes de Fournier (7) y Driessen (13) obtuvieron un grado bajo, y el de Raue (14), un grado de calidad moderado. El de Kwan no fue evaluable debido a su diseño. Los desenlaces considerados en los estudios de Fournier y Driessen eran críticos para la recomendación (efectividad del tratamiento), los presentados en los estudios de Raue (14) y Kwan (15) son críticos, pues están relacionados con la adherencia al tratamiento (iniciación y abandono del tratamiento).

El estudio de Fournier (7) estimó el beneficio relativo de la medicación frente a placebo en los diferentes niveles de severidad del trastorno depresivo, según los síntomas iniciales. El análisis incluyó seis estudios, para un total de 718 pacientes; 434 pacientes en el grupo de antidepresivos (en tres estudios, imipramina, y en tres estudios, paroxetina) y 284 pacientes del grupo placebo.

Los autores encontraron que para trastorno depresivo leve a moderado (HDRS menor o igual a 18), el tamaño de efecto de d de Cohen es 0,11 (IC 95%: -0,18; 0,41), con un NNT 16; para el trastorno depresivo grave (HDRS de 19 a 22) el tamaño de efecto es 0,17 (IC 95%: -0,08; 0,43), con un NNT 11, y para un trastorno depresivo muy grave (HDRS mayor o igual 23), el tamaño de efecto es 0,47 (IC 95%: 0,22; 0,71), con un NNT 4. Los autores adicionalmente calcularon que para alcanzar un tamaño de efecto clínicamente significativo ($d = 0,5$), el valor inicial de la HDRS debe ser mayor o igual a 25, y cuando se toma un puntaje de 27, el tamaño de efecto asciende a $d = 0,81$; (IC 95%: 0,30; 1,32)].

Los estudios de Raue y colaboradores (14) y Kwan y colaboradores (15) examinaron el impacto que tienen las preferencias del paciente en el deseo de iniciar el tratamiento psicoterapéutico o farmacológico en la adherencia, en desarrollar una alianza de trabajo positiva y en mejorar la gravedad de la depresión a través del curso del tratamiento agudo.

En el primero, participaron 60 pacientes mayores de 21 años, con una edad promedio de 51 años (DE 17,4), que fueron aleatorizados a psicoterapia interpersonal breve o a medicamento antidepresivo (escitalopram), previo conocimiento de sus preferencias. Los investigadores encontraron que todos los pacientes a quienes se les asignó una intervención de su preferencia (psicoterapia o antidepresivo) iniciaron el tratamiento, mientras que solo el 74% de los pacientes que fueron asignados a un tratamiento que no estaba en su preferencia lo iniciaron; la asociación entre iniciación del tratamiento y las preferencias más fuertes fue de OR = 5,3 (IC 95%: 4,3; 6,3) y la expectativa de mejoría con el tratamiento asignado fue de OR = 2,5 (IC 95%: 1,9; 3,1). En cuanto a la adherencia, encontraron que la fuerza de la preferencia del paciente por el tratamiento asignado está asociada con las tasas de adherencia ($\beta = 13,40$, $p = 0,002$); sin embargo, ni la congruencia, ni la preferencia del paciente por determinado tratamiento estuvieron asociadas con la mejoría de la depresión medida con la escala HDRS, ni con las tasas de remisión (14).

En el segundo (15), los autores inicialmente permitieron que los pacientes escogieran la intervención de su preferencia; se encontró que el 48,1% de los pacientes incluidos en el estudio prefirieron psicoterapia; el 17,9%, antidepressivos, y el 34% de ellos no tenían preferencia. Posteriormente, realizaron una aleatorización en la cual cada paciente podía quedar o no en el grupo que prefería; el 15,9% de los pacientes que no fueron asignados al grupo de su preferencia se rehusaron a continuar el tratamiento, y el 13,9% de los pacientes que no habían expresado ninguna preferencia también se rehusó. Ninguno de los pacientes que fueron asignados al grupo de su preferencia se rehusó a continuar con la intervención. Además, abandonaron el tratamiento el 46,2% de los asignados al grupo que no preferían, el 18,5% de los que no expresaron preferencia y el 5% de los asignados a su grupo preferido. Los participantes tenían OR más altos de abandono si los asignaban al grupo que no preferían (OR = 7,19, Wald χ^2 [n = 73, df = 1] = 6,45, $p = 0,01$). Al igual que en el primer estudio descrito, los autores tampoco encontraron asociación entre si el grupo al que fueron asignados era o no de su preferencia y la asistencia a controles, la alianza terapéutica o el cambio en el puntaje en la escala de Hamilton ($\beta = -0,07$, SE = 0,08, $F_{(1,101)} = ,79$, $p = ,38$; tamaño de efecto = 0,21).

Los hallazgos de ambos estudios determinan que un factor que se debe tener en cuenta al iniciar un tratamiento es la fuerza de la preferencia del paciente por dicho tratamiento, especialmente para asegurar el inicio y la adherencia a este. Cuando las preferencias son de poca intensidad o los pacientes no tienen una preferencia, los autores sugieren que se les ofrezca el tratamiento más asequible.

En cuanto a la severidad del episodio, el metaanálisis realizado por Driessen y colaboradores (13) evaluó si la severidad de la enfermedad pretratamiento modera el desenlace del tratamiento psicológico en comparación con el grupo control. En el estudio se encontró que el tratamiento psicológico mostró ser consistentemente superior a las condiciones control (evaluado con BDI $d = 0,80$, IC 95%: 0,69; 0,91; evaluado con HDRS $d = 0,88$, IC 95%: 0,74; 1,01; evaluado con BDI-II $d = 0,4$, IC 95%: 0,16;0,65); es mayor el tamaño del efecto a mayor severidad del cuadro depresivo (evaluado por criterios DSM IV o por punto de corte en las escalas BDI o HDRS) en el caso de la activación comportamental y la terapia interpersonal (para depresión de “alta severidad”: $d = 0,63$ [IC 95%: 0,31; 0,94]; $Z = 3,94$; $p = ,01$; para depresión de “baja severidad”, $d = 0,22$ [IC 95%: -0,05; 0,49]; $Z = 1,62$; $p = ,11$). Sin embargo, los resultados de este estudio deben ser tenidos en cuenta con precaución, ya que la calidad metodológica de los estudios primarios es dudosa, no existe un criterio homogéneo para determinar la severidad como “baja” o “alta” entre los estudios primarios, la heterogeneidad es alta y existe sesgo de publicación (13) (véase anexo 4, perfiles de evidencia, evaluación de calidad de los estudios).

En la tabla de calidad de la evidencia 2 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 2. Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 10

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|---|-------------------------|
| Antidepresivos frente a placebo | Cambio en los puntajes de depresión leve a moderada | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Cambio en los puntajes de depresión grave | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Cambio en los puntajes de depresión muy grave | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Psicoterapia o antidepresivo (congruente con la preferencia del paciente) frente a Psicoterapia o antidepresivo (no congruente con la preferencia del paciente) | Iniciación del tratamiento | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Psicoterapia frente a control | Efectividad del tratamiento psicológico en leves | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Efectividad del tratamiento psicológico en graves | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La decisión de iniciar manejo farmacológico a un paciente con trastorno depresivo, como se mencionó, debe estar basada en la evidencia, tener en cuenta el riesgo-beneficio para el paciente y ser congruente con las metas terapéuticas previamente establecidas (12). Las conclusiones del estudio de Fournier (7) concuerdan con la recomendación de la guía NICE, en la cual no recomiendan el uso rutinario de antidepresivos para tratar síntomas depresivos subclínicos o leves, debido a que el riesgo-beneficio no lo amerita. Sin embargo, en dicha guía recomiendan que los medicamentos puedan considerarse, en casos leves, si el paciente tiene antecedente de depresión moderada o severa, en pacientes con síntomas depresivos subclínicos prolongados (por más de dos años) o que persistan a pesar de otras intervenciones.

Otro aspecto fundamental a la hora de decidir si iniciar o no una intervención terapéutica es tener en cuenta las preferencias del paciente; de la mano con los hallazgos descritos en los estudios de Kwan y Raue (14,15), la guía NICE, en sus recomendaciones, también da gran importancia a las preferencias de los pacientes y sugiere que al momento de prescribir antidepresivos es necesario explorar las preocupaciones de los pacientes en cuanto a tomar medicamentos; además, debe proporcionarse una información detallada acerca de la razón que apoya la conducta, del tiempo que toma alcanzar el efecto antidepresivo completo, de la necesidad de tomar el medicamento como es prescrito y de continuar el

tratamiento después de la remisión, de los potenciales efectos adversos, de las posibles interacciones con otros medicamentos, del riesgo y la naturaleza de los síntomas de discontinuación (sobre todo en el caso de fármacos con vidas medias cortas, como paroxetina y venlafaxina) y cómo estos síntomas pueden minimizarse. Adicionalmente, es importante aclarar al paciente que este tipo de medicamentos no producen adicción ni dependencia, e incluso es deseable ofrecer información por escrito, según las necesidades de cada paciente particular. Una vez se garantice esta información, se debe discutir con el paciente la elección del medicamento y, si es el caso, tener en cuenta su percepción en cuanto a la eficacia y tolerabilidad de los medicamentos si los ha tomado previamente.

En cuanto al manejo psicoterapéutico específicamente, la revisión realizada por Markowitz (10) anota como indicaciones: la preferencia del paciente, la contraindicación de manejo farmacológico (embarazo, lactancia, enfermedad médica compleja con polifarmacia, presencia de interacciones con otros medicamentos), antecedente de buena respuesta a la psicoterapia en episodios previos (o antecedente de mala respuesta a la monoterapia con antidepresivos), alteraciones en el contexto psicosocial y síntomas cognitivos predominantes en el cuadro.

Frente a los dos últimos puntos, Markowitz considera que, en los casos en los que se identifica una situación particular o crisis como desencadenante (duelo, divorcio reciente, disfunción familiar o de pareja, pérdida laboral, etc.), o en aquellos en los que en la sintomatología predominan las ideas de corte depresivo y los pensamientos negativos, la psicoterapia suele ser un tratamiento efectivo. Adicionalmente, la guía NICE hace énfasis en que todas las intervenciones psicoterapéuticas para depresión deben ser realizadas por terapeutas competentes; deben basarse en un manual de tratamiento que guía la estructura y la duración de la intervención, el terapeuta debe recibir supervisión y usar medidas de desenlace de manera rutinaria para asegurar la revisión periódica de la eficacia del tratamiento.

En cuanto a la severidad del episodio como medida para indicar la psicoterapia, el estudio de Driessen (13) mostró que el tratamiento psicoterapéutico es consistentemente superior a condiciones control en el manejo del trastorno depresivo; así, es más efectivo conforme aumenta la severidad de la depresión. Sin embargo, estos hallazgos, como se mencionó, deben ser tenidos en cuenta con precaución por las limitaciones metodológicas del estudio, ya mencionadas. La guía NICE recomienda el uso de monoterapia (psicoterapia o manejo antidepresivo) en pacientes con síntomas depresivos subclínicos persistentes o trastorno depresivo leve a moderado que no hayan respondido a las intervenciones psicosociales de baja intensidad (autoayuda, higiene del sueño, ejercicio). Los tipos de psicoterapia recomendados incluyen: terapia cognitivo conductual (TCC) de grupo o individual, terapia interpersonal (TIP), activación conductual (con menos evidencia que TCC o TIP) o terapia de pareja conductual (en casos específicos). Mientras que en el caso de trastorno depresivo moderado a severo, la

guía recomienda la terapia combinada: antidepresivo más intervención psicológica (terapia cognitivo conductual o terapia interpersonal).

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente adulto con episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente reciba una intervención adecuada, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Profesionales debidamente entrenados en el tratamiento de la depresión.
- Para los profesionales en atención primaria se requiere supervisión en el manejo del paciente con diagnóstico de depresión.
- Los profesionales deben adquirir dichas competencias desde su entrenamiento académico.
- Se debe monitorear la adherencia del paciente al tratamiento y contar con personal de apoyo para realizar seguimiento.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Con la evidencia disponible y las consideraciones del GDG, se tuvo en cuenta que en pacientes con depresiones leves los riesgos de los tratamientos farmacológicos superan los beneficios potenciales de estos, ya que un número importante de sujetos mejora sin tratamiento. En cuanto a la depresión moderada-grave, ante los posibles desenlaces de la depresión (entre ellos discapacidad o muerte), el beneficio del tratamiento puede superar los riesgos de este. Abordar a los pacientes de acuerdo con sus preferencias favorece la iniciación y la continuación en los tratamientos, por esto las consideraciones descritas en las recomendaciones son fundamentales al prescribir y escoger un tratamiento para la depresión.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular no se hizo manifiesto algún valor o preferencia en particular.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Existen múltiples interrogantes sobre las indicaciones de tratamientos específicos para los pacientes con diagnóstico de depresión. En particular, hay limitaciones en la evidencia por la baja calidad de los estudios y se requieren ECA bien diseñados, que conciban la evaluación de los diferentes aspectos por tener en cuenta para iniciar el tratamiento de la depresión. También faltan estudios en los que se incluyan pacientes con depresiones leves o se evalúen los resultados de acuerdo con la severidad de los síntomas.

13. Indicadores de adherencia sugeridos

1. Número de pacientes con depresión moderada o grave que reciben tratamiento antidepressivo psicofarmacológico *100/Número de pacientes con diagnóstico de depresión moderada o grave.
2. Número de pacientes con depresión leve que reciben tratamiento psicoterapéutico *100/Número de pacientes con diagnóstico de depresión leve.

Referencias

1. Pinto-Meza A, Fernández A, Serrano-Blanco A, et al. Adequacy of antidepressant treatment in spanish primary care: a naturalistic six-month follow-up study. *Psychiatr Serv.* 2008;59:78-83.
2. Charbonneau A, Rosen AK, Ash AS, et al. Measuring the quality of depression care in a large integrated health system. *Med Care.* 2003;41:669-80.
3. Kendrick T, Dowrick C, McBride A, et al. Management of depression in UK general practice in relation to scores on depression severity questionnaires: analysis of medical record data. *BMJ.* 2009;338:750.
4. Sarmiento M, Strejilevich S, Gómez-Restrepo C, et al. Uso de medicinas complementarias y alternativas en pacientes con trastorno afectivo bipolar en Colombia. *Rev Col Psiquiatr.* 2010;39:665-82.
5. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: Results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *J Affect Disord.* 2008;110:84-93.
6. Kennedy SH, Rizvi SJ. Emerging drugs for major depressive disorder. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14:439-53.
7. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity. *JAMA.* 2010;303:47-53.

8. Parikh S, Segal Z, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord.* 2009;117:S15-25.
9. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, et al. Cognitive therapy Vs. medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:409-16.
10. Markowitz JC. When should psychotherapy be the treatment of choice for major depressive disorder?. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10:452-7.
11. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
12. Patten SB, Kennedy SH, Lam RW, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the Management of Major Depressive Disorder in Adults. I. Classification, Burden and Principles of Management. *J Affect Disord.* 2009;117:S5-14.
13. Driessen E, Cuijpers P, Hollon SD, et al. Does pretreatment severity moderate the efficacy of psychological treatment of adult outpatient depression? A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol.* 2010;78:668-80.
14. Raue PJ, Schulberg HC, Heo M, et al. Patients' depression treatment preferences and initiation, adherence, and outcome: a randomized primary care study. *Psychiatr Serv.* 2009;60:337-43.
15. Kwan BM, Dimidjian S, Rizvib S. Treatment preference, engagement, and clinical improvement in pharmacotherapy versus psychotherapy for depression. *Behav Res Ther.* 2010;48:799-804.

Capítulo 11. Tratamiento farmacológico fase aguda

1. Preguntas

17. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave, ¿cuál es el tratamiento farmacológico más efectivo para lograr respuesta terapéutica, remisión de síntomas, mejorar la calidad de vida, producir recuperación funcional o disminuir conductas suicidas, entre antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina), inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina), duales (venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): fenelicina, tranilcipromina y moclobemida, u otros (mirtazapina, trazodone, bupropion, reboxetina, agomelatina), y alternativos (hierba de San Juan), comparados entre ellos y con placebo?

18. ¿Cuál es el medicamento antidepresivo más seguro para tratar pacientes con diagnóstico de depresión leve, moderada y grave en Colombia?

19. ¿Cuándo está contraindicado iniciar un tratamiento con algún antidepresivo específico en pacientes con diagnóstico de depresión?

2. Recomendaciones

11.1 Al prescribir un antidepresivo para el tratamiento de la depresión en adultos el médico debe escoger el tipo de fármaco según el perfil de efectos adversos y el potencial de interacciones medicamentosas (especialmente, en ancianos), considerando las preferencias del paciente.

Recomendación fuerte a favor de la estrategia de selección del antidepresivo.

11.1.1 En el momento de prescribir los antidepresivos el médico debe considerar los efectos adversos de cada uno. Estos son:

- Taquicardia sinusal, hipotensión postural y alteraciones en la conducción cardiaca: ocurren más a menudo con los ATC; especialmente, en adultos mayores, personas con enfermedad cardiaca o en quienes están tomando múltiples medicamentos. Por lo tanto, en los pacientes con dichas características deben prescribirse antidepresivos diferentes de los ATC.

- Hipertensión arterial: se presenta más a menudo con antidepresivos duales; especialmente, dosis altas de venlafaxina. Por tal razón se recomienda monitorizar la presión arterial en quienes estén tomando los mencionados medicamentos.
- Disfunción sexual: se presenta a menudo en quienes toman ISRS y antidepresivos duales. El antidepresivo que tiene mayor riesgo de provocar disfunción sexual es la paroxetina, y el de menores efectos sexuales es el bupropion.
- Aumento significativo de peso: se presenta más a menudo con la mirtazapina que con otros antidepresivos.
- Crisis epilépticas: hay un leve incremento en el riesgo con los ATC, pero también pueden presentarse con sobredosis de bupropion.
- Somnolencia: ocurre más a menudo con trazodona, mirtazapina, agomelatina y ATC.
- Náuseas y vómito: se presentan más a menudo con los ISRS y los antidepresivos duales; especialmente, con la venlafaxina.
- Diarrea: se presenta más a menudo con los ISRS; especialmente, con la sertralina.
- Sangrado gastrointestinal: se presenta más a menudo con los ISRS; especialmente, en ancianos o al combinarlos con otros fármacos que puedan producir alteraciones gástricas, como los antiinflamatorios no esteroideos. Si se los prescribe a personas con alto riesgo de sangrado se recomienda el uso de medicamentos protectores de la mucosa gástrica.
- Sequedad bucal y ocular: se presentan más a menudo con los ATC.
- Retención urinaria: se presenta más a menudo con los ATC.
- Insomnio y ansiedad: ocurren más a menudo con los ISRS.
- Toxicidad en sobredosis: puede ocurrir con todos, pero es mucho más alta con ATC y antidepresivos duales. Por eso se recomienda para personas con alto riesgo de suicidio otro tipo de antidepresivos como primera línea, y tomar precauciones si es necesario prescribirles ATC o antidepresivos duales.

Recomendación fuerte a favor de la consideración de los efectos adversos previo a la prescripción del antidepresivo.

11.2 La primera línea de tratamiento farmacológico para los adultos con diagnóstico de depresión puede ser con: Fluoxetina o Sertralina (ISRS), Amitriptilina* (ATC) o Mirtazapina (NaSSA), siempre y cuando sean consideradas las características del cuadro clínico del paciente y sus preferencias.

*Salvo la excepción a la recomendación descrita en 11.2.1.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

11.2.1 Para adultos mayores (ancianos) o pacientes con contraindicaciones para el uso de ATC la primera línea de tratamiento son fluoxetina, sertralina o mirtazapina, siempre y cuando sean consideradas las características del cuadro clínico del paciente y sus preferencias.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

11.2.2 En caso de necesitar un cambio de antidepresivo utilice como segunda línea de tratamiento las alternativas de la primera línea que no prescribió entre Fluoxetina o Sertralina (ISRS), Amitriptilina* (ATC) o Mirtazapina (NaSSA).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

11.2.3 La tercera línea de tratamiento incluye: imipramina, clomipramina, paroxetina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina, trazodone y bupropion

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

11.2.4 La cuarta línea de tratamiento son los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Recomendación débil a favor de la intervención con IMAOs.

11.3 Cuando se prescriban antidepresivos duales o tricíclicos se debe incrementar gradualmente la dosis, para evitar efectos colaterales intolerables.

Recomendación fuerte a favor de la titulación.

11.4 No se recomienda el uso de *Hypericum*, o hierba de San Juan, por la variación en las presentaciones disponibles en el mercado. Sin embargo, los médicos deben advertir a los pacientes sobre el riesgo de interacciones medicamentosas si llegaran a utilizar este medicamento.

Recomendación débil en contra de la intervención con Hypericum.

11.5 No se recomienda el uso de reboxetina, porque tiene pocos beneficios para el tratamiento del episodio depresivo en comparación con el riesgo de efectos adversos.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

11.6 No se recomienda el uso de agomelatina, debido a que en el momento no hay suficiente evidencia acerca de su efectividad.

Recomendación débil en contra de la intervención con agomelatina.

11.7 Si se presentan efectos colaterales al inicio del tratamiento se recomienda:

11.7.1 Si son leves y tolerables para el paciente registrarlos y no hacer cambios en el tratamiento.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

11.7.2 Si se trata de insomnio y ansiedad se puede prescribir una benzodiazepina por menos de dos semanas.

Recomendación débil a favor de la intervención

11.7.3 Cambiar el antidepresivo por otro si los efectos no son tolerados por el paciente.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

11.8 Al iniciar un antidepresivo el clínico debe hacer un seguimiento cuidadoso del riesgo de suicidio del paciente.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas en el tratamiento farmacológico de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

Para el tratamiento psicofarmacológico de la depresión existe una amplia gama de antidepresivos, que en líneas generales se ha descrito que tienen efectividad similar (1); la elección de uno u otro está influenciada por diferentes factores, como la presencia de comorbilidades, el antecedente de episodios depresivos previos, el tratamiento concomitante con otros medicamentos, algunas peculiaridades del cuadro depresivo —como la presencia de ansiedad, melancolía y elementos atípicos (2)—, el antecedente de una respuesta adecuada a un determinado medicamento (3) y las características particulares del antidepresivo, como su seguridad, que se evalúa al observar el balance entre los beneficios y los posibles riesgos o efectos adversos, las características de fabricación y los resultados de las pruebas en animales y ensayos clínicos.

En el caso de los antidepresivos, la seguridad está relacionada con posibles desenlaces, como el suicidio, situación que ha sido motivo de múltiples estudios, especialmente con inhibidores selectivos de serotonina, que evalúan la posibilidad de que estos medicamentos induzcan ideación y conductas suicidas en pacientes con depresión que los reciben por primera vez (4,5), y con la presencia de comorbilidades médicas. Así, existen restricciones específicas para el uso de algunos grupos de antidepresivos en pacientes con enfermedad coronaria, renal o pulmonar (5). Otros aspectos importantes relacionados con la seguridad de los antidepresivos son la edad del paciente (5) y el perfil de efectos secundarios (6). A pesar de que existe poca literatura sobre la seguridad de los antidepresivos en relación con la severidad del cuadro clínico, se ha estudiado qué familia de antidepresivos, según su mecanismo de acción, tiene un efecto más rápido y estaría indicada en casos más severos (6). En la tabla 23 se presentan las diferentes familias de antidepresivos y su mecanismo de acción.

Tabla 23. Grupos farmacológicos de los antidepresivos

| Grupo farmacológico | Medicamentos | Mecanismo de acción |
|--|------------------------------|--|
| Agonista de los receptores de melatonina y antagonista de los receptores de serotonina | Agomelatina | Agonista de los receptores de la melatonina MT1 y MT2 y antagonista de los receptores de la serotonina 5-HT _{2C} 5-HT _{2C} |
| Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) | Tranilcipromina Fenelzina | Inhibidores de la monoaminooxidasa en la neurona presináptica potencian la transmisión monoaminérgica |
| Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (ISRN) | Reboxetina | Bloqueo de la bomba de recaptación de norepinefrina |
| Inhibidores de la recaptación y agonistas de serotonina | Trazodone | Bloqueo del receptor 5HT ₂ postsináptico |
| Inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa | Moclobemida | Inhibe de manera reversible la acción degradadora de la enzima monoaminooxidasa |
| Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y norepinefrina (IRDN) | Bupropion | Bloqueo de la bomba de recaptación de serotonina y noradrenalina |

| Grupo farmacológico | Medicamentos | Mecanismo de acción |
|---|---|---|
| Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) | Fluoxetina Paroxetina Escitalopram Citalopram Fluvoxamina Sertralina | Bloqueo de la bomba de recaptación de serotonina con aumento de la biodisponibilidad de serotonina en la terminación somatodendrítica |
| Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duales- IRSN) | Venlafaxina Duloxetina Desvenlafaxina | Inhibidores potentes de la recaptación de serotonina y norepinefrina e inhibidores moderados de la recaptación de dopamina |
| Noradrenérgico y serotoninérgico (NaSSA) | Mirtazapina | Bloqueo del receptor α -2 en la neurona noradrenérgica, bloqueo del heteroreceptor α -2 en la neurona serotoninérgica |
| Tricíclicos (ATC) | Amitriptilina Clomipramina Imipramina | Antihistamínico H1 Anticolinérgico M1 Serotoninérgico Noradrenérgico |

Entre las terapias alternativas existe un fármaco que ha ganado popularidad en los últimos años: la hierba de San Juan. Se ha usado en países como Alemania para el manejo de la depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño; es un extracto de la planta *hypericum perforatum*, miembro de la familia *Hypericaceae*. Aunque su mecanismo de acción todavía no es claro, se plantea que al menos siete de sus componentes contribuyen a sus efectos farmacológicos (7), y algunas revisiones sistemáticas han llegado a la conclusión de que los extractos de *hypericum* son más eficaces que el placebo en el tratamiento de trastornos depresivos leves a moderados, y que sus efectos son similares a los obtenidos con antidepresivos comunes (8,9). El fácil acceso a esta sustancia, su bajo costo y la creencia de que no tiene efectos secundarios ha popularizado su uso; sin embargo, hay una importante variabilidad entre las distintas presentaciones, no hay claridad sobre la dosis apropiada ni su potencial interacción con otros medicamentos, y los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas (10).

Para los clínicos es fundamental tener unos lineamientos basados en información actualizada y de calidad sobre la efectividad y seguridad de los diferentes grupos de antidepresivos, con el propósito de ofrecer el mejor tratamiento disponible a los pacientes con diagnóstico de depresión, teniendo en cuenta las particularidades de cada sujeto.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

5.1.1 Efectividad

5.1.1.1 Remisión de síntomas

Definen *remisión* como disminución hasta un rango de “normalidad” del puntaje en la escala de depresión.

- Remisión en comparación con placebo: los antidepresivos son más eficaces que el placebo para la obtención de remisión. Al analizar por grupo, hay evidencia moderada de que los ATC, el escitalopram, la duloxetina y la reboxetina son más eficaces que el placebo para obtener remisión, y hay insuficiente evidencia de eficacia de los ISRS, la moclobemida y el hypericum en comparación con placebo para obtener remisión por la heterogeneidad entre los estudios, pero la tendencia es hacia un tamaño de efecto pequeño. En la tabla 24 se presenta un resumen de los resultados.

Tabla 24. Eficacia en comparación con placebo para remisión de episodio depresivo mayor

| Comparación | Número de estudios | Número de pacientes | RR (IC 95%) | Calidad de evidencia |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| ISRS frente a placebo | 3 | 468 | 0,80 (0,61; 1,06) | Insuficiente |
| ATC frente a placebo | 9 | 954 | 0,74 (0,65; 0,84) | Moderada |
| Escitalopram frente a placebo | 9 | 2.871 | 0,88 (0,82; 0,94) | Moderada |
| Duloxetina frente a placebo | 11 | 2.789 | 0,83 (0,79; 0,87) | Moderada |
| Moclobemida frente a placebo | 2 | 111 | 0,88 (0,73; 1,05) | Insuficiente |
| Reboxetina frente a placebo | 11 | 2.789 | 0,71 (0,59; 0,87) | Moderada |
| Hypericum frente a placebo | 3 | 804 | 0,80 (0,53; 1,22) | Muy baja |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (11).

- Remisión en comparaciones entre antidepresivos: no hay diferencias en la eficacia para obtener remisión entre los distintos grupos de antidepresivos. Hay algunas diferencias estadísticamente significativas, como la del escitalopram y la mirtazapina, en comparación con

los otros antidepresivos, pero no son clínicamente importantes. En la tabla 25 se presentan los resultados de eficacia comparando los diferentes antidepresivos.

Tabla 25. Eficacia para remisión de episodio depresivo mayor al comparar entre antidepresivos

| Comparación | Número de estudios | Número de pacientes | RR (IC 95%) | Calidad de evidencia |
|-----------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| ATC frente a otros | 3 | 534 | 0,98 (0,84; 1,15) | Moderada |
| Escitalopram frente a otros | 17 | 5206 | 0,93 (0,88; 0,98) | Alta |
| Duloxetina frente a otros | 12 | 3208 | 1,02 (0,94; 1,11) | Baja |
| Moclobemida frente a otros | 5 | 402 | 1,00 (0,86; 1,18) | Moderada |
| Fenelzina frente a otros | 3 | 385 | 0,97 (0,55; 1,70) | Muy baja |
| Mirtazapina frente a otros | 4 | 819 | 0,91 (0,83; 0,99) | Moderada |
| Reboxetina frente a otros | 4 | 895 | 0,96 (0,84; 1,09) | Moderada |
| Venlafaxina frente a otros | 20 | 3.849 | 0,96 (0,91; 1,01) | Moderada |
| Hypericum | 1 | 224 | 1,01 (0,97; 1,17) | Moderada |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (11).

5.1.1.2 Respuesta al tratamiento

En la guía definieron *respuesta* como la disminución en un 50% del puntaje en una escala de síntomas depresivos.

- Respuesta al tratamiento en comparación con el placebo: los ISRS, los ATC, el escitalopram, la duloxetina, la moclobemida, la reboxetina y el hypericum son más eficaces que el placebo para que haya respuesta clínica en depresiones moderadas y graves. Sin embargo, hay alta probabilidad de sesgo de publicación, lo cual hace bajar la calidad de la evidencia (tabla 26).

Tabla 26. Eficacia en comparación con placebo para respuesta al tratamiento de episodio depresivo mayor

| Comparación | Número de estudios | Número de pacientes | RR (IC 95%) | Calidad de evidencia |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| ISRS frente a placebo | 17 | 3.143 | 0,73 (0,69; 0,78) | Moderada |
| ATC frente a placebo | 35 | 4.863 | 0,69 (0,64; 0,74) | Alta |
| Escitalopram frente a placebo | 11 | 3.495 | 0,81 (0,75; 0,88) | Moderada |
| Duloxetina frente a placebo | 6 | 1.842 | 0,80 (0,73; 0,88) | Baja |
| Moclobemida frente a placebo | 3 | 606 | 0,70 (0,50; 0,99) | Moderada |
| Reboxetina frente a placebo | 2 | 325 | 0,61 (0,51; 0,73) | Moderada |
| Hypericum frente a placebo | 6 | 995 | 0,79 (0,71; 0,88) | Moderada |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (11).

- Respuesta al tratamiento al comparar entre antidepresivos: no hay diferencias en la eficacia para obtener respuesta al tratamiento entre los distintos antidepresivos, aunque hay diferencias estadísticamente significativas a favor del escitalopram que no son clínicamente importantes (tabla 27). Hay alguna evidencia de que la fenelzina es superior a los ATC para obtener respuesta, pero esto puede ser explicado por la alta proporción de pacientes con formas atípicas incluidos en los estudios. No hay suficiente evidencia que compare ISRS con fenelzina.

Respecto a la dosis, en la tasa de respuesta no hay diferencias clínicamente importantes entre dosis de 40 mg frente a 80 mg de duloxetina, en respuesta (RR = 1,05 [IC 95%: 0,89; 1,24]), ni entre dosis de 30 mg frente a 60 mg de duloxetina (RR = 0,96 [IC 95%: 0,84; 1,08]). Por otra parte, no hay suficiente evidencia para determinar si hay diferencias clínicamente importantes entre bajas dosis de antidepresivos tricíclicos para lograr respuesta y disminuir los síntomas depresivos.

Tabla 27. Eficacia para obtener respuesta clínica al comparar entre antidepresivos

| Comparación | Número de estudios | Número de pacientes | RR (IC 95%) | Calidad de evidencia |
|-----------------------------|--------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| ATC frente a otros | 15 | 2,364 | 0,91 (0,83; 1,01) | Moderada |
| Escitalopram frente a otros | 19 | 5,832 | 0,90 (0,85; 0,96) | Alta |
| Duloxetina frente a otros | 12 | 3,208 | 1,05 (0,95; 1,17) | Baja |
| Moclobemida frente a otros | 13 | 2,070 | 1,02 (0,93; 1,13) | Moderada |
| Fenelzina frente a ATC | 2 | 325 | 0,66 (0,52; 0,83) | Baja |
| Mirtazapina frente a otros | 14 | 2,440 | 0,92 (0,84; 1,01) | Moderada |
| Reboxetina frente a otros | 5 | 1,068 | 0,87 (0,76; 1,01) | Moderada |
| Venlafaxina frente a otros | 23 | 4,198 | 0,92 (0,83; 1,02) | Moderada |
| Hypericum frente a otros | 10 | 1,612 | 1,03 (0,87; 1,22) | Moderada |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (11).

5.1.2 Seguridad

5.1.2.1 Reporte de efectos adversos en comparación con placebo

Con todos los antidepresivos hay una mayor frecuencia de efectos adversos que con el placebo, excepto la moclobemida y el hypericum (tabla 28). Los ATC están asociados con una frecuencia de reporte de efectos adversos que es cuatro veces la del placebo.

Tabla 28. Reporte de efectos adversos de antidepresivos en comparación con placebo

| Comparación | RR (IC 95%) | Calidad de evidencia |
|-------------------------------|-------------------|----------------------|
| ISRS frente a placebo | 1,19 (1,13; 1,25) | Alta |
| ATC frente a placebo | 4,02 (3,46; 4,67) | Alta |
| Escitalopram frente a placebo | 1,80 (1,18; 2,73) | Moderada |
| Duloxetina frente a placebo | 1,18 (1,12; 1,24) | Moderada |
| Moclobemida frente a placebo | 1,12 (0,94; 1,32) | Insuficiente |
| Hypericum frente a placebo | 0,89 (0,72; 1,00) | NR |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (11).

NR: No reportada

5.1.2.2 Reporte de efectos adversos al comparar entre antidepresivos

El reporte de efectos adversos es menor estadísticamente en ISRS que con los otros antidepresivos, pero la diferencia es pequeña. También, hay una pequeña diferencia a favor de la moclobemida y los ISRS en comparación con los ATC (tabla 29). En el reporte de efectos adversos por ancianos no hay diferencias entre ISRS y otros antidepresivos (RR = 0,95; [IC 95%: 0,85; 1,05]), mirtazapina y paroxetina (RR = 0,97 [IC 95%: 0,86; 1,09]).

Tabla 29. Reporte de efectos adversos al comparar entre antidepresivos

| Comparación | RR (IC 95%) | Calidad de evidencia |
|---|-------------------|----------------------|
| ISRS frente a otros antidepresivos | 0,94 (0,91; 0,97) | Alta |
| ISRS frente a ATC | 0,86 (0,81; 0,90) | Alta |
| Moclobemida frente a otros antidepresivos | 0,90 (0,79; 1,03) | NR |
| Moclobemida frente a ATC | 0,83 (0,76; 0,91) | NR |
| Fenelzina frente a otros | 0,97 (0,87; 1,09) | NR |
| Mirtazapina frente a otros | 0,99 (0,93; 1,05) | NR |
| Reboxetina frente a otros | 0,98 (0,90; 1,06) | NR |
| Venlafaxina frente a otros | 1,01 (0,97; 1,05) | NR |
| Hypericum frente a otros | 0,65 (0,57; 0,75) | Alta |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (11).

NR: No reportada.

5.1.2.3 Efectos adversos específicos de los antidepresivos

La mayoría de los efectos colaterales de los antidepresivos están relacionados con la dosis. Los efectos más comunes de los ISRS son cefalea, síntomas gastrointestinales y disfunciones sexuales; además, con ellos hay reportes de hiponatremia y sangrado gastrointestinal. Los ATC tienen una alta frecuencia de efectos anticolinérgicos (sequedad bucal y ocular, retención urinaria y estreñimiento), y presentan un riesgo mayor de hipotensión, taquicardia y prolongación del intervalo QT que los otros antidepresivos. Los antidepresivos duales se asocian con náuseas, efectos anticolinérgicos y disfunción sexual. La fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina tienen un potencial mayor que los ISRS de interacciones medicamentosas.

- **Cardiotoxicidad de los antidepresivos:** la depresión es por sí misma un factor de riesgo para infarto del miocardio y mortalidad cardiovascular, independientemente de otros factores con riesgos relativos ajustados entre 1,5 y 2. Por eso, se deben usar antidepresivos que no aumenten más el riesgo cardiovascular.

Los ATC tienen por efectos colaterales taquicardia sinusal, hipotensión postural e hipertensión episódica. Son frecuentes: el alargamiento de los intervalos QT, PR y QRS por alteraciones en la conducción atrioventricular y la repolarización. En pacientes con enfermedad cardíaca esos efectos pueden incrementar la morbilidad y mortalidad. La sobredosis de antidepresivos tricíclicos o los niveles plasmáticos elevados que resultan de interacciones con otras drogas, enfermedad hepática y edad pueden llevar a hipotensión grave y arritmias auriculares y ventriculares. Los tricíclicos de amina terciaria (amitriptilina, imipramina y clomipramina) tienen más efectos cardiovasculares que los tricíclicos de amina secundaria, como la nortriptilina.

Los ISRS no tienen efectos clínicamente significativos sobre la conducción cardíaca ni la presión arterial. Sin embargo, hay reportes de caso de bradicardia, hipotensión y bloqueo de rama izquierda con citalopram; y bradicardia sinusal con fluvoxamina.

La fenelzina causa hipotensión postural en las primeras semanas del tratamiento y está asociado con bradicardia. Hay reportes de hipotensión postural y arritmias con trazodona. Hay evidencia de que con la venlafaxina en dosis mayores de 200 mg ocurre hipertensión en ciertos pacientes, por lo cual se recomienda el monitoreo de la presión arterial en pacientes con estas dosis. Además, en sobredosis tiene toxicidad, que puede ser más fatal que la de los ISRS.

- **Antidepresivos y suicidio:** hay evidencia de que hay un pequeño incremento en la presentación de ideas de suicidio en las primeras etapas del tratamiento antidepresivo. No hay diferencias entre ISRS y otros antidepresivos en este incremento de ideas de suicidio, y se ha observado

que este aumento es mayor en personas por debajo de los 25 años. Sin embargo, hay datos que muestran que el riesgo de comportamiento suicida es más alto en el mes anterior al inicio de los antidepresivos. Es probable que las ideas de suicidio se incrementen porque el efecto del antidepresivo sobre la energía y la motivación ocurre antes de que mejoren las ideas de culpa y desesperanza. Además, algunos pacientes pueden desarrollar acatisia o incremento de la ansiedad por los antidepresivos, y eso puede llevar a aumento de la propensión a ideas y conductas de suicidio. Por esa razón, es importante un monitoreo cuidadoso cuando se inicia un antidepresivo, independientemente de la gravedad aparente de la depresión.

Los antidepresivos estuvieron involucrados en el 18% de las muertes por envenenamiento entre 1993 y 2002. Los ATC explicaron el 89% de esas muertes, los ISRS el 6% y la venlafaxina el 3%.

- Síntomas de discontinuación: hay una mayor probabilidad de síntomas de discontinuación en quienes toman paroxetina en comparación con los que toman fluoxetina y citalopram; y en quienes toman venlafaxina, que en quienes toman escitalopram o sertralina.

Los síntomas de discontinuación aparecen usualmente dentro de los cinco días siguientes a la suspensión del tratamiento o disminución de dosis. Usualmente son leves y autolimitados, con ISRS describen sensación de electricidad y somnolencia, y con antidepresivos tricíclicos, sudoración y cefalea.

El riesgo es mayor en quienes toman drogas de vida media corta como venlafaxina y paroxetina, y que las han tomado por más de ocho semanas. Además, en quienes tuvieron ansiedad al inicio el tratamiento, que están recibiendo medicamentos de acción central como antihipertensivos, antihistamínicos y antipsicóticos, niños y adolescentes, o los que han tenido antes síntomas de discontinuación.

Para evitar síntomas de discontinuación los antidepresivos deben ser suspendidos en un periodo de cuatro semanas, excepto la fluoxetina. Algunos pacientes experimentan síntomas de discontinuación a pesar de la suspensión lenta, por lo cual se puede discutir con ellos la opción de suspenderlos abruptamente, teniendo en cuenta que podrían preferir un corto periodo de síntomas intensos que uno prolongado de síntomas leves.

5.1.2.4 Abandono del tratamiento en comparación con placebo

Las tasas de abandono por cualquier razón tienden a ser similares entre los ISRS, ATC, moclobemida, duloxetina, reboxetina, hypericum y placebo (tabla 30).

Tabla 30. Abandono del tratamiento, comparación con placebo

| Comparación | RR (IC95%) | Calidad de evidencia |
|------------------------------|-------------------|----------------------|
| ISRS frente a placebo | 0,94 (0,88; 0,99) | Moderada |
| ATC frente a placebo | 0,99 (0,92; 1,06) | Moderada |
| Moclobemida frente a placebo | 0,95 (0,74; 1,22) | Insuficiente |
| Duloxetina frente a placebo | 1,02 (0,91; 1,15) | Moderada |
| Reboxetina frente a placebo | - | Insuficiente |
| Hypericum frente a placebo | 0,96 (0,74; 1,25) | Moderada |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (11).

5.1.2.5 Abandono del tratamiento al comparar entre antidepresivos

Las tasas de abandono por cualquier razón son más bajas en los ISRS y la mirtazapina que con los otros antidepresivos. Sin embargo, la diferencia no es clínicamente significativa (tabla 31).

Tabla 31. Abandono del tratamiento por efectos adversos al comparar entre antidepresivos

| Comparación | RR (IC 95%) | Calidad de evidencia |
|------------------------------|--------------------|----------------------|
| Amitriptilina frente a otros | 0,92 (0,84; 1,003) | Moderada |
| Otros frente a ATC | 0,88 (0,83; 0,94) | Moderada |
| ISRS frente a otros | 0,91 (0,87; 0,96) | Alta |
| ISRS frente a ATC | 0,88 (0,82; 0,93) | Alta |
| Escitalopram frente a otros | 0,85 (0,74; 0,98) | Moderada |
| Escitalopram frente a ISRS | 0,86 (0,71; 1,03) | Moderada |
| Moclobemida frente a otros | 0,97 (0,85; 1,11) | Moderada |
| Fenzina frente a otros | - | Insuficiente |
| Duloxetina frente a otros | 1,27 (1,01; 1,45) | Baja |
| Mirtazapina frente a otros | 0,88 (0,78; 1,00) | Moderada |
| Reboxetina frente a otros | - | Insuficiente |
| Venlafaxina frente a otros | 0,98 (0,88; 1,08) | Moderada |
| Hypericum frente a otros | 0,69 (0,47; 1,00) | Moderada |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (11).

5.1.2.6 Abandono del tratamiento por efectos adversos en comparación con placebo

Todos los antidepresivos están asociados con mayor tasa de abandono debido a efectos colaterales en comparación con el placebo, con excepción de la moclobemida y el hypericum. El grupo que tiene un mayor riesgo de abandono es el de ATC (tabla 32).

Tabla 32. Abandono del tratamiento por efectos adversos en comparación con placebo

| Comparación | RR (IC 95%) | Calidad de evidencia |
|-------------------------------|-------------------|----------------------|
| ISRS frente a placebo | 2,45 (2,08; 2,89) | Alta |
| ATC frente a placebo | 4,02 (3,46; 4,67) | Alta |
| Escitalopram frente a placebo | 1,80 (1,18; 2,73) | Moderada |
| Duloxetina frente a placebo | 2,22 (1,66; 2,95) | Moderada |
| Moclobemida frente a placebo | 1,11 (0,60; 2,04) | Insuficiente |
| Hypericum frente a placebo | 0,88 (0,32; 2,41) | Insuficiente |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (11).

5.1.2.7 Abandono del tratamiento por efectos adversos al comparar entre antidepresivos

Los ISRS y el hypericum tienen menor probabilidad de abandono del tratamiento por efectos adversos que otros antidepresivos. Además, en comparación con los ATC, los ISRS, la mirtazapina, y la moclobemida se asocian con una menor tasa de abandono. La duloxetina y la venlafaxina tienen mayores tasas de abandono por efectos adversos que los otros antidepresivos (tabla 33).

Hay evidencia que sugiere que los ancianos que toman mirtazapina tienen menor probabilidad de abandonar el tratamiento tempranamente debido a efectos colaterales que los que toman paroxetina (RR = 0,57 [IC 95%: 0,79; 1,02]). Respecto a la dosis, hay alguna evidencia de que las bajas dosis de ATC se asocian con menor probabilidad de abandonar el tratamiento debido a efectos adversos que las dosis altas (RR = 0,35 [IC 95%: 0,1; 0,78]). Los que tomaban 30 mg de duloxetina tenían menor probabilidad de dejar el tratamiento por efectos colaterales (RR = 0,47 [IC 95%: 0,24; 0,91]) que los que tomaban 60 mg de duloxetina. No había diferencia entre los que tomaban 30 mg y 60 mg de duloxetina en la probabilidad de dejar el tratamiento por cualquier razón (RR = 0,82 [IC 95%: 0,62; 1,07]), aunque la calidad de la evidencia fue muy baja.

Tabla 33. Abandono del tratamiento por efectos adversos al comparar entre antidepresivos

| Comparación | RR (IC 95%) | Calidad de evidencia |
|------------------------------|-------------------|----------------------|
| ISRS frente a otros | 0,78 (0,71; 0,85) | Alta |
| ISRS frente a ATC | 0,69 (0,62; 0,77) | Alta |
| Otros frente a ATC | 0,71 (0,65; 0,78) | Alta |
| Amitriptilina frente a otros | 0,71 (0,61; 0,83) | Alta |
| Escitalopram frente a otros | 0,64 (0,53; 0,78) | Alta |
| Escitalopram frente a ISRS | 0,75 (0,58; 0,96) | Alta |
| Moclobemida frente a otros | 0,57 (0,44; 0,75) | Alta |
| Moclobemida frente a ISRS | 0,96 (0,59; 1,57) | Insuficiente |
| Moclobemida frente a ATC | 0,46 (0,34; 0,64) | Alta |
| Fenelzina frente a otros | - | Insuficiente |
| Duloxetina frente a otros | 1,54 (1,20; 1,99) | Moderada |
| Mirtazapina frente a otros | 0,69 (0,55; 0,87) | Alta |
| Reboxetina frente a otros | - | Insuficiente |
| Venlafaxina frente a otros | 1,21 (1,04; 1,41) | Baja |
| Hypericum frente a otros | 0,39 (0,26; 0,60) | Alta |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (11).

En el anexo 14 se presentan las tablas con los resultados detallados adaptados de la guía NICE 90.

5.2 Evidencia de la guía CANMAT

Información complementaria.

5.2.1 Efectos adversos

El síndrome serotoninérgico o el síndrome parecido al neuroléptico maligno han ocurrido raramente cuando se han prescrito ISRS junto con inhibidores de la monoaminooxidasa u otros agentes serotoninérgicos.

Los ISRS están asociados con aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal superior, especialmente en combinación con antiinflamatorios no esteroideos, y con osteoporosis y fracturas en los ancianos. La hiponatremia y la agranulocitosis se ha reportado en un pequeño porcentaje de pacientes que toman ISRS.

El riesgo de convulsiones con ISRS es similar al de la población general (entre 0 y 0,4%), y con ATC es más alto (0,4% a 1,2%). La tasa de convulsiones asociadas con el bupropion son dosis-dependientes,

pero no exceden el de otros antidepresivos de segunda generación si son prescritos dentro del rango recomendado. En sobredosis, la venlafaxina tiene mayor cardiotoxicidad que los ISRS.

5.2.2 Tolerabilidad

La fluvoxamina tiene la peor tolerabilidad en comparación con otros ISRS, mientras el escitalopram y la sertralina tienen la mejor aceptabilidad, con base en las tasas de abandono. Dentro de los ISRS, la fluoxetina tiene la tasa más alta de efectos colaterales gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómito y diarrea; la fluvoxamina, la tasa más alta de náuseas; la paroxetina produce mayor sudoración y sedación; y la sertralina tiene las tasas más altas de diarrea. La duloxetina y la venlafaxina tienen tasas más altas de náuseas y vómito que los ISRS. La mirtazapina y la paroxetina tienen tasas más altas de aumento de peso. La mirtazapina y la trazodona tienen las tasas más altas de sedación. La incidencia de náuseas es menor en las formulaciones de liberación extendida de paroxetina y venlafaxina.

Los efectos colaterales del sistema nervioso central incluyen cefalea, insomnio, sedación, nerviosismo y temblor, y ocurren comúnmente con los antidepresivos. Los antidepresivos que producen somnolencia son agomelatina, mirtazapina y trazodona.

Los efectos adversos metabólicos incluyen estimulación del apetito, ganancia de peso, alteraciones en la homeostasis de lípidos y glucosa, y ocurren con más frecuencia con mirtazapina y paroxetina. Otros eventos adversos son alteraciones en la frecuencia cardiaca y la presión arterial (generalmente con agentes que bloquean la recaptación de noradrenalina), y elevación de las enzimas hepáticas, pero esos efectos usualmente no son clínicamente relevantes.

Aunque las interacciones medicamentosas con consecuencias fatales son muy raras, puede haber incremento en los efectos colaterales y pérdida de eficacia de los medicamentos.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

6.1 Efectividad

6.1.1 Remisión de síntomas

6.1.1.1 Remisión en comparación con placebo

- Reboxetina: en un metaanálisis de estudios publicados y no publicados sobre eficacia y seguridad de reboxetina no se encontraron diferencias significativas entre la reboxetina y el placebo en la remisión del episodio depresivo (número de estudios: 7; número de pacientes: 2.122; porcentaje de remisión en reboxetina (42,7%) y porcentaje de remisión en placebo (39,03%); OR = 1,17 (IC 95%: 0,91; 1,51) (12).
- Agomelatina: en los ensayos clínicos que compararon agomelatina con placebo no se encontraron diferencias significativas estadísticamente para la ocurrencia de remisión a las seis a ocho semanas (tabla 34).

Tabla 34. Comparación de agomelatina con placebo para remisión de síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor

| Estudio | Tiempo de seguimiento | Número de pacientes por grupo | Porcentaje de remisión | RR (IC 95%) |
|--------------------|-----------------------|--|--|--|
| Kennedy, 2006 (13) | 6 semanas | 106 ago. 105 pbo. | 20,8% ago. 13,3% pbo. | 0,91 (0,81; 1,03) |
| Zajecka, 2010 (14) | 8 semanas | 170 ago. 25 168 ago. 50 173 pbo. | 16,7% ago. 25 22,4% ago. 50 16,8% pbo. | Ago. 25 frente a pbo.: 1 (0,91; 1,10) Ago. 50 frente a pbo.: 0,92 (0,83, 1,03) |
| Stahl, 2010 (15) | 8 semanas | 158 ago. 25 161 ago. 50 163 pbo. | 22,3% ago. 25 17,4% ago. 50 14,7% pbo. | Ago. 25 frente a pbo.: 0,91 (0,82; 1,01), ago. 50 frente a pbo.: 0,97 (0,88; 1,06) |

Abreviaturas: ago.: agomelatina; ago. 25: agomelatina 25 mg; ago. 50: agomelatina 50 mg; pbo.: placebo. RR: riesgo relativo calculado.

- Desvenlafaxina: en el reporte de Liebowitz y colaboradores (16) del metaanálisis de nueve estudios, el OR para remisión de la desvenlafaxina frente a placebo fue de 1,55, y el IC 95%: 1,10; 2,18).

- Hypericum o hierba de San Juan: en un metaanálisis realizado por Linde y colaboradores (10) que evaluó la eficacia de los extractos de hypericum (240 a 1.800 mg) encontraron que con este había una mayor tasa de remisión que con el placebo (hypericum: 193/696 frente a placebo: 61/540; RR = 2,77 [IC 95%: 1,80; 4,26]), con una heterogeneidad baja ($I^2 = 29\%$).
- Otros antidepresivos: no se encontró evidencia nueva de otros antidepresivos en comparación con placebo para remisión de síntomas.

6.1.1.2 Remisión al comparar entre antidepresivos

En un metaanálisis realizado por Cipriani y colaboradores (17) se comparó la sertralina con otros antidepresivos. La remisión fue definida como siete puntos o menos en la escala de Hamilton de depresión. No encontraron diferencias en la tasa remisión entre antidepresivos, tanto a las 6 a 12 semanas, como a las 16 a 24 semanas (tablas 35 y 36). La calidad de los estudios incluidos fue calificada como baja, y muchos de estos fueron financiados por el fabricante de la sertralina.

Tabla 35. Eficacia comparativa entre antidepresivos para falla a la remisión a las 6 a 12 semanas

| Antidepresivo | Número de estudios | Número de pacientes | Tasa de <i>no</i> remisión (no remitidos/total) | OR (IC 95%) |
|--|--------------------|---------------------|---|-------------------|
| Sertralina frente a amitriptilina ^a | 4 | 989 | 397/535 frente a 315/454 | 1,24 (0,90; 1,73) |
| Sertralina frente a clomipramina ^a | 2 | 272 | 90/133 frente a 97/139 | 0,91 (0,54; 1,52) |
| Sertralina frente a imipramina | 5 | 641 | 221/348 frente a 194/293 | 0,80 (0,57; 1,12) |
| Sertralina frente a escitalopram ^a | 1 | 125 | 57/108 frente a 51/107 | 0,81 (0,48; 1,39) |
| Sertralina frente a fluoxetina ^a | 6 | 830 | 166/427 frente a 274/403 | 0,78 (0,57; 1,06) |
| Sertralina frente a fluvoxamina ^a | 1 | 88 | 23/48 frente a 12/40 | 2,15 (0,89; 5,19) |
| Sertralina frente a paroxetina ^a | 3 | 618 | 173/315 frente a 169/303 | 0,97 (0,68; 1,39) |
| Sertralina frente a bupropion ^a | 2 | 479 | 174/237 frente a 173/242 | 1,10 (0,74; 1,64) |
| Sertralina frente a hypericum ^a | 4 | 585 | 207/289 frente a 218/296 | 0,90 (0,61; 1,35) |
| Sertralina frente a mirtazapina ^a | 2 | 596 | 186/294 frente a 181/302 | 1,15(0,82; 1,60) |
| Sertralina frente a moclobemida ^a | 1 | 259 | 86/133 frente a 91/126 | 0,71 (0,42; 1,20) |
| Sertralina frente a reboxetina ^a | 1 | 49 | 16/24 frente a 11/25 | 2,55(0,80; 8,11) |
| Sertralina frente a trazodona ^a | 2 | 340 | 120/172 frente a 107/168 | 1,32 (0,81; 2,13) |
| Sertralina frente a | 3 | 412 | 115/206 frente a 114/206 | 1,00 (0,63; 1,60) |

| Antidepresivo | Número de estudios | Número de pacientes | Tasa de <i>no</i> remisión (no remitidos/total) | OR (IC 95%) |
|--------------------------|--------------------|---------------------|---|-------------|
| venlafaxina ^a | | | | |

^aDatos tomados del metaanálisis de Cipriani (17).

Tabla 36. Eficacia comparativa entre antidepresivos para para falla a la remisión a las 16 a 24 semanas

| Antidepresivo | Número de estudios | Número de pacientes | Tasa de <i>no</i> remisión (respondedor/total) | OR (IC 95%) |
|--|--------------------|---------------------|--|-------------------|
| Sertralina frente a imipramina ^a | 1 | 104 | 40/54 frente a 35/50 | 1,22 (0,52; 2,89) |
| Sertralina frente a fluoxetina ^a | 1 | 238 | 83/118 frente a 94/20 | 0,66 (0,36; 1,18) |
| Sertralina frente a moclobemida ^a | 1 | 62 | 21/33 frente a 19/29 | 0,92 (0,32; 2,62) |

^aDatos tomados del metaanálisis de Cipriani (17).

Otro metaanálisis comparó mirtazapina con otros antidepresivos, y no hallaron diferencias en las tasas de remisión (OR = 1,55 [IC 95%: 0,98; 2,47]) (18), y al comparar la reboxetina con ISRS (fluoxetina, paroxetina y citalopram) en un metaanálisis de estudios publicados y no publicados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los ISRS (tabla 37) (12).

En un metaanálisis en el que incluyeron 17 estudios que comparaban hypericum (hierba de San Juan) frente a otros AD observaron que había una diferencia pequeña, pero estadísticamente significativa a favor de los otros AD sobre la hierba de San Juan ($N = 685$, RR = 1,24 [IC 95%: 1,02; 1,50]) (10).

Tabla 37. Eficacia comparativa entre antidepresivos para remisión a las seis a doce semanas

| Antidepresivo | Número de estudios | Número de pacientes | Tasa de remisión (eventos/total) | OR (IC 95%) |
|--|--------------------|---------------------|----------------------------------|-------------------|
| Mirtazapina frente a ATC ^a | 9 | 1.501 | 204/747 frente a 228/754 | 0,86 (0,69; 1,08) |
| Mirtazapina frente a ISRS ^a | 12 | 2.626 | 556/1.314 frente a 509/1312 | 1,17 (1,17; 1,40) |
| Mirtazapina frente a SNRI ^a | 2 | 415 | 57/208 frente a 41/207 | 1,55 (0,98; 2,47) |
| Mirtazapina frente a reboxetina ^a | 1 | 170 | 7/20 frente a 6/150 | 1,26 (0,33; 4,73) |
| Reboxetina frente a ISRS ^b | 8 | 2.164 | 495/1.071 frente a 564/1.093 | 0,80 (0,67; 0,96) |

^a Datos tomados del metaanálisis de Watanabe (18).

^b Datos tomados del metaanálisis de Eyding (12).

En una revisión de la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) sobre antidepresivos de segunda generación (19) compararon ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina), IRSN (duloxetina, desvenlafaxina, mirtazapina y venlafaxina) y otros antidepresivos (bupropion, nefazodona y trazodona), limitaron la búsqueda a estudios en inglés e incluyeron tanto metaanálisis como ensayos clínicos controlados, con una duración mínima de seis semanas. Cuando no había suficiente evidencia directa de estudios “cabeza a cabeza”, se evaluaron los que comparaban el antidepresivo con placebo, lo cual llamaron evidencia indirecta, con el empleo del método de cadenas de Markov. En esta revisión encontraron que el 53% de los pacientes no alcanzaron remisión a las seis semanas y que no había diferencias significativas entre antidepresivos.

Al revisar estudios que comparaban agomelatina con otros antidepresivos (venlafaxina, fluoxetina, escitalopram y sertralina), no se encontraron diferencias significativas en las tasas de remisión (22-23) (tabla 38).

Tabla 38. Comparación de agomelatina con otros antidepresivos para remisión de trastorno depresivo mayor

| Estudio | Comparación/ Seguimiento | Número de pacientes por grupo | Porcentaje de remisión (%) | RR (IC 95%) |
|------------------------|---|-------------------------------|----------------------------|-------------------|
| Kennedy, 2008 (20) | Agomelatina 50 mg frente a venlafaxina 150 mg 12 semanas | 137 ago. 140 ven. | 73 frente a 66,9 | 0,82 (0,57; 1,18) |
| Hale, 2010 (21) | Agomelatina frente a fluoxetina 8 semanas | 252 ago. 263 fluo. | 32 frente a 28,4 | 0,94 (0,84; 1,06) |
| Quera-Salva, 2011 (22) | Agomelatina frente a escitalopram 6 semanas | 71 ago. 67 esc. | 48 frente a 42 | 0,89 (0,66; 1,21) |
| Kasper, 2010 (23) | Agomelatina frente a sertralina 6 semanas | 154 ago. 159 ser. | 32,7 frente a 28,8 | 0,94 (0,81; 1,09) |

Abreviaturas: ago.: agomelatina; ven.: venlafaxina; fluo.: fluoxetina; esc.: escitalopram; ser.: sertralina; RR: riesgo relativo calculado.

6.2 Calidad de vida

Según lo revisado por el AHRQ en 17 estudios con 3.960 pacientes, que comparaban antidepresivos de segunda generación, no encontraron diferencias en calidad de vida. La fuerza de la evidencia fue considerada como moderada (19).

6.3 Disminución de conductas suicidas

En un metaanálisis de estudios observacionales de antidepresivos de segunda generación con una población combinada de 200.000 pacientes, el uso de ISRS se observó asociado con disminución de conducta suicida entre adultos (OR = 0,57 [IC 95%: 0,47; 0,70]). No había asociación entre antidepresivos individuales y suicidio (24).

6.4. Respuesta al tratamiento

6.4.1 Comparaciones con placebo

En un metaanálisis de estudios publicados y no publicados sobre eficacia y seguridad de reboxetina no se encontraron diferencias significativas entre la reboxetina y el placebo en la respuesta al tratamiento (número de estudios: 7; número de pacientes: 2.122; porcentaje de remisión en reboxetina [50,6%] y porcentaje de remisión en placebo [45,5%]; OR = 1,24 [IC 95%: 0,98; 1,56]) (12).

En un metaanálisis realizado por Linde y colaboradores (10) se evaluó la eficacia y tolerabilidad de los extractos de hypericum (240 a 1.800 mg), y encontraron que en los que tomaban hypericum en comparación con placebo había mayor tasa de respuesta (hypericum: 767/1.456 frente a placebo 436/1.250; OR = 1,51 [IC 95%: 1,22; 1,87]), pero había alta heterogeneidad ($I^2 = 78\%$). En este metaanálisis se hizo una metarregresión, en la que se observó que los hallazgos de los estudios realizados en Alemania tenían mayores tamaños de efecto; los que eran más precisos producían un menor número de resultados positivos que los menos precisos, lo cual puede indicar sesgos de publicación o sesgos dentro de los estudios; y los mayores puntajes en las escalas de depresión en la evaluación inicial estaban asociados con tamaños de efecto más pequeños.

Los estudios que compararon agomelatina con placebo mostraron una mayor tasa de respuesta con la agomelatina, en dosis de 50 mg, entre las seis y ocho semanas (13-15,27) (tabla 39).

Tabla 39. Comparación de agomelatina con placebo para respuesta al tratamiento en pacientes con trastorno depresivo mayor

| Estudio | Número de pacientes por grupo | Porcentaje de respuesta | RR (IC 95%) |
|--------------------|-------------------------------|--|--|
| Kennedy, 2006 (13) | 106 ago. 105 pbo. | 49,1% frente a 34,3% | 0,77 (0,61; 0,98) |
| Zajacka, 2010 (14) | 170 ago. 25 168 ago. 50 | 42,3% ago. 25, frente a 49,7% ago. 50, frente a | Ago. 25 frente a pbo. 0,88 (0,72; 1,07) |

| Estudio | Número de pacientes por grupo | Porcentaje de respuesta | RR (IC 95%) |
|------------------|--|--|--|
| | 173 pbo. | 37,7% pbo. | Ago 50 frente a pbo. 0,81 (0,67; 0,98) |
| Stahl, 2010 (15) | 158 ago. 25 161 ago. 50 163 pbo. | 46,8% ago. 25, frente a 41,6% ago. 50, frente a 33,1% pbo. | Ago 50 frente a pbo. 0,79 (0,66; 0,95) Ago 25 frente a pbo. 0,87 (0,74; 1,03) |

Abreviaturas: ago.: agomelatina; ago. 25: agomelatina 25 mg; ago. 50: agomelatina 50 mg; pbo.: placebo; RR: riesgo relativo calculado.

6.4.2 Respuesta al tratamiento en comparaciones entre antidepresivos

Cipriani y colaboradores (26) publicaron un metaanálisis, con 117 ensayos clínicos, que comparó la eficacia para obtener respuesta a las ocho semanas de 12 antidepresivos de nueva generación: bupropion, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipram, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina y venlafaxina. La respuesta fue definida como la proporción de pacientes que tuvieron una reducción de al menos un 50% del puntaje inicial en las escalas de depresión de Hamilton (HAMD) o de Montgomery-Asberg (MADRS), o los que tuvieron una calificación de mucha mejoría o muchísima mejoría en la escala de *impresión clínica global* (CGI). Hicieron comparaciones directas entre antidepresivos y emplearon métodos de cadenas de Markov para combinar evidencia directa e indirecta para las comparaciones entre pares de tratamientos.

En las comparaciones directas no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre antidepresivos, excepto que había una tasa mayor de respuesta clínica de: citalopram en comparación con paroxetina (OR = 1,54 [IC 95%: 1,04; 2,28]), citalopram en comparación con reboxetina (OR = 1,72 [IC 95%: 1,01; 2,93]), venlafaxina en comparación con mirtazapina (OR = 1,53 IC 95%: 1,03; 2,25)); y menor tasa de respuesta clínica de citalopram en comparación con escitalopram (OR = 0,68 [IC 95%: 0,53; 0,87]), fluoxetina en comparación con mirtazapina (OR = 0,65 [IC 95%: 0,45; 0,93]), fluoxetina en comparación con sertralina (OR = 0,70 [IC 95%: 0,56; 0,88]), fluoxetina en comparación con venlafaxina (OR = 0,74, [IC 95%: 0,62; 0,88]) y fluoxetina en comparación con venlafaxina (OR = 0,42 [IC 95%: 0,19; 0,95]). Sin embargo, estas diferencias son significativas desde el punto de vista clínico (tabla 40).

Tabla 40. Tasa de respuesta en metaanálisis realizado por Cipriani y colaboradores (26) de comparaciones directas entre antidepresivos de nueva generación

| Antidepresivo | Número de estudios | Número de pacientes | OR (IC 95%) |
|---|--------------------|---------------------|--------------------------|
| Bupropion frente a escitalopram | 3 | 842 | 0,93 (0,60; 1,45) |
| Bupropion frente a fluoxetina | 3 | 740 | 0,82 (0,62; 1,10) |
| Bupropion frente a paroxetina | 2 | 240 | 0,73 (0,30; 1,79) |
| Bupropion frente a sertralina | 3 | 727 | 1,07 (0,79; 1,45) |
| Bupropion frente a venlafaxina | 3 | 1.127 | 0,85 (0,63; 1,16) |
| Citalopram frente a escitalopram | 5 | 1.604 | 0,68 (0,53; 0,87) |
| Citalopram frente a fluoxetina | 3 | 740 | 1,05 (0,77; 1,43) |
| Citalopram frente a fluvoxamina | 1 | 217 | 1,11 (0,62; 1,98) |
| Citalopram frente a mirtazapina | 1 | 270 | 1,32 (0,66; 2,66) |
| Citalopram frente a paroxetina | 1 | 406 | 1,54 (1,04; 2,28) |
| Citalopram frente a reboxetina | 2 | 451 | 1,72 (1,01; 2,93) |
| Citalopram frente a sertralina | 2 | 615 | 0,93 (0,61; 1,42) |
| Citalopram frente a venlafaxina | 1 | 151 | 1,10 (0,56; 2,16) |
| Duloxetina frente a escitalopram | 3 | 1.120 | 0,77 (0,52; 1,13) |
| Duloxetina frente a fluoxetina | 1 | 103 | 1,01 (0,44; 2,32) |
| Duloxetina frente a paroxetina | 4 | 1.095 | 0,91 (0,61; 1,35) |
| Escitalopram frente a fluoxetina | 2 | 543 | 1,23 (0,87; 1,74) |
| Escitalopram frente a paroxetina | 2 | 784 | 1,12 (0,76; 1,65) |
| Escitalopram frente a sertralina | 2 | 489 | 0,90 (0,62; 1,30) |
| Escitalopram frente a venlafaxina | 2 | 495 | 1,21 (0,69; 2,11) |
| Fluoxetina frente a fluvoxamina | 2 | 284 | 0,97 (0,60; 1,55) |
| Fluoxetina frente a milnacipram | 3 | 560 | 1,15 (0,72; 1,85) |
| Fluoxetina frente a mirtazapina | 5 | 622 | 0,65 (0,45; 0,93) |
| Fluoxetina frente a paroxetina | 13 | 2.806 | 1,01 (0,82; 1,24) |
| Fluoxetina frente a reboxetina | 4 | 764 | 1,39 (0,93; 2,09) |
| Fluoxetina frente a sertralina | 8 | 1.352 | 0,70 (0,56; 0,88) |
| Fluoxetina frente a venlafaxina | 12 | 2.446 | 0,74 (0,62; 0,88) |
| Fluvoxamina frente a milnacipram | 1 | 113 | 0,57 (0,26; 1,23) |
| Fluvoxamina frente a mirtazapina | 1 | 412 | 0,88 (0,51; 1,62) |
| Fluvoxamina frente a paroxetina | 3 | 281 | 0,83 (0,51; 1,34) |
| Fluvoxamina frente a sertralina | 2 | 185 | 1,21 (0,53; 2,75) |
| Fluvoxamina frente a venlafaxina | 1 | 111 | 0,42 (0,19; 0,96) |
| Mirtazapina frente a paroxetina | 3 | 412 | 1,27 (0,94; 1,70) |
| Mirtazapina frente a sertralina | 1 | 346 | 0,97 (0,62; 1,52) |
| Mirtazapina frente a venlafaxina | 2 | 415 | 1,53 (1,03; 2,25) |
| Paroxetina frente a sertralina | 4 | 664 | 0,57 (0,30; 1,07) |
| Paroxetina frente a venlafaxina | 1 | 361 | 0,89 (0,58; 1,36) |
| Reboxetina frente a sertralina | 1 | 48 | 0,73 (0,22; 2,43) |
| Reboxetina frente a venlafaxina | 1 | 107 | 0,45 (0,20; 1,02) |
| Sertralina frente a venlafaxina | 5 | 611 | 0,87 (0,59; 1,29) |

En las comparaciones indirectas, el mismo metaanálisis (26), el escitalopram, la mirtazapina, la sertralina y la venlafaxina fueron más eficaces para obtener respuesta que la duloxetina, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la reboxetina, y la reboxetina fue menos eficaz que los otros once antidepresivos (tabla 41). Las diferencias son de pequeña magnitud y la calidad de la evidencia es baja por varias razones: empleo de comparaciones indirectas, inclusión de estudios que en su mayoría fueron financiados por la industria farmacéutica y que no tenían información acerca de la asignación

aleatoria y el enmascaramiento de esta, el sesgo de publicación y el uso de la CGI como medida de respuesta para estudios que no tenían escalas de depresión.

Tabla 41. Tasa de respuesta en metaanálisis realizado por Cipriani y colaboradores (26) de comparaciones indirectas entre antidepresivos de nueva generación

| Antidepresivo | OR (IC 95%) |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Bupropion frente a citalopram | 0,98 (0,78; 1,23) |
| Bupropion frente a duloxetina | 1,09 (0,83; 1,43) |
| Bupropion frente a escitalopram | 0,82 (0,67; 1,01) |
| Bupropion frente a fluoxetina | 1,08 (0,90; 1,29) |
| Bupropion frente a fluvoxamina | 1,10 (0,83; 1,47) |
| Bupropion frente a mirtazapina | 0,79 (0,72; 1,00) |
| Bupropion frente a paroxetina | 1,06 (0,87; 1,30) |
| Bupropion frente a reboxetina | 1,60 (1,20; 2,16) |
| Bupropion frente a sertralina | 0,87 (0,72; 1,05) |
| Bupropion frente a venlafaxina | 0,85 (0,70; 1,01) |
| Citalopram frente a duloxetina | 1,12 (0,97; 1,44) |
| Citalopram frente a escitalopram | 0,84 (0,70; 1,01) |
| Citalopram frente a fluoxetina | 1,10 (0,93; 1,31) |
| Citalopram frente a fluvoxamina | 1,13 (0,86; 1,47) |
| Citalopram frente a mirtazapina | 0,80 (0,63; 1,01) |
| Citalopram frente a paroxetina | 1,08 (0,90; 1,30) |
| Citalopram frente a reboxetina | 1,63 (1,25; 2,14) |
| Citalopram frente a sertralina | 0,88 (0,72; 1,07) |
| Citalopram frente a venlafaxina | 0,86 (0,71; 1,05) |
| Duloxetina frente a escitalopram | 0,75 (0,60; 0,93) |
| Duloxetina frente a fluoxetina | 0,99 (0,79; 1,24) |
| Duloxetina frente a fluvoxamina | 1,01 (0,74; 1,38) |
| Duloxetina frente a mirtazapina | 0,72 (0,54; 0,94) |
| Duloxetina frente a paroxetina | 0,97 (0,78; 1,20) |
| Duloxetina frente a reboxetina | 1,46 (1,05; 2,02) |
| Duloxetina frente a sertralina | 0,79 (0,63; 1,01) |
| Duloxetina frente a venlafaxina | 0,77 (0,60; 0,99) |
| Escitalopram frente a fluoxetina | 1,32 (1,12; 1,55) |
| Escitalopram frente a fluvoxamina | 1,35 (1,02; 1,76) |
| Escitalopram frente a mirtazapina | 0,96 (0,76; 1,19) |
| Escitalopram frente a paroxetina | 1,30 (1,10; 1,53) |
| Escitalopram frente a reboxetina | 1,95 (1,47; 2,59) |
| Escitalopram frente a sertralina | 1,06 (0,88; 1,27) |
| Escitalopram frente a venlafaxina | 1,03 (0,86; 1,24) |
| Fluoxetina frente a fluvoxamina | 1,02 (0,81; 1,30) |
| Fluoxetina frente a mirtazapina | 0,73 (0,60; 0,88) |
| Fluoxetina frente a paroxetina | 0,98 (0,86; 1,12) |
| Fluoxetina frente a reboxetina | 1,48 (1,16; 1,90) |
| Fluoxetina frente a sertralina | 0,80 (0,69; 0,93) |
| Fluoxetina frente a venlafaxina | 0,78 (0,68; 0,90) |
| Fluvoxamina frente a mirtazapina | 0,71 (0,55; 0,92) |
| Fluvoxamina frente a paroxetina | 0,96 (0,76; 1,23) |
| Fluvoxamina frente a reboxetina | 1,45 (1,03; 2,02) |
| Fluvoxamina frente a sertralina | 0,79 (0,61; 1,02) |
| Fluvoxamina frente a venlafaxina | 0,77 (0,59; 0,99) |
| Mirtazapina frente a paroxetina | 1,35 (1,11; 1,64) |
| Mirtazapina frente a reboxetina | 2,03 (1,52; 2,78) |

| Antidepresivo | OR (IC 95%) |
|----------------------------------|--------------------------|
| Mirtazapina frente a sertralina | 1,10 (0,90; 1,36) |
| Mirtazapina frente a venlafaxina | 1,08 (0,87; 1,33) |
| Paroxetina frente a reboxetina | 1,50 (1,16; 1,98) |
| Paroxetina frente a sertralina | 0,82 (0,69; 0,96) |
| Paroxetina frente a venlafaxina | 0,79 (0,67; 0,94) |
| Reboxetina frente a sertralina | 0,54 (0,41; 0,71) |
| Reboxetina frente a venlafaxina | 0,53 (0,40; 0,69) |
| Sertralina frente a venlafaxina | 0,98 (0,82; 1,26) |

En el metaanálisis de Cipriani y colaboradores (17), que comparó la sertralina con otros antidepresivos, la respuesta la definieron como reducción en al menos el 50% del puntaje de las escalas HAMD, MADRS o cualquier otra escala. No se encontraron diferencias significativas entre la sertralina y otros antidepresivos, excepto una mayor tasa de respuesta entre los que toman sertralina en comparación con la sertralina, a las 6 a 12 semanas, y a las 16 a 24 semanas (tablas 42 y 43). La calidad de los estudios incluidos fue baja en su mayoría, y había una gran proporción de ellos financiados por el fabricante de sertralina.

Tabla 42. Eficacia comparativa entre antidepresivos para falla a responder en las semanas 6 a 12

| Antidepresivo | Número de estudios | Número de pacientes | Tasa de no respuesta (no respondedor/ total) | OR (IC 95%) |
|--|--------------------|---------------------|--|--------------------------|
| Sertralina frente a amitriptilina ^a | 7 | 1.345 | 369/710 frente a 299/635 | 1,23 (0,99; 1,52) |
| Sertralina frente a clomipramina ^a | 3 | 304 | 56/150 frente a 61/154 | 0,92 (0,58; 1,46) |
| Sertralina frente a imipramina ^a | 5 | 641 | 129/348 frente a 121/293 | 0,82 (0,56; 1,21) |
| Sertralina frente a citalopram ^a | 1 | 400 | 61/200 frente a 64/200 | 0,93 (0,61; 1,42) |
| Sertralina frente a escitalopram ^a | 2 | 489 | 95/246 frente a 97/243 | 0,94 (0,65; 1,37) |
| Sertralina frente a fluoxetina ^a | 8 | 1.352 | 262/686 frente a 303/666 | 0,73 (0,59; 0,92) |
| Sertralina frente a fluvoxamina ^a | 1 | 88 | 20/48 frente a 11/40 | 1,88 (0,77; 4,63) |
| Sertralina frente a paroxetina ^a | 4 | 664 | 98/339 frente a 124/325 | 0,57 (0,30; 1,07) |
| Sertralina frente a bupropion ^a | 3 | 727 | 133/363 frente a 127/364 | 1,08 (0,80; 1,47) |
| Sertralina frente a hypericum ^a | 4 | 585 | 139/289 frente a 151/296 | 0,88 (0,63; 1,23) |
| Sertralina frente a mirtazapina ^a | 2 | 596 | 117/294 frente a 124/302 | 0,94 (0,68; 1,32) |
| Sertralina frente a moclobemida ^a | 2 | 259 | 54/133 frente a 56/126 | 0,86 (0,52; 1,41) |
| Sertralina frente a reboxetina ^a | 1 | 49 | 7/24 frente a 9/25 | 0,73 (0,22; 2,43) |
| Sertralina frente a trazodona ^a | 2 | 340 | 88/172 frente a 73/168 | 1,36 (0,87; 2,11) |

| Antidepresivo | Número de estudios | Número de pacientes | Tasa de no respuesta (no respondedor/ total) | OR (IC 95%) |
|--|--------------------|---------------------|--|-------------------|
| Sertralina frente a venlafaxina ^a | 5 | 611 | 111/303 frente a 109/308 | 1,07 (0,74; 1,54) |

^a Datos tomados del metaanálisis de Cipriani (17).

Tabla 43. Eficacia comparativa entre antidepresivos para tasa de no respuesta a las 16 a 24 semanas

| Antidepresivo | Número de estudios | Número de pacientes | Tasa de respuesta (respondedor/total) | OR (IC 95%) |
|--|--------------------|---------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Sertralina frente a imipramina ^a | 1 | 104 | 30/54 frente a 25/50 | 1,25 (0,58; 2,70) |
| Sertralina frente a citalopram ^a | 1 | 400 | 49/200 frente a 38/200 | 1,38 (0,86; 2,23) |
| Sertralina frente a fluoxetina ^a | 2 | 480 | 149/240 frente a 158/240 | 0,81 (0,38; 1,74) |
| Sertralina frente a bupropion ^a | 1 | 148 | 32/126 frente a 43/22 | 0,63 (0,36; 1,08) |
| Sertralina frente a moclobemida ^a | 1 | 62 | 12/33 frente a 11/29 | 0,94 (0,33; 2,63) |

^a Datos tomados del metaanálisis de Cipriani (17).

Otro metaanálisis que comparó mirtazapina con otros antidepresivos encontró que la mirtazapina tenía una tasa de respuesta más alta que los duales (duloxetina, milnacipram y venlafaxina), pero no había diferencias con los ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, paroxetina y sertralina) (18) (tabla 44). En el metaanálisis con ensayos publicados y no publicados sobre reboxetina se observó que había diferencias estadísticamente significativas a favor de los ISRS, en comparación con la reboxetina en la respuesta al tratamiento (tabla 18) (12).

Tabla 44. Eficacia comparativa entre antidepresivos para respuesta a las 6 a 12 semanas

| Antidepresivo | Número de estudios | Número de pacientes | Tasa de respuesta (eventos/total) | OR (IC 95%) |
|--|--------------------|---------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Mirtazapina frente a ATC ^a | 8 | 1.501 | 404/747 frente a 426/754 | 0,89 (0,72; 1,10) |
| Mirtazapina frente a ISRS ^a | 12 | 2.626 | 810/1.314 frente a 757/1.312 | 1,19 (1,01; 1,39) |
| Mirtazapina frente a duales ^a | 2 | 415 | 113/208 frente a 91/207 | 1,53 (1,03; 2,25) |
| Mirtazapina frente a reboxetina ^a | 1 | 40 | 13/20 frente a 13/20 | 1,00 (0,27; 3,67) |
| Reboxetina frente a ISRS ^b | 8 | 2164 | 582/1.071 frente a 655/1.093 | 0,80 (0,67; 0,95) |

^a Datos tomados del metaanálisis de Watanabe (18).

^b Datos tomados de metaanálisis de Eyding (12).

En otro metaanálisis en el que comparaban amitriptilina con otros antidepresivos (27), la media de seguimiento en los estudios incluidos fue cinco semanas, y encontraron que más sujetos respondieron a la amitriptilina en comparación con otros antidepresivos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, pero muy pequeña desde el punto de vista clínico (número de estudios = 104, pacientes = 7.422, OR = 1,12 [IC 95%: 1,02; 1,23]). En las comparaciones específicas con otros antidepresivos no observaron diferencias estadísticamente significativas. Además, debe tenerse en cuenta que los estudios incluidos fueron de baja calidad en las comparaciones con otros ATC, y mediana calidad en las comparaciones con ISRS.

En el metaanálisis que evaluó el hypericum o hierba de San Juan (10) no se observó diferencia en la tasa de entre quienes toman hypericum y otros antidepresivos, tanto en el análisis por intención de tratar (RR = 1,01 [IC 95%: 0,93; 1,09] $I^2 = 17\%$), como por protocolo (RR = 0,96 [IC 95%: 0,88; 1,05] $I^2 = 43\%$). Tampoco había diferencias entre los que tomaban hypericum e ISRS en tasa de respuesta (RR = 1,00 [IC 95%: 0,90; 1,12] $I^2 = 29\%$). Se hizo una metarregresión y se observó que en estas comparaciones hacer los ensayos en Alemania favorecían el hypericum ($p = 0,037$). Los autores concluyeron que para depresiones leves y moderadas, el hypericum es similar a otros antidepresivos, pero las diferencias en los hallazgos entre países hacen que no se pueda recomendar su uso. Por otra parte, la evidencia para depresión grave es insuficiente en la actualidad como para sacar conclusiones. Ellos afirman que el uso no controlado tiene el potencial de que se presenten interacciones con otros medicamentos, y que una razón para no recomendar su uso es que la calidad de las presentaciones de hypericum difiere considerablemente, porque depende del proceso de extracción y de los solventes.

En la revisión de la AHRQ sobre antidepresivos de segunda generación (19) se observó que el 37% de los pacientes no respondieron al tratamiento de 6 a 12 semanas. Ellos hicieron comparaciones directas, y si ello no era posible, comparaciones indirectas con base en estudios con placebo. En la comparación directa entre citalopram y escitalopram se observó que había una mayor tasa de respuesta en quienes tomaban escitalopram, pero todos los estudios fueron financiados por la empresa que produce el citalopram y el escitalopram, por lo que es posible el sesgo de publicación. La calidad de la evidencia fue calificada como moderada (tabla 45).

Tabla 45. Tasa de respuesta de antidepresivos según revisión de Agency for Healthcare Research and Quality, 2011 (AHRQ)

| Antidepresivo | OR (IC 95%) |
|-----------------------------------|-------------------|
| Bupropion frente a citalopram | 0,37 (0,10; 3,03) |
| Bupropion frente a desvenlafaxina | 0,89 (0,59; 1,31) |
| Bupropion frente a duloxetina | 0,99 (0,69; 1,37) |
| Bupropion frente a escitalopram | 0,74 (0,50; 1,06) |

| Antidepressivo | OR (IC 95%) |
|---|--------------------|
| Bupropion frente a fluoxetina | 1,11 (0,81; 1,48) |
| Bupropion frente a fluvoxamina | 0,44 (0,13; 2,82) |
| Bupropion frente a mirtazapina | 0,74 (0,46; 1,26) |
| Bupropion frente a paroxetina | 0,93 (0,65; 1,28) |
| Bupropion frente a sertralina | 0,90 (0,66; 1,20) |
| Bupropion frente a trazodona | 0,92 (0,54; 1,47) |
| Bupropion frente a venlafaxina | 0,78 (0,53; 1,10) |
| Citalopram frente a duloxetina | 0,38 (0,10; 3,07) |
| Citalopram frente a escitalopram ^a | 1,47 (1,07; 2,01) |
| Citalopram frente a fluoxetina ^a | 0,34 (0,09; 2,73) |
| Citalopram frente a fluvoxamina ^a | 0,84 (0,43; 1,90) |
| Citalopram frente a mirtazapina | 0,48 (0,12; 4,14) |
| Citalopram frente a paroxetina | 0,41 (0,11; 3,27) |
| Citalopram frente a sertralina ^a | 0,42 (0,11; 3,34) |
| Citalopram frente a trazodona | 0,33 (0,08; 2,79) |
| Citalopram frente a venlafaxina | 0,49 (0,13; 3,91) |
| Desvenlafaxina frente a citalopram | 0,43 (0,11; 3,45) |
| Desvenlafaxina frente a duloxetina ^a | 1,13 (0,80; 1,55) |
| Desvenlafaxina frente a escitalopram | 0,81 (0,56; 1,22) |
| Desvenlafaxina frente a fluoxetina | 1,27 (0,89; 1,76) |
| Desvenlafaxina frente a fluvoxamina | 0,51 (0,14; 3,25) |
| Desvenlafaxina frente a mirtazapina | 0,84 (0,50; 1,50) |
| Desvenlafaxina frente a paroxetina | 1,07 (0,73; 1,51) |
| Desvenlafaxina frente a sertralina | 1,04 (0,72; 1,44) |
| Desvenlafaxina frente a trazodona | 0,81 (0,45; 1,36) |
| Desvenlafaxina frente a venlafaxina | 1,12 (0,78; 1,67) |
| Duloxetina frente a escitalopram | 0,74 (0,56; 0,98) |
| Duloxetina frente a fluoxetina | 1,14 (0,87; 1,46) |
| Duloxetina frente a fluvoxamina | 0,46 (0,13; 2,87) |
| Duloxetina frente a mirtazapina | 1,32 (0,78; 1,67) |
| Duloxetina frente a paroxetina | 0,93 (0,72; 1,22) |
| Duloxetina frente a sertralina | 0,93 (0,70; 1,20) |
| Duloxetina frente a trazodona | 0,90 (0,52; 1,45) |
| Duloxetina frente a venlafaxina ^a | 1,25 (0,92; 1,75) |
| Escitalopram frente a fluoxetina ^a | 0,65 (0,49; 0,90) |
| Escitalopram frente a fluvoxamina | 1,63 (0,26; 5,77) |
| Escitalopram frente a mirtazapina | 0,99 (0,57; 1,59) |
| Escitalopram frente a paroxetina ^a | 0,78 (0,58; 1,08) |
| Escitalopram frente a sertralina ^a | 0,80 (0,60; 1,11) |
| Escitalopram frente a trazodona | 0,67 (0,38; 1,11) |
| Fluoxetina frente a duloxetina | 1,14 (0,87; 1,46) |
| Fluoxetina frente a fluvoxamina | 2,45 (0,39; 8,56) |
| Fluoxetina frente a mirtazapina | 1,48 (0,91; 2,27) |
| Fluoxetina frente a paroxetina ^a | 1,08 (0,79; 1,47) |
| Fluoxetina frente a trazodona | 1,01 (0,60; 1,58) |
| Fluoxetina frente a sertralina ^a | 1,42 (1,08; 1,85) |
| Fluoxetina frente a venlafaxina ^a | 1,47 (1,16; 1,86) |
| Fluvoxamina frente a mirtazapina | 0,57 (0,16; 3,85) |
| Fluvoxamina frente a paroxetina | 0,49 (0,14; 3,07) |
| Fluvoxamina frente a sertralina | 0,50 (0,14; 3,10) |
| Fluvoxamina frente a trazodona | 0,39 (0,11; 2,62) |
| Fluvoxamina frente a venlafaxina | 0,58 (0,17; 3,67) |
| Mirtazapina frente a paroxetina | 1,24 (0,76; 1,89) |
| Mirtazapina frente a sertralina | 1,21 (0,73; 1,89) |
| Mirtazapina frente a trazodona | 0,66 (0,43; 1,08) |
| Mirtazapina frente a venlafaxina ^a | 0,96 (0,59; 1,65) |
| Paroxetina frente a duloxetina ^a | 0,84 (0,63; 1,12) |

| Antidepresivo | OR (IC 95%) |
|--|--------------------|
| Paroxetina frente a sertralina | 1,02 (0,78; 1,35) |
| Paroxetina frente a trazodona | 0,84 (0,50; 1,32) |
| Paroxetina frente a venlafaxina | 1,18 (0,86; 1,65) |
| Sertralina frente a trazodona ^a | 0,82 (0,49; 1,29) |
| Sertralina frente a venlafaxina ^a | 1,17 (0,88; 1,53) |
| Trazodona frente a venlafaxina | 0,71 (0,41; 1,16) |

^a Resultado de comparaciones directas.

En un metaanálisis realizado en estudios con personas mayores de 55 años no encontraron diferencias significativas en respuesta entre ISRS y ATC ($n = 9$ estudios, 1.080 pacientes, ISRS = 265/552 frente a ATC = 273/528; RR = 1,07 [IC 95%: 0,94; 1,22]), y ATC y antidepresivos atípicos ($n = 4$ estudios, 384 pacientes, atípicos = 66/161 frente a ATC = 76/223; RR = 0,84 [IC 95%: 0,51; 1,38]). No obstante, la calidad del metaanálisis fue limitada, porque en la mayoría de los estudios incluidos no hicieron análisis por intención de tratar y no hubo claridad en el ocultamiento en la secuencia de aleatorización (28). Al comparar la agomelatina con otros antidepresivos (venlafaxina, fluoxetina, escitalopram y sertralina) no se observaron diferencias estadísticamente significativas (20-23) (tabla 46).

Tabla 46. Comparación de agomelatina con otros antidepresivos para respuesta al tratamiento en pacientes con trastorno depresivo mayor

| Estudio | Número de pacientes por grupo | Porcentaje de respuesta | RR (IC 95%) |
|---|--------------------------------------|--|--------------------|
| Kennedy, 2008 (20) Agomelatina 50 mg frente a venlafaxina 150 mg | 137 agomelatina 140 venlafaxina | 82,5% agomelatina frente a 79,9% venlafaxina | 0,87 (0,53; 1,43) |
| Hale et al., 2010 (21) Agomelatina frente a fluoxetina | 252 agomelatina 263 Fluoxetina | 71,7% agomelatina frente a 63,8% fluoxetina | 0,77 (0,59; 1,00) |
| Quera-Salva et al., 2011 (22) Agomelatina frente a escitalopram | 71 agomelatina 67 escitalopram | 65% agomelatina y 59% escitalopram | 0,84 (0,55; 1,28) |
| Kasper, 2010 (23) Agomelatina frente a sertralina | 154 Agomelatina 159 Sertralina | 70,0% agomelatina 61,5% sertralina | 0,79 (0,58; 1,07) |

6.5. Seguridad

6.5.1 Reporte de efectos adversos

En un metaanálisis realizado por Guaiana y colaboradores (27) se observó un menor reporte de efectos adversos entre quienes tomaban otros antidepresivos que en los que tomaban amitriptilina (número de estudios: 54, número de pacientes: 5.465, OR = 0,66 [IC 95%: 0,59; 0,74], específicamente fluoxetina (número de estudios: 1, número de pacientes: 41, OR = 0,20 [IC 95%: 0,06; 0,66], paroxetina (número de estudios: 6; número de pacientes: 1.230; OR= 0,69 [IC 95%: 0,55; 0,87] y citalopram (número de estudios: 2, número de pacientes: 416; OR = 0,43 [IC 95%: 0,29; 0,66).

En la revisión de AHRQ (19) compararon antidepresivos de nueva generación y analizaron los datos de eventos adversos de 92 estudios de eficacia, cabeza a cabeza, en 22.586 pacientes, junto con datos de 48 estudios de diseño experimental y observacional. Únicamente cinco ensayos clínicos fueron diseñados para detectar diferencias en efectos adversos, y pocos estudios emplearon escalas objetivas. Además, determinar si los métodos de evaluación fueron no sesgados y adecuados, frecuentemente fue difícil. En promedio, el 63% de los pacientes en los ensayos de eficacia experimentaron al menos un efecto adverso. La náusea y el vómito fueron las razones más comunes para discontinuación en los ensayos de eficacia. Encontraron que, en general, los antidepresivos de segunda generación tenían perfiles de eventos adversos similares, y los efectos adversos más comunes y consistentemente reportados fueron constipación, diarrea, mareo, cefalea, insomnio, náusea, disfunciones sexuales y somnolencia.

Respecto a la agomelatina, en un estudio que comparaba agomelatina con venlafaxina, el 38,1% tenía efectos adversos relacionados con la venlafaxina y el 20,4%, relacionado con la agomelatina. Los más frecuentes fueron náuseas (17,3% frente a 11,7%) y cefalea (7,9% frente a 10,2%) (20). En otro estudio, que comparaba agomelatina con fluoxetina, el porcentaje de pacientes con al menos un efecto adverso relacionado con el tratamiento fue de 38,4% para agomelatina y de 41,1% para fluoxetina ($p = 0,54$). Los efectos fueron cefalea (16% en agomelatina y 11,4% fluoxetina), náuseas (8% agomelatina y 11,4% fluoxetina), somnolencia (6% agomelatina y 3,4% fluoxetina), dolor abdominal superior (4,4% agomelatina y 2,7% fluoxetina), nasofaringitis (4% agomelatina y 2,7% fluoxetina) (21). En otro estudio que comparó con placebo, el efecto adverso más frecuente fue cefalea (14,7% para 50 mg, 17,9% para 25 mg y 14,2% para placebo). Los que eran diferentes en agomelatina y placebo fueron: náuseas (12% frente a 5,9%), diarrea (10,5% frente a 7,1%) y mareo (8,6% frente a 4,7%). Los que ocurrieron con mayor frecuencia en 50 mg que en 25 mg fueron: boca seca (9,2 frente a 4,9), somnolencia (8,6 frente a 5,6), constipación (4,9 frente a 1,9) y nasofaringitis (5,5 frente a 1,2) (14).

En un estudio que comparaba agomelatina con escitalopram, el 66% del grupo de agomelatina y el 82% de escitalopram reportaron al menos un efecto adverso, los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron 25% para agomelatina y 56% para escitalopram, $p < 0,001$. Los más frecuentes fueron cefalea (14,1% frente a 25,8%), nasofaringitis (11,3% frente a 16,7%) y náuseas (9,9 frente a 15,2%) (22).

En el metaanálisis de ensayos publicados y no publicados (12) se encontró que la frecuencia de efectos adversos en quienes tomaban reboxetina fue del 83,6%, y fue el doble de los que tomaban placebo (número de estudios: 8, número de pacientes: 2.248; OR = 2,14 [IC 95%: 1,59; 2,88]), y al comparar con ISRS no se observaron diferencias con reboxetina (número de estudios: 7; número de pacientes: 2.173; porcentaje de efectos adversos: reboxetina 82,7% frente a ISRS 81,8%; OR = 1,06 [IC 95%: 0,82; 1,36]).

Los factores que incluyen el reporte de la severidad de los efectos adversos en quienes toman venlafaxina son la dosis ($r = 0,29-0,38$, todas $p < 0,05$) y la gravedad de la depresión, medido con la escala MADRS ($r = 0,52-0,71$, $p < 0,01$) (29).

6.6. Efectos adversos específicos

6.6.1 Boca seca

La mirtazapina presenta mayor riesgo de boca seca que los ISRS (RR = 1,67 [IC 95%: 1,32; 2,12]) (30). Al comparar sertralina frente a otros antidepresivos (17), se tiene: la amitriptilina (OR = 0,16 [IC 95%: 0,11; 0,24]), la clomipramina (OR = 0,30 [IC 95%: 0,12; 0,78]), la imipramina (OR = 0,16 [IC 95%: 0,06; 0,40]), la reboxetina (OR = 0,04 [IC 95%: 0,00; 0,34]) y la venlafaxina (OR = 0,02 [IC 95%: 0,00; 0,33]).

6.6.2 Efectos gastrointestinales

Según la revisión de AHRQ (19), al comparar entre distintos antidepresivos pertenecientes a los ISRS, duales y otros de nueva generación, la venlafaxina está asociada con una incidencia 49% más alta de náuseas y vómito que los ISRS (RR = 1,49 [IC 95%: 1,22; 1,82]). El número necesario para producir un daño fue 9 (IC 95%: 6%; 23%), con una fuerza de evidencia alta. Además, la sertralina lleva a tasas más altas de diarrea que las comparadoras (bupropion, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, venlafaxina). La incidencia es un 8% más alta (IC 95%: 3%; 11%) que con las drogas comparadoras. Con drogas específicas, la incidencia de diarrea fue mayor en pacientes con sertralina que con bupropion (OR = 3,88 [IC 95%: 1,50; 10,07]) o mirtazapina (OR = 2,74 [IC 95%: 1,52; 4,97]). La fuerza de la evidencia fue calificada como moderada por los autores.

El riesgo de efectos gastrointestinales es menor con la mirtazapina que con los ISRS. Los riesgos relativos para los síntomas específicos son: diarrea (RR = 0,61 [IC 95%: 0,45; 0,83]), náuseas o vómito (RR 0,40 [IC 95%: 0,32; 0,49]), y flatulencia (RR = 0,26 [IC 95%: 0,09; 0,77]) (30).

En un estudio con 3.064 casos y 10.000 controles, anidado en una cohorte de pacientes con depresión, observaron que los ATC están asociados con el reflujo gastroesofágico (OR = 1,71 [IC 95%: 1,34; 2,20]), pero no los ISRS (OR = 0,93 [IC 95%: 0,79; 1,10]) y los IRSN (OR = 1,20 [IC 95%: 0,86; 1,67]) (31).

6.6.3 Cambios de peso

De acuerdo con la revisión de AHRQ (20), al comparar entre distintos antidepresivos pertenecientes a los ISRS, duales y otros de nueva generación, la mirtazapina lleva a ganancias de peso más altas que las drogas de comparación. Hay fuerte evidencia de que las ganancias promedio de peso respecto al peso antes del tratamiento están entre 0,8 a 3 kg después de seis a ocho semanas. La fuerza de la evidencia es alta (AHRQ). Según datos de un metaanálisis de ensayos clínicos controlados, el riesgo de aumento de peso con la mirtazapina es casi cuatro veces el de los ISRS (RR = 3,68 [IC 95%: 2,62; 5,18]) (30).

6.6.4 Somnolencia

Según la revisión de AHRQ (20), hay moderada evidencia de que la Trazodona está asociada con una incidencia aproximadamente un 16% más alta de somnolencia que las drogas comparadoras (bupropion, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina). Por otra parte, la somnolencia se presenta más con la mirtazapina que con los ISRS (RR = 1,62 [IC 95%: 1,28; 2,05]) (30).

6.6.5 Sudoración

La sudoración se presenta con menos frecuencia con mirtazapina que con los ISRS (RR = 0,28 [IC95%: 0,17; 0,47]) (30).

6.6.6 Insomnio

El insomnio se presenta con menos frecuencia con mirtazapina que con los ISRS (RR = 0,55 [IC95%: 0,35; 0,88]) (30).

6.6.7 Síndrome de discontinuación

Según la revisión de la AHRQ (19), hay moderada evidencia de que el síndrome de discontinuación, caracterizado por cefalea, mareo, náuseas, ansiedad, aturdimiento y otros, ocurre en el 0% a 86% de los

pacientes que toman antidepresivos de segunda generación. La paroxetina y la venlafaxina tienen las tasas más altas de síndrome de discontinuación, y la fluoxetina, las más bajas.

6.6.8 Efectos adversos graves

De acuerdo con la revisión de AHRQ (19), la fuerza de la evidencia en los riesgos comparativos de antidepresivos de segunda generación para eventos adversos serios es insuficiente para sacar conclusiones. En general, los ensayos clínicos y los estudios observacionales fueron pequeños y de corta duración para evaluar riesgos comparativos de efectos adversos raros, pero serios, como suicidio, convulsiones, eventos cardiovasculares, síndrome serotoninérgico, hiponatremia o hepatotoxicidad. Falta la evidencia observacional a largo plazo o es muy susceptible a sesgos.

6.6.9 Suicidio e intentos de suicidio

En un estudio tipo cohorte prospectiva, Scheneeweiss y colaboradores (32), evaluaron el riesgo de suicidio y de intento de suicidio asociado con el consumo de antidepresivos. El estudio incluyó 251.811 pacientes (188.334 con ISRS, 35.732 con ISRN, 1.751 con IMAOs, 28.316 con nuevos y atípicos y 33.410 con ATC). La incidencia de suicidio con los ISRS fue de 0,74/1000 personas-año (IC 95%: 0,58; 0,94), con los duales fue de 0,7/1.000 personas-año (IC 95%: 0,44; 1,31); con IMAO, 1,49/1.000 personas-año (IC 95%: 0,04; 8,32); con los atípicos, 1,14/1.000 personas-año (IC 95%: 0,62; 1,90) y con ATC, 0,34/1.000 personas-año, (IC 95%: 0,11; 0,80). No encontraron diferencias en el riesgo combinado de intento de suicidio y suicidio, ajustado por: edad, sexo y año calendario de los antidepresivos y comparados con fluoxetina. Aunque se hizo un seguimiento de nueve años, esta información viene de un estudio observacional hecho a partir de bases de datos de prescripciones, y puede haber sesgo, porque tener conocimiento del potencial tóxico del fármaco hace que sea menos formulado. (32).

A partir de una base de datos de atención primaria de personas mayores de 65 años, se evaluaron 60.746 con diagnóstico de depresión, de los cuales 6.708 no recibían antidepresivos y 54.038 sí los recibían. La incidencia de suicidio total fue de 1,4 por 10.000 personas año (IC 95%: 1; 1,9). La tasa de incidencia para los que no tomaban antidepresivos fue de 0,4 por 10.000 personas año (IC 95%: 0,2; 0,9). La tasa de incidencia para los que tomaban ATC fue de 2 por 10.000 personas año (IC 95%: 1; 3,8). La tasa de incidencia para los que tomaban ISRS fue 2,4 por 10.000 personas año (IC95%: 1,5; 3,9). La tasa de incidencia para los que tomaban otros fue de 5,5 por 10.000 personas año (IC 95%: 2,8; 11,0). La tasa de incidencia para los que tomaban combinación fue de 4,6 por 10.000 personas año (IC 95%: 0,7; 32,8). Después de ajustar por género, edad, gravedad de la depresión, intentos previos de suicidio y uso de litio, los HR para suicidio en comparación con no tomar antidepresivo fueron: para ATC: 4,27 (IC

95%: 1,56; 11,70); para ISRS: 4,87 (IC 95%: 1,99; 11,96); para otros: 11,29 (IC 95%: 4,06; 31,35) y para combinación: 12,11 (IC 95%: 1,48; 98,81) (33).

En un metaanálisis de ensayos clínicos controlados que comparó mirtazapina con otros antidepresivos, se observó que no hubo diferencias significativas entre mirtazapina y ATC para el riesgo de intentos de suicidio (8/466 frente a 3/469; OR = 1,77 [IC 95%: 0,47; 6,58; $I^2 = 0\%$]) (30).

Según la revisión de AHRQ (19), los resultados de once estudios observacionales (dos de buena calidad), cinco metaanálisis o revisiones sistemáticas (cuatro buenas) y una revisión sistemática producen información conflictiva acerca de los riesgos comparativos de suicidio en antidepresivos de segunda generación; por lo tanto, hay evidencia insuficiente. Citan un metaanálisis de estudios que comparaban ISRS con placebo, en el que demostraba un aumento del riesgo de intentos de suicidio entre los que tomaban ISRS (OR = 2,28 [IC 95%: 1,14; 4,55]), pero no había diferencias entre los ISRS y los ATC (OR = 0,88 [IC 95%: 0,54; 1,42]) (34).

En un metaanálisis de 372 ensayos clínicos controlados con 99.231 pacientes, no encontraron diferencias en el riesgo de suicidio entre antidepresivos. La evidencia es de baja calidad por poca potencia estadística, y en el metaanálisis no se analizó la calidad de los estudios primarios (5).

6.6.10 Efectos sexuales

Al comparar antidepresivos de segunda generación, seis ensayos y análisis agrupados de dos ensayos clínicos idénticos, dan una fuerte evidencia de que el bupropion tiene menores tasas de disfunción sexual que el escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina. La tasa de satisfacción sexual es más alta en los que toman bupropion que ISRS (RR = 1,28 [IC 95%: 1,16; 1,41]). El NNT para producir una persona adicional con satisfacción sexual es 7. Además, comparado con otros antidepresivos de segunda generación (fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona y sertralina), hay moderada evidencia de que la paroxetina frecuentemente llevó a tasas más altas de disfunción sexual (16% frente a 6%). Sin embargo, no hay claridad sobre la verdadera incidencia de disfunción sexual, porque la mayoría de ensayos clínicos de eficacia no han tenido preguntas sobre esto (19).

6.6.11 Convulsiones

De acuerdo con lo revisado por la AHRQ, al comparar antidepresivos de segunda generación, los resultados de tres estudios, uno observacional, produjeron información conflictiva sobre el riesgo de convulsiones a dosis terapéuticas, por lo que no hay suficiente evidencia en el riesgo comparativo. Sin

embargo, en sobredosis, la venlafaxina tiene una incidencia más alta de convulsiones que los ISRS y los ATC (20).

A partir de una base de datos de atención primaria de personas mayores de 65 años, se evaluaron 60.746 con diagnóstico de depresión, de los cuales 6.708 no recibían antidepresivos y 54.038 sí los recibían. La incidencia total de epilepsia fue de 16,9 por 10.000 personas año (IC 95%: 15,5; 18,4). La tasa de incidencia para los que no tomaban antidepresivos fue de 12,6 por 10.000 personas año (IC 95%: 11,1; 14,4). La tasa de incidencia para los que tomaban ATC fue de 13,9 por 10.000 personas año (IC 95%: 10,8; 18,0). La tasa de incidencia para los que tomaban ISRS fue de 27,2 por 10.000 personas año (IC 95%: 23,5; 31,5). La tasa de incidencia para los que tomaban otros fue de 28,9 por 10.000 personas año (IC 95%: 21,1; 39,6). La tasa de incidencia para los que tomaban combinación fue de 38,7 por 10.000 personas año (IC 95%: 19,3; 77,4). Después de ajustar por género, edad, gravedad de la depresión, depresión antes de los 65 años, fumar, deprivación, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, evento cerebrovascular, cáncer, demencia, hipotiroidismo, enfermedad de Parkinson, trastorno obsesivo compulsivo, estatinas, AINES, antipsicóticos, litio, aspirina, antihipertensivos, anticonvulsivantes e hipnóticos, los HR para epilepsia fueron: para ATC: 1,02 (IC 95%: 0,76; 1,38); ISRS: 1,83 (IC 95%: 1,49; 2,26); otros: 2,24 (IC 95%: 1,60; 3,15) y para combinación: 2,61 (IC 95%: 1,23; 5,55) (33).

6.6.12 Efectos isquémicos cardiovasculares

Según la revisión de AHRQ (19), no hay suficiente evidencia de diferencias en el riesgo de eventos cardiovasculares entre antidepresivos de segunda generación, porque los resultados de un estudio observacional y un análisis agrupado dan información contradictoria.

A partir de una base de datos de atención primaria de personas mayores de 65 años, se evaluaron 60.746 con diagnóstico de depresión, de los cuales 6.708 no recibían antidepresivos y 54.038 sí los recibían. La incidencia de infarto del miocardio total fue de 84,3 por 10.000 personas año (IC 95%: 80,9; 87,7). La tasa de incidencia para los que no tomaban antidepresivos fue de 80,1 por 10.000 personas año (IC 95%: 75,8; 84,7). La tasa de incidencia para los que tomaban ATC fue de 84,1 por 10.000 personas año (IC 95%: 75,9; 93,2). La tasa de incidencia para los que tomaban ISRS fue de 94,5 por 10.000 personas año (IC 95%: 87,3; 102,3). La tasa de incidencia para los que tomaban otros fue de 81,7 por 10.000 personas año (IC 95%: 67,8; 98,5). La tasa de incidencia para los que tomaban combinación fue de 81,1 por 10.000 personas año (IC 95%: 49,7; 132,3). Después de ajustar por género, edad, gravedad de la depresión, depresión antes de los 65 años, fumar, deprivación, diabetes, hipertensión, evento cerebrovascular, cáncer, demencia, epilepsia, hipotiroidismo, trastorno obsesivo compulsivo, estatinas, AINES, antipsicóticos, litio, aspirina, antihipertensivos, anticonvulsivantes e

hipnóticos, los HR para infarto del miocardio fueron: para ATC: 1,09 (IC 95%: 0,96; 1,26); para ISRS: 1,15 (IC 95%: 1,04; 1,27); para otros: 1,04 (IC 95%: 0,85; 1,27) y para combinación: 1,03 (IC 95%: 0,62; 1,72) (33).

6.6.13 Eventos cerebrovasculares

En un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 69.216 sujetos vinculados con el sistema de salud del Reino Unido, se evaluó la relación entre el uso de antidepresivos y eventos isquémicos cerebrales en ancianos, y se observó la asociación de estos últimos con el uso de ISRS (OR = 1,55 [IC 95%: 1,07; 2,25], pero no los ATC (OR = 1,18 [IC 95%: 0,73; 1,91]) ni otros antidepresivos (OR = 1,01 [IC 95%: 0,45; 2,25]). La asociación se observó con los antidepresivos con alta afinidad con la serotonina (OR = 1,43 [IC 95%: 1,00; 2,15], pero no los de baja afinidad (OR = 0,98 IC 95%: 0,44-2,19). Sin embargo, hay posibilidad de sesgo de prescripción, pues en ancianos los médicos pueden prescribir con más frecuencia ISRS que otro tipo de antidepresivos, por lo que la calidad de la evidencia es baja (35).

A partir de una base de datos de atención primaria de personas mayores de 65 años se evaluaron 60.746 con diagnóstico de depresión, de los cuales 6.708 no recibían antidepresivos y 54.038 sí los recibían. La incidencia total de evento cerebrovascular y accidente isquémico transitorio fue de 202,3 por 10.000 personas año (IC 95%: 197,0; 207,8). La tasa de incidencia para los que no tomaban antidepresivos fue de 187,6 por 10.000 personas año (IC 95%: 180,8; 194,7). La tasa de incidencia para los que tomaban ATC fue de 195 por 10.000 personas año (IC 95%: 181,9; 209,1). La tasa de incidencia para los que tomaban ISRS fue de 230,3 por 10.000 personas año (IC 95%: 218,4; 242,7). La tasa de incidencia para los que tomaban otros fue de 255,8 por 10.000 personas año (IC 95%: 229,2; 285,6). La tasa de incidencia para los que tomaban combinación fue de 265,7 por 10.000 personas año (IC 95%: 200,2; 352,6). Después de ajustar por género, edad, gravedad de la depresión, depresión antes de los 65 años, fumar, deprivación, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, cáncer, demencia, epilepsia, hipotiroidismo, trastorno obsesivo compulsivo, estatinas, AINES, antipsicóticos, litio, aspirina, antihipertensivos, anticonvulsivantes e hipnóticos, los HR para evento cerebrovascular y accidente isquémico transitorio fueron: para ATC: 1,02 (IC 95%: 0,93; 1,11); para ISRS: 1,17 (IC 95%: 1,10; 1,26); para otros: 1,37 (IC 95%: 1,22; 1,55) y para combinación: 1,42 (IC 95%: 1,05; 1,91) (35).

Los resultados en el estudio de Chen y colaboradores (36) sugieren que los usuarios actuales (< 30 días previo a ACV) pueden tener un incremento en el riesgo de eventos cerebrovasculares entre el 24%-43%, dependiendo del tipo de AD. Los resultados demuestran que el uso actual de ISRS no incrementan el riesgo de infartos hemorrágicos, pero sí puede incrementar el riesgo de infartos isquémicos (HR

ajustado = 1,55 [IC 95%: 1,00; 2,39]). Sin embargo, este estudio de casos y controles, aunque incluye pacientes adultos de todos los grupos de edad, tiene un alto riesgo de sesgo de prescripción.

6.16.14 Hiponatremia

No hay suficiente evidencia de diferencias entre antidepresivos de segunda generación en el riesgo de hiponatremia, pero se ha reportado que la hiponatremia en pacientes hospitalizados ancianos era más común en pacientes tratados con ISRS o venlafaxina que en quienes no toman esas drogas (OR = 3,5 IC 95%: 1,4; 8,9), según lo revisado por la AHRQ (19).

A partir de una base de datos de atención primaria de personas mayores de 65 años, se evaluaron 60.746 con diagnóstico de depresión, de los cuales 6.708 no recibían antidepresivos y 54.038 sí los recibían. La incidencia total de hiponatremia fue de 37 por 10.000 personas año (IC 95%: 34,9; 39,2). La tasa de incidencia para los que no tomaban antidepresivos fue de 29,8 por 10.000 personas año (IC 95%: 27,3; 32,6). La tasa de incidencia para los que tomaban ATC fue de 34,1 por 10.000 personas año (IC 95%: 29,1; 39,9). La tasa de incidencia para los que tomaban ISRS fue de 54,7 por 10.000 personas año (IC 95%: 49,5; 60,5). La tasa de incidencia para los que tomaban otros fue de 43,8 por 10.000 personas año (IC 95%: 34,2; 56,2). La tasa de incidencia para los que tomaban combinación fue de 46,9 por 10.000 personas año (IC 95%: 25,2; 87,2). Después de ajustar por género, edad, gravedad de la depresión, depresión antes de los 65 años, fumar, deprivación, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, evento cerebrovascular, cáncer, demencia, hipotiroidismo, enfermedad de Parkinson, trastorno obsesivo compulsivo, estatinas, AINES, antipsicóticos, litio, aspirina, antihipertensivos, anticonvulsivantes e hipnóticos, los HR para hiponatremia fueron: para ATC: 1,05 (IC 95%: 0,87; 1,27); para ISRS: 1,52 (IC 95%: 1,33; 1,75); para otros: 2,24 (IC 95%: 0,98; 1,67) y para combinación: 1,38 (IC 95%: 0,74; 2,59) (33).

6.6.15 Fracturas

En la revisión AHRQ citan un estudio de casos y controles que incluía 124.655 casos y 373.962 controles, de una base de datos de prescripción, se reportó que entre los ISRS, las altas dosis de citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina estaban asociadas con un riesgo más alto de fracturas de cadera (OR = 1,98 [IC 95%: 1,82; 2,16]) y otras fracturas (OR = 1,38 [IC 95%: 1,33; 1,44]) (37).

En un estudio que analizaba bases de datos de 10.844 prescripciones en ancianos, hicieron un seguimiento a dos años y encontraron una *razón de tasas de incidencia* (RTI) de 1,01 (IC 95%: 0,87; 1,18) para aminos terciarios y 1,3 (IC 95%: 1,12; 1,52) para ISRS, los cuales tuvieron una tasa de incidencia de fracturas de 46,6/1.000 personas año (IC 95%: 42; 51,6). La calidad de la evidencia es

baja, porque los médicos pueden dejar de prescribir ciertos antidepresivos en ancianos, los pacientes pueden reclamar su prescripción, pero no tener adherencia al tratamiento, y no hay claridad sobre la dosis y el tiempo de exposición al antidepresivo (38).

En una revisión de 13 estudios de cohortes (130.637 pacientes) y casos y controles (188.511 casos y 580.193 controles), el estimador global de tamaño de efecto para el riesgo de fracturas en quienes toman ISRS es un RR = 1,72 (IC 95%: 1,51; 1,95), y al controlar por otros factores de riesgo para fracturas, el RR fue de 1,70 (IC 95%: 1,48; 1,94). Al ser incluidos estudios observacionales, son susceptibles de sesgos de prescripción, de forma similar a lo anotado en el párrafo anterior (39).

6.6.16 Caídas

En un metaanálisis de diez estudios de cohortes, cinco de casos y controles, y siete transversales, con un total de 79.081 pacientes, se encontró que el riesgo de caídas con los antidepresivos es mayor en quienes toman antidepresivos que en quienes no los toman (OR = 1,68 [IC 95%: 1,47; 1,91]) (40).

6.6.17 Muerte súbita

De una cohorte de 207.284 individuos, tomaron 568 casos (27 taquiarritmias ventriculares, 236 muertes cardiacas súbitas y 305 muertes cardiacas fuera del hospital) y tomaron 14.812 controles. Se encontró que no había diferencias en el riesgo de muerte súbita cardiaca entre venlafaxina y fluoxetina, citalopram y dosulepina (41).

A partir de una base de datos de atención primaria de personas mayores de 65 años, se evaluaron 60.746 con diagnóstico de depresión, de los cuales 6.708 no recibían antidepresivos y 54.038 sí los recibían. La tasa cruda de mortalidad fue de 584,4 por 10.000 personas año (IC 95%: 575,9; 593,0). La tasa de incidencia de muerte súbita para los que no tomaban antidepresivos fue de 2,3 por 10.000 personas año (IC 95%: 1,7; 3,2), para los que tomaban ATC fue de 3,1 por 10.000 personas año (IC 95%: 1,8; 5,1), para los que tomaban ISRS fue de 3,0 por 10.000 personas año (IC 95%: 1,9; 4,5), para los que tomaban otros fue de 5,5 por 10.000 personas año (IC 95%: 2,8; 11,0) y para los que tomaban combinación fue de 4,6 por 10.000 personas año (IC 95%: 0,7; 32,8). Después de ajustar por las variables de confusión género, edad, gravedad de la depresión, fumar, deprivación, enfermedad cardiovascular, hipertensión, evento cerebrovascular, cáncer, demencia, epilepsia, enfermedad de Parkinson, hipotiroidismo, trastorno obsesivo compulsivo, estatinas, AINES, antipsicóticos, litio, aspirina, antihipertensivos, anticonvulsivantes e hipnóticos; los *hazard ratio* (HR) para muerte súbita fueron: para ATC: 1,36 (IC 95%: 0,73; 2,53); para ISRS: 1,21 (IC 95%: 0,70; 2,07); para otros: 2,25 (IC 95%: 1,05; 4,83) y para combinación: 1,91 (IC 95%: 0,26; 13,92) (33).

6.6.18 Tromboembolismo venoso

En un estudio de 782 casos y 3.085 controles, después de ajustar por fumar, índice de masa corporal, tratamiento con anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, uso de antipsicóticos y dosis de antidepresivos, no encontraron asociación del uso de cualquier antidepresivo y el riesgo de tromboembolismo venoso (OR = 1,2 [IC 95%: 0,9; 1,4]), tampoco la encontraron con ISRS (OR = 0,9 [IC 95%: 0,6; 1,2]), pero sí con ATC (OR = 1,4 [IC 95%: 1,1; 1,8]) y específicamente con amitriptilina (OR = 1,7 [IC95%: 1,2; 2,4]) (42).

6.6.19 Hemorragia de vías digestivas altas

De acuerdo con la revisión de AHRQ, hay aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal superior en quienes toman ISRS (19). Además, en un estudio de casos y controles con 4.028 casos y 40.171 controles, observaron que la venlafaxina estaba asociada con un aumento del riesgo de hemorragias de vías digestivas altas (OR = 1,85 [IC 95%: 1,34; 2,55]) (43).

6.6.20 Diabetes

De acuerdo con lo revisado en AHRQ (19), en un estudio de casos y controles anidado, con bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina, trazodona y venlafaxina, se observó que el uso a largo plazo de antidepresivos en dosis moderadas a altas está asociada con una frecuencia mayor de diabetes (OR = 1,84 [IC 95%: 1,35; 1,52]). Además, se observó que el uso reciente de ISRS presentaba mayor riesgo (OR = 2,06 [IC 95%: 1,20; 3,52]) y que esto se observaba principalmente para fluvoxamina, paroxetina y venlafaxina.

6.7 Tasa de abandono temprano del tratamiento

En un metaanálisis realizado por Guaiana y colaboradores (27) se observó que no había diferencias entre amitriptilina y el conjunto de otros antidepresivos en la tasa de abandono a las cinco semanas (número de estudios: 159, número de pacientes: 14.926, OR = 0,96 [IC 95%: 0,89; 1,04]). Sin embargo, al hacer comparaciones específicas se observó que había una menor tasa de abandonos entre quienes tomaban citalopram en comparación con los que tomaban amitriptilina (número de estudios: 3, número de pacientes: 460, OR= 0,64 [IC 95%: 0,42; 0,96]).

En el metaanálisis de Cipriani y colaboradores (26), al comparar entre 12 antidepresivos de nueva generación (bupropion, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipram, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina y venlafaxina), evaluó aceptabilidad definida como tasa total de abandono. En las comparaciones directas se observó que la tasa total de abandono del tratamiento fue menor para fluoxetina en comparación con reboxetina, y citalopram comparado con

sertralina (tabla 47). Por otra parte, en las comparaciones indirectas hubo una mayor tasa de abandono de: duloxetina y paroxetina, comparado con escitalopram y sertralina; fluvoxamina, comparado con citalopram, escitalopram y sertralina; y reboxetina, comparado con los otros antidepresivos (tabla 48).

Tabla 47. Tasa de abandono en metaanálisis realizado por Cipriani y colaboradores (26) de comparaciones directas entre antidepresivos de nueva generación

| Antidepresivo | Número de estudios | Número de pacientes | OR (IC 95%) |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|
| Bupropion frente a escitalopram | 3 | 842 | 0,98 (0,72; 1,34) |
| Bupropion frente a fluoxetina | 3 | 740 | 1,01 (0,75; 1,36) |
| Bupropion frente a paroxetina | 2 | 240 | 0,86 (0,45; 1,63) |
| Bupropion frente a sertralina | 3 | 727 | 0,66 (0,38; 1,16) |
| Bupropion frente a venlafaxina | 3 | 1.127 | 0,99 (0,76; 1,31) |
| Citalopram frente a escitalopram | 5 | 1.604 | 1,17 (0,83; 1,64) |
| Citalopram frente a fluoxetina | 3 | 740 | 1,17 (0,37; 1,33) |
| Citalopram frente a fluvoxamina | 1 | 217 | 0,71 (0,37; 1,33) |
| Citalopram frente a mirtazapina | 1 | 270 | 0,42 (0,18; 1,01) |
| Citalopram frente a paroxetina | 1 | 406 | 1,01 (0,62; 1,63) |
| Citalopram frente a reboxetina | 2 | 451 | 0,86 (0,22; 3,46) |
| Citalopram frente a sertralina | 2 | 615 | 0,67 (0,46; 0,98) |
| Duloxetina frente a escitalopram | 3 | 1.120 | 1,93 (0,99; 3,77) |
| Duloxetina frente a fluoxetina | 1 | 103 | 0,91 (0,38; 2,16) |
| Duloxetina frente a paroxetina | 4 | 1.095 | 0,91 (0,67; 1,24) |
| Escitalopram frente a fluoxetina | 2 | 543 | 0,98 (0,37; 2,56) |
| Escitalopram frente a paroxetina | 2 | 784 | 0,75 (0,48; 1,17) |
| Escitalopram frente a sertralina | 2 | 489 | 1,24 (0,77; 1,97) |
| Escitalopram frente a venlafaxina | 2 | 495 | 0,90 (0,58; 1,39) |
| Fluoxetina frente a fluvoxamina | 2 | 284 | 0,85 (0,48; 1,52) |
| Fluoxetina frente a milnacipram | 3 | 560 | 0,98 (0,68; 1,42) |
| Fluoxetina frente a mirtazapina | 5 | 622 | 0,92 (0,56; 1,49) |
| Fluoxetina frente a paroxetina | 13 | 2.806 | 0,93 (0,79; 1,09) |
| Fluoxetina frente a reboxetina | 4 | 764 | 0,68 (0,49; 0,94) |
| Fluoxetina frente a sertralina | 8 | 1.352 | 1,25 (0,88; 1,77) |
| Fluoxetina frente a venlafaxina | 12 | 2.446 | 0,94 (0,78; 1,13) |
| Fluvoxamina frente a milnacipram | 1 | 113 | 1,22 (0,54; 2,77) |
| Fluvoxamina frente a mirtazapina | 1 | 412 | 0,83 (0,52; 1,33) |
| Fluvoxamina frente a paroxetina | 3 | 281 | 1,08 (0,62; 1,85) |
| Fluvoxamina frente a sertralina | 2 | 185 | 1,47 (0,19; 11,1) |
| Fluvoxamina frente a venlafaxina | 1 | 111 | 2,03 (0,85; 4,48) |
| Mirtazapina frente a paroxetina | 3 | 412 | 0,84 (0,60; 1,16) |
| Mirtazapina frente a sertralina | 1 | 346 | 1,31 (0,78; 2,20) |
| Mirtazapina frente a venlafaxina | 2 | 415 | 0,66 (0,44; 1,01) |
| Paroxetina frente a sertralina | 4 | 664 | 1,47 (0,65; 3,33) |
| Paroxetina frente a venlafaxina | 1 | 361 | 1,19 (0,75; 1,90) |
| Reboxetina frente a sertralina | 1 | 48 | 1,75 (0,37; 8,33) |
| Reboxetina frente a venlafaxina | 1 | 107 | 0,86 (0,28; 2,65) |
| Sertralina frente a venlafaxina | 5 | 611 | 0,56 (0,24; 1,33) |

Tabla 48. Tasa de abandono en metaanálisis realizado por Cipriani y colaboradores (26) de comparaciones indirectas entre antidepresivos de nueva generación

| Antidepresivo | OR (IC 95%) |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Bupropion frente a citalopram | 1,00 (0,78; 1,28) |
| Bupropion frente a duloxetina | 0,75 (0,55; 1,01) |
| Bupropion frente a escitalopram | 1,06 (0,86; 1,32) |
| Bupropion frente a fluoxetina | 0,89 (0,74; 1,08) |
| Bupropion frente a fluvoxamina | 0,73 (0,53; 1,00) |
| Bupropion frente a mirtazapina | 0,87 (0,66; 1,14) |
| Bupropion frente a paroxetina | 0,81 (0,65; 1,00) |
| Bupropion frente a reboxetina | 0,62 (0,45; 0,86) |
| Bupropion frente a sertralina | 1,01 (0,82; 1,27) |
| Bupropion frente a venlafaxina | 0,84 (0,68; 1,02) |
| Citalopram frente a duloxetina | 0,75 (0,55; 1,02) |
| Citalopram frente a escitalopram | 1,07 (0,86; 1,31) |
| Citalopram frente a fluoxetina | 0,90 (0,73; 1,09) |
| Citalopram frente a fluvoxamina | 0,73 (0,54; 0,99) |
| Citalopram frente a mirtazapina | 0,87 (0,66; 1,15) |
| Citalopram frente a paroxetina | 0,81 (0,65; 1,01) |
| Citalopram frente a reboxetina | 0,62 (0,45; 0,84) |
| Citalopram frente a sertralina | 1,02 (0,81; 1,28) |
| Citalopram frente a venlafaxina | 0,84 (0,67; 1,06) |
| Duloxetina frente a escitalopram | 1,43 (1,09; 1,85) |
| Duloxetina frente a fluoxetina | 1,19 (0,91; 1,57) |
| Duloxetina frente a fluvoxamina | 0,98 (0,67; 1,41) |
| Duloxetina frente a mirtazapina | 1,16 (0,83; 1,61) |
| Duloxetina frente a paroxetina | 1,08 (0,84; 1,40) |
| Duloxetina frente a reboxetina | 0,83 (0,57; 1,22) |
| Duloxetina frente a sertralina | 1,36 (1,01; 1,83) |
| Duloxetina frente a venlafaxina | 1,12 (0,84; 1,50) |
| Escitalopram frente a fluoxetina | 0,84 (0,70; 1,01) |
| Escitalopram frente a fluvoxamina | 0,69 (0,50; 0,94) |
| Escitalopram frente a mirtazapina | 0,81 (0,62; 1,07) |
| Escitalopram frente a paroxetina | 0,76 (0,62; 0,93) |
| Escitalopram frente a reboxetina | 0,58 (0,43; 0,81) |
| Escitalopram frente a sertralina | 0,95 (0,77; 1,19) |
| Escitalopram frente a venlafaxina | 0,78 (0,64; 0,97) |
| Fluoxetina frente a fluvoxamina | 0,82 (0,62; 1,07) |
| Fluoxetina frente a mirtazapina | 0,97 (0,77; 1,21) |
| Fluoxetina frente a paroxetina | 0,91 (0,79; 1,05) |
| Fluoxetina frente a reboxetina | 0,70 (0,53; 0,92) |
| Fluoxetina frente a sertralina | 1,14 (0,96; 1,36) |
| Fluoxetina frente a venlafaxina | 0,94 (0,81; 1,09) |
| Fluvoxamina frente a mirtazapina | 1,18 (0,87; 1,61) |
| Fluvoxamina frente a paroxetina | 1,10 (0,84; 1,47) |
| Fluvoxamina frente a reboxetina | 0,85 (0,57; 1,26) |
| Fluvoxamina frente a sertralina | 1,38 (1,03; 1,89) |
| Fluvoxamina frente a venlafaxina | 1,14 (0,86; 1,54) |
| Mirtazapina frente a paroxetina | 0,93 (0,75; 1,17) |
| Mirtazapina frente a reboxetina | 0,72 (0,51; 1,03) |
| Mirtazapina frente a sertralina | 1,17 (0,91; 1,51) |
| Mirtazapina frente a venlafaxina | 0,97 (0,76; 1,23) |
| Paroxetina frente a reboxetina | 0,77 (0,56; 1,05) |
| Paroxetina frente a sertralina | 1,25 (1,04; 1,52) |
| Paroxetina frente a venlafaxina | 1,03 (0,86; 1,24) |

| Antidepresivo | OR (IC 95%) |
|---------------------------------|--------------------------|
| Reboxetina frente a sertralina | 1,63 (1,19; 2,24) |
| Reboxetina frente a venlafaxina | 1,34 (0,99; 1,83) |
| Sertralina frente a venlafaxina | 0,82 (0,67; 1,00) |

De acuerdo con lo revisado por la AHRQ (19), hay una alta evidencia de que al comparar entre antidepresivos de segunda generación, las tasas de abandono son similares entre ISRS como clase y otros antidepresivos de segunda generación. Las tasas de discontinuación por tipo de fármaco son: ISRS (29,9%), bupropion (14,9%), desvenlafaxina (22,1%), duloxetina (23,3%), mirtazapina (23,4%), trazodona (15,4%) y venlafaxina (24,6%).

Para agomelatina, según un estudio doble ciego, abandonaron el tratamiento 30 (11,9%) de los que tomaban agomelatina y 49 (18,6%) de los que tomaban fluoxetina (RR = 0,64 [IC 95%: 0,42; 0,97]) (21). En otro estudio a ocho semanas no se encontraron diferencias en la frecuencia de abandono entre los que tomaban agomelatina (78,1%) y placebo (78,6%) (14). En un estudio a 24 semanas, la tasa de abandono fue de 9% para agomelatina y de 12% para escitalopram, lo cual no fue estadísticamente significativo (22); y en otro se encontró que el 13,6% abandonaron el estudio en el grupo de agomelatina y 18,9% en el grupo de sertralina, en un seguimiento a seis semanas (23).

En mayores de 55 años, observaron que los que toman ISRS abandonaban menos el tratamiento que quienes eran tratados con ATC en respuesta ($n = 14$ estudios, 1.328 pacientes, ISRS = 191/667 frente a ATC = 224/651; RR = 1,23 [IC 95%: 1,05; 1,43]) (28).

6.8. Tasa de abandono por efectos adversos

6.8.1 Tasa de abandono por efectos adversos en comparaciones con placebo

El número de pacientes que abandonaron el estudio por efectos adversos es similar en los que tomaban extractos de hypericum que los que tomaban placebo (OR = 0,92, IC 95%: 0,45; 1,88, $I^2 = 0$) (17).

En un estudio a ocho semanas no se encontraron diferencias en la tasa de abandono por efectos adversos entre quienes tomaban agomelatina 25 mg (4,7%), agomelatina 50 mg (6%) y placebo (6,4%) (14); y en otro similar, la tasa de abandono por efectos adversos fue de 4,3% en el grupo de agomelatina 25 mg, 6% en el de 50 mg y 4,8% en el de placebo (15). En un metaanálisis de ensayos clínicos publicados y no publicados (12), se observó que la tasa de abandono por efectos adversos en el grupo de reboxetina fue de 12,1% y en el de placebo, de 5,7% (OR = 2,21 [IC 95%: 1,45; 3,37]).

6.8.2 Tasas de abandono por efectos adversos en comparaciones entre antidepresivos

El metaanálisis de Guaiana y colaboradores (27), que comparaba amitriptilina con otros antidepresivos, no hizo análisis de abandono por efectos adversos. En el metaanálisis de Cipriani y colaboradores (26), que comparó 12 antidepresivos de nueva generación, no se hizo análisis de la tasa de abandono por efectos adversos, pero en el metaanálisis de sertralina publicado por el mismo grupo (17) sí encontraron que la mirtazapina, paroxetina y venlafaxina tenían mayor chance de abandono por efectos adversos de forma estadísticamente significativa que la sertralina (tabla 50).

En un metaanálisis realizado en estudios con personas mayores de 55 años, observaron que los que toman ISRS abandonaban menos el tratamiento por efectos adversos que quienes eran tratados con ATC ($n = 12$ estudios, 1.207 pacientes, ISRS = 106/616 frente a ATC = 141/591; RR = 1,36 [IC 95%: 1,09; 1,70]) y que no había diferencias significativas entre quienes toman ATC y antidepresivos atípicos ($n = 8$ estudios, 1.456 pacientes, atípicos = 60/748 frente a ATC = 76/708; RR = 1,36 [IC 95%: 0,96; 1,94]) (28).

En la revisión de la AHRQ que comparaba antidepresivos de segunda generación (19) dicen que hay fuerte evidencia de que las tasas de abandono por efectos adversos son similares entre ISRS como una clase, y bupropion, mirtazapina, nefazodona y trazodona; pero la duloxetina tiene una tasa de abandono un 67% más alta que los ISRS (IC 95%: 17; 139), y la venlafaxina, un 40% más alta que los ISRS (IC 95%: 16%; 73%) (AHRQ). Las frecuencias de abandono por efectos adversos por tipo de fármaco son: ISRS (7,2%), bupropion (6%), desvenlafaxina (12,1%), duloxetina (8,2%), mirtazapina (10,2%), trazodona (6,4%) y venlafaxina (11,7%). Los riesgos relativos de abandono temprano del tratamiento por efectos adversos se pueden ver en las tablas 49 y 50.

En un metaanálisis de ensayos clínicos publicados y no publicados (12), se encontró que la tasa de abandono por efectos adversos con la reboxetina (13,8%) fue significativamente mayor que con la fluoxetina (7,8%) (OR = 1,79 [IC 95%: 1,06; 3,05]).

Tabla 49. Riesgo relativo de abandono del tratamiento por efectos adversos al comparar entre antidepresivos

| Antidepresivo | RR (IC 95%) |
|---|-------------------|
| Bupropion frente a ISRS ^a | 1,08 (0,53; 2,18) |
| Duloxetina frente a ISRS ^a | 1,67 (1,17; 2,39) |
| Mirtazapina frente a ISRS ^a | 1,14 (0,68; 1,92) |
| Trazodona frente a ISRS ^a | 0,75 (0,33; 1,73) |
| Venlafaxina frente a ISRS ^a | 1,42 (1,14; 1,77) |
| Agomelatina frente a venlafaxina ^b | 0,25 (0,07; 0,88) |
| Agomelatina frente a fluoxetina ^c | 0,61 (0,28; 1,31) |

| Antidepresivo | RR (IC 95%) |
|---|-------------------|
| Reboxetina frente a fluoxetina ^d | 1,79 (1,06; 3,05) |

^a Datos tomados de AHRQ.

^b Kennedy et al., 2008 (21) a favor de agomelatina.

^c Hale et al., 2010 (22).

^d Eyding et al., 2010 (12).

Tabla 50. Abandono del tratamiento por efecto adversos comparando sertralina frente a otros antidepresivos

| Antidepresivo | Número de estudios | Número de pacientes | OR (IC95%) |
|--|--------------------|---------------------|--------------------------|
| Sertralina frente a amitriptilina | 7 | 1.457 | 0,74 (0,55; 1,01) |
| Sertralina frente a clomipramina | 4 | 344 | 0,62 (0,25; 1,49) |
| Sertralina frente a imipramina | 4 | 586 | 0,94 (0,29; 3,12) |
| Sertralina frente a citalopram | 2 | 615 | 1,46 (0,90; 2,36) |
| Sertralina frente a escitalopram | 2 | 489 | 0,92 (0,30; 2,87) |
| Sertralina frente a fluoxetina | 8 | 1.352 | 0,84 (0,60; 1,17) |
| Sertralina frente a fluvoxamina | 2 | 185 | 0,48 (0,02; 12,57) |
| Sertralina frente a paroxetina | 3 | 311 | 0,28 (0,08; 0,96) |
| Sertralina frente a bupropion | 3 | 727 | 1,48 (0,43; 5,01) |
| Sertralina frente a hypericum | 4 | 585 | 2,12 (0,87; 5,19) |
| Sertralina frente a mirtazapina | 2 | 596 | 0,35 (0,17; 0,74) |
| Sertralina frente a moclobemida | 2 | 259 | 2,52 (0,81; 7,88) |
| Sertralina frente a reboxetina | 2 | 72 | 2,00 (0,11; 36,64) |
| Sertralina frente a trazodona | 2 | 340 | 1,99 (0,97; 407) |
| Sertralina frente a venlafaxina | 5 | 611 | 0,33 (0,17; 0,64) |

^a Datos tomados de Cipriani 2009 (17).

En relación con el hypericum, en un metaanálisis se encontró que los pacientes que tomaban hypericum tenían menos posibilidad de abandonar el tratamiento debido a efectos adversos que los que toman otros antidepresivos (OR = 0,24 [IC 95%: 0,13; 0,46], $I^2 = 0$), o ISRS (OR = 0,53 [IC 95%: 0,34; 0,83], $I^2 = 0$) (17).

Respecto a la agomelatina, en un estudio doble ciego con asignación aleatoria realizado a 24 semanas se observó una tasa de abandonos por efectos adversos del 3% para agomelatina y un 8% para escitalopram (22), y en otro a seis semanas, se observó una tasa de abandono por efectos adversos del 3,2% para el grupo de agomelatina y 8,8% para sertralina (23).

La evidencia del AHRQ fue calificada como moderada. En la tabla de calidad de la evidencia 3 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 3. Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 11

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|-----------------------------------|-------------------------|
| Amitriptilina Comparada con ISRS | | |
| Amitriptilina frente a Citalopram | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| Amitriptilina frente a Fluoxetina | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| Amitriptilina frente a Fluvoxamina | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| Amitriptilina frente a Sertralina | Abandonos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| Amitriptilina frente a Paroxetina | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| Amitriptilina frente a ISRS | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| Amitriptilina comparada con ATC, heterocíclicos y otros AD relacionados | | |
| Amitriptilina frente a antidepresivos tricíclicos, heterocíclicos y otros AD relacionados | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| Amitriptilina frente a Imipramina | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| Amitriptilina frente a Clomipramina | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| Amitriptilina frente a combinación de AD | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| Amitriptilina frente a trazodona | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| Comparaciones entre 12 antidepresivos de nueva generación | | |
| Bupropion frente a Fluoxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| Bupropion frente a Escitalopram | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| Bupropion frente a Paroxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ BAJA |
| Bupropion frente a Sertralina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Bupropion frente a | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Venlafaxina | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Citalopram frente a Escitalopram | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Citalopram frente a Fluoxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Citalopram frente a Fluvoxamina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Citalopram frente a Mirtazapina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Citalopram frente a Paroxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Citalopram frente a Reboxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Citalopram frente a Sertralina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Citalopram frente a Venlafaxina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Duloxetina frente a Escitalopram | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Duloxetina frente a Fluoxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Duloxetina frente a Paroxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Escitalopram frente a Fluoxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Escitalopram frente a Paroxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Escitalopram frente a Sertralina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Escitalopram frente a Venlafaxina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Abandono | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Fluoxetina frente a Fluvoxamina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Fluoxetina frente a Mirtazapina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Fluoxetina frente a Paroxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Fluoxetina frente a Reboxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Fluoxetina frente a Sertralina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Fluoxetina frente a Venlafaxina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Mirtazapina frente a Fluvoxamina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Mirtazapina frente a Paroxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Mirtazapina frente a Sertralina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Mirtazapina frente a Venlafaxina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Sertralina frente a Fluvoxamina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Sertralina frente a Paroxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Sertralina frente a Reboxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|---|-------------------------|
| Sertralina frente a Venlafaxina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Venlafaxina frente a Fluvoxamina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Venlafaxina frente a Paroxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Reboxetina frente a Venlafaxina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Fluvoxamina frente a Paroxetina | Respuesta al manejo antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Sertralina comparado con Antidepresivos Tricíclicos | | |
| Sertralina frente a Amitriptilina | Falla terapéutica (No remisión) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por ineficiencia | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Agitación/ansiedad | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Constipación | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Vomito | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Intento suicida | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Sertralina frente a Clomipramina | Falla terapéutica | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por ineficiencia | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Constipación | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Vomito | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Depresión | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Estado maniaco | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Sertralina frente a Imipramina | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 8 a 12 semanas) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 18 a 24 semanas) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos por ineficacia | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Agitación/ansiedad | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Constipación | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Suicidio | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 8 a 12 semanas) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA | |
| Sertralina comparado con otros ISRS | | |
| Sertralina frente a Citalopram | Abandonos por ineficacia | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Sertralina frente a Escitalopram | Falla terapéutica (No remisión) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por ineficiencia | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| Sertralina frente a fluoxetina | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 8 a 12 semanas) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 18 a 24 semanas) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por ineficacia | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Agitación/ansiedad | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Estado maniaco | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Intento suicida | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia | |
|--|--|--|-----------|
| Sertralina frente a Fluvoxamina | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 8 a 12 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por ineficacia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| Sertralina frente a Paroxetina | Agitación/ansiedad | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 8 a 12 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por ineficacia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| Sertralina Comparado con nuevos antidepresivos | Agitación/ansiedad | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 8 a 12 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por ineficacia | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| Sertralina frente a Bupropión | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Agitación / ansiedad | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Constipación | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Vómito | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Ideación suicida | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| | Intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| | Sertralina frente a Hypericum | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 8 a 12 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | | Abandonos por ineficacia | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Abandonos por eventos adversos | | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| Eventos adversos emergentes del tratamiento | | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| Agitación / ansiedad | | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| Sertralina frente a Mirtazapina | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 8 a 12 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA | |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Depresión | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| | Intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| Sertralina frente a Reboxetina | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 8 a 12 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por ineficacia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| Sertralina frente a Trazodona | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 8 a 12 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por ineficacia | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Agitación / ansiedad | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| | Vomito | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| Sertralina frente a Venlafaxina | Falla terapéutica (No remisión) (seguimiento 8 a 12 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por ineficacia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA | |
| | Agitación / ansiedad | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| Mirtazapina comparada con ATC | | | |
| Mirtazapina frente a Amitriptilina | Remisión al final del tratamiento de fase aguda | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| | Hipertensión/taquicardia | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA | |
| | Hipotensión/bradicardia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---------------------------------------|---|-------------------------|
| | Constipación | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Boca seca/disminución en la salivación | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Ganancia de peso/aumento del apetito | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Disfunción sexual | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Cefalea | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Somnolencia/mareos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Mirtazapina frente a clomipramina | Remisión al final del tratamiento de fase aguda | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Constipación | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Boca seca/disminución en la salivación | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Mirtazapina comparado con ISRS | | |
| Mirtazapina frente a Citalopram | Remisión al final del tratamiento de fase aguda | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Diarrea | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Náusea/vómito/molestias gástricas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Ganancia de peso/aumento del apetito | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Cefalea | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Mirtazapina frente a Fluoxetina | Somnolencia/mareos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Remisión al final del tratamiento de fase aguda | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Hipotensión/bradicardia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Diarrea | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Náusea/vómito/molestias gástricas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Ganancia de peso/aumento del apetito | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Disfunción sexual | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Cefalea | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Alteraciones del sueño | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Mirtazapina frente a Fluvoxamina | Somnolencia/mareos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Remisión al final del tratamiento de fase aguda | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Diarrea | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Náusea/vómito/molestias gástricas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Ganancia de peso/aumento del apetito | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Ansiedad/agitación | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Cefalea | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Somnolencia/mareos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | |
| Mirtazapina frente a Paroxetina | Remisión al final del tratamiento de fase aguda | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Diarrea | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Náusea/vómito/molestias gástricas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Ganancia de peso/aumento del apetito | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Pérdida de peso/anorexia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Disfunción sexual | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Ansiedad/agitación | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Cefalea | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Alteraciones del sueño | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Somnolencia/mareos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |

| Mirtazapina comparado con otros AD | | |
|--|--|---------------|
| Mirtazapina frente a Venlafaxina | Remisión al final del tratamiento de fase aguda | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Hipotensión/bradicardia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Náusea/vómito/molestias gástricas | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Cefalea | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Alteraciones del sueño | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Somnolencia/mareos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| Mirtazapina frente a Reboxetina | Remisión al final del tratamiento de fase aguda | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Mirtazapina frente a Trazodona | Remisión al final del tratamiento de fase aguda | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Hipotensión/bradicardia | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Boca seca/disminución en la salivación | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Náusea/vómito/molestias gástricas | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Ganancia de peso / aumento del apetito | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Somnolencia/mareo | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| Hypericum | | |
| Hypericum (mono preparación) comparado con antidepresivos antiguos | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| Hypericum (mono preparación) comparado con placebo | Remisión | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| Hypericum (mono preparación) comparado con ISRSs | Remisión | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Agomelatina | | |
| Agomelatina comparada con Escitalopram | Remisión | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| | Cefalea | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Naso faringitis | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Nausea | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Diarrea | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Agomelatina (25 y 50mg/d) comparada con Fluoxetina (20 y 40mg/d) | Remisión | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| | Cefalea | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Nausea | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Somnolencia | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Dolor gastrointestinal alto | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Naso-faringitis | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Agomelatina comparada con Sertralina | Remisión | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Eventos adversos emergentes del tratamiento que llevan a discontinuación | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Cefalea | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Boca Seca | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Diarrea | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Agomelatina comparada | Remisión | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|--|-------------------------|
| con Venlafaxina | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Nausea | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Cefalea | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Infección respiratoria alta | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Agomelatina frente a placebo | Remisión (agomelatina 50mg/d) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Remisión (agomelatina 25mg/d) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos (agomelatina 50mg/d) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos (agomelatina 25 mg/d) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Eventos adversos (agomelatina 50mg/d) | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Eventos adversos (agomelatina 25mg/d) | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Cefalea (agomelatina 50mg/d) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Cefalea (agomelatina 25mg/d) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Náusea (agomelatina 25 y 50mg/d) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Diarrea (agomelatina 25 y 50mg/d) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Mareo (agomelatina 25 y 50mg/d) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Farmacoterapia En Adultos Mayores | | |
| Antidepresivos tricíclicos clásicos frente a antidepresivos atípicos | Falla en la recuperación | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Antidepresivos tricíclicos clásicos frente a ISRS | Falla en la recuperación | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Antidepresivos tricíclicos frente a IMAOs | Falla en la recuperación | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| ISRSs frente a IMAOs | Falla en la recuperación | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por cualquier causa | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Seguridad de la farmacoterapia con AD en población general | | |
| Antidepresivos tricíclicos frente a el no uso de antidepresivos tricíclicos | Hemorragia gastrointestinal | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Enfermedad por reflujo gastroesofágico | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Evento cerebro vascular | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Otros antidepresivos (excepto amitriptilina) frente a el no uso de antidepresivos | Trombo embolismo venoso | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Otros antidepresivos frente a el no uso de antidepresivos | Evento cerebro vascular | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Amitriptilina frente a el no uso de antidepresivos | Trombo embolismo venoso | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| IRSNs frente a el no uso de IRSNs | Enfermedad por reflujo gastroesofágico | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| ISRSs frente a el no uso de ISRSs | Fracturas | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| ISRSs frente a el no uso de antidepresivos | Evento cerebro vascular | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| ISRSs frente a el no uso de ISRSs | Hemorragia gastrointestinal | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| ISRSs frente a el no uso de ISRSs | Enfermedad por reflujo gastroesofágico | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Venlafaxina comparada con citalopram | Muerte cardíaca súbita o cerca de la muerte | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Venlafaxina comparada con fluoxetina | Muerte cardíaca súbita o cerca de la muerte | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|---|-------------------------|
| Venlafaxina comparada con el no uso de venlafaxina | Hemorragia gastrointestinal | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Seguridad de la farmacoterapia en adultos mayores | | |
| Antidepresivos atípicos frente a antidepresivos tricíclicos (aminas secundarias) | Fracturas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Antidepresivos tricíclicos (aminas terciarias) frente a antidepresivos tricíclicos (aminas secundarias) | Fractura | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Antidepresivos tricíclicos frente a el no uso de antidepresivos | Mortalidad por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Muerte cardíaca súbita | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Intento de suicidio/daño a si mismo | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Infarto de miocardio | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Accidente cerebrovascular/isquémico transitorio | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Caídas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Fracturas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Sangrado gastrointestinal alto | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Epilepsia/convulsiones | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Accidentes de tránsito | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Reacciones adversas al medicamento | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Hiponatremia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| Antidepresivos comparado con el no uso de antidepresivos | Riesgo de caídas | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Combinación de antidepresivos comparada con el no uso de antidepresivos | Mortalidad por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Muerte cardíaca súbita | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Intento de suicidio/daño a si mismo | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Infarto de miocardio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Accidente cerebrovascular/isquémico transitorio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Caídas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Fracturas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Sangrado gastrointestinal alto | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Epilepsia/convulsiones | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Accidentes de tránsito | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Reacciones adversas al medicamento | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Hiponatremia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| Otros antidepresivos frente a el no uso de antidepresivos p | Mortalidad por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Muerte cardíaca súbita | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Intento de suicidio/daño a si mismo | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Infarto de miocardio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Accidente cerebrovascular/isquémico transitorio | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Caídas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Fracturas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Sangrado gastrointestinal alto | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Epilepsia/convulsiones | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Accidentes de tránsito | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Reacciones adversas al medicamento | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Hiponatremia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | |
| ISRSs frente a antidepresivos tricíclicos | Fracturas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|--|-------------------------|
| (aminas secundarias) | | |
| ISRSs frente a el no uso de antidepresivos | Mortalidad por cualquier causa | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Muerte cardíaca súbita | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Intento de suicidio/daño a si mismo | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Infarto de miocardio | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Accidente cerebrovascular/isquémico transitorio | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Caídas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Fracturas | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Sangrado gastrointestinal alto | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Epilepsia/convulsiones | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Accidentes de tránsito | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Reacciones adversas al medicamento | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Hiponatremia | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Venlafaxina comparada con nortriptilina | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Eventos adversos: boca seca | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Severidad en eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Farmacoterapia y conducta suicida | | |
| Antidepresivos nuevos y atípicos frente a Fluoxetina | Suicidio/ intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Antidepresivos tricíclicos frente a Fluoxetina | Suicidio/ intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Antidepresivos frente a Placebo | Suicidio: ideación suicida o peor | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Suicidio: preparación o peor. Personas menores de 25 de años | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Suicidio: preparación o peor. Personas entre 25 y 64 años | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Suicidio: preparación o peor. Personas mayores de 64 años | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| Citalopram comparado con fluoxetina | Suicidio/ intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Fluvoxamina comparada con fluoxetina | Suicidio/ intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| IMAOs frente a fluoxetina | Suicidio/ intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Paroxetina comparada con fluoxetina | Suicidio/ intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Sertralina comparada con fluoxetina | Suicidio/ intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| IRSNs frente a fluoxetina | Suicidio/ intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Casi todos los estudios empleados para la evaluación de los fármacos antidepresivos han sido ensayos clínicos controlados que se han enfocado más en la eficacia que en la efectividad, y el seguimiento ha sido a corto plazo (6 a 12 semanas); son pocos los que tienen un tiempo mayor de seguimiento. Además, en muchos de los ensayos clínicos la población es altamente seleccionada, pues es frecuente que se excluyan sujetos con episodios depresivos graves, con alto riesgo de suicidio y comorbilidades, lo que dificulta la extrapolación a los pacientes de la práctica clínica habitual y contribuye a que haya una alta probabilidad de mejoría de los síntomas con el placebo. Tanto para eficacia como para

seguridad, la fuerza de la evidencia es moderada, porque la calidad de los estudios no es óptima y hay posibles sesgos de publicación.

En general, los estudios han mostrado que a las seis semanas de tratamiento el 63% de los pacientes han logrado respuesta, que es la disminución en un 50% de los síntomas depresivos desde la evaluación inicial, y el 47% de los pacientes han alcanzado remisión, que es la recuperación completa del episodio depresivo (19).

Existe moderada evidencia de que los antidepresivos son más eficaces que el placebo para obtener remisión (recuperación completa del episodio depresivo), aunque el tamaño de efecto es pequeño. Sin embargo, hay evidencia insuficiente sobre la eficacia para obtener remisión de los ISRS, la moclobemida, el hypericum y la agomelatina (10,11,13-15,) y hay evidencia fuerte de que no hay diferencias entre reboxetina y placebo (12).

En los estudios que comparaban antidepresivos respecto a la eficacia para obtener remisión no se observó que hubiera diferencias que fueran estadística y clínicamente significativas (11). Aunque se encontraron diferencias del escitalopram y la mirtazapina respecto a los otros antidepresivos, la relevancia clínica de estas es muy pequeña (11,18).

Respecto a la respuesta al tratamiento, todos los antidepresivos son más eficaces que el placebo (10,11,13-15) y no hay diferencias clínicamente significativas en eficacia entre los distintos antidepresivos (10,11,17-23,26-27). No obstante, el escitalopram, la mirtazapina, la venlafaxina, la sertralina y la reboxetina han mostrado diferencias estadísticamente significativas con los otros, tanto en comparaciones directas como en comparaciones indirectas, pero esas diferencias no fueron clínicamente importantes (12,17,19).

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomendaría el uso de antidepresivos para pacientes con episodios depresivos moderados y graves, pero no se puede recomendar un fármaco por encima de otro con base en su eficacia para obtener remisión y respuesta.

Hay diferencias en los efectos adversos entre los antidepresivos y eso debe considerarse cuando se esté seleccionando un fármaco para pacientes con episodio depresivo mayor. Todos los antidepresivos tienen una mayor frecuencia de reporte de efectos adversos en comparación con el placebo (11). Los grupos con el reporte más alto de efectos adversos son ATC y antidepresivos duales (11,27), y los ISRS, moclobemida e hypericum tienen un menor reporte de efectos adversos que los otros antidepresivos (11).

Las tasas de abandono temprano del tratamiento se han considerado una medida de tolerabilidad del tratamiento, y no son clínicamente diferentes entre antidepresivos. No obstante, para estimar la tolerabilidad y seguridad del tratamiento, pueden ser más adecuadas las tasas de abandono por efectos adversos. Estas son más altas para los antidepresivos que el placebo, con excepción de la moclobemida y el hypericum (11), y al comparar con otros antidepresivos, los que tienen menor tasa de abandono por efectos adversos son los ISRS, la moclobemida y el hypericum; y los que tienen una tasa más alta son la venlafaxina, la reboxetina, la duloxetina y los ATC (11,12,19,28).

Los efectos adversos más comúnmente reportados de los antidepresivos son: gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómito), anticolinérgicos (sequedad bucal y ocular, retención urinaria y estreñimiento), cefalea, insomnio, disfunción sexual, somnolencia, efectos cardiovasculares (hipotensión, prolongación del intervalo QT, taquicardia e hipertensión), aumento de peso y apetito, nerviosismo y temblor. También, se ha informado sobre efectos raros, pero serios, como síndrome serotoninérgico, conductas suicidas, sangrado gastrointestinal superior, hiponatremia, convulsiones, fracturas, diabetes, eventos cerebrovasculares isquémicos, tromboembolismo venoso, eventos cardiovasculares isquémicos y muerte súbita (11,19). Con estos efectos raros, la evidencia es aún insuficiente y generalmente está basada en reportes de caso o grandes estudios observacionales hechos sobre bases de datos de historias clínicas y servicios de salud. Cuando ocurre esto último siempre estará presente el sesgo de prescripción; es decir, los médicos prescribirán menos un medicamento si previamente conocían el potencial del efecto adverso y puede aparecer una asociación con el fármaco más formulado, aunque este realmente no aumente el riesgo.

7.1 Efectos gastrointestinales

Con los ISRS y los antidepresivos duales pueden presentarse náuseas, vómito y diarrea. Hay moderada evidencia de que en comparación con los otros antidepresivos, la incidencia más alta de náuseas y vómito la tiene la venlafaxina; y de diarrea, la sertralina (19). Además, la mirtazapina tiene un riesgo menor de diarrea, náuseas, vómito y flatulencia que los ISRS (30).

Se ha reportado un aumento en la frecuencia de sangrado gastrointestinal superior con los ISRS, especialmente en combinación con antiinflamatorios no esteroideos (guías de Canadá). Además, hay estudios observacionales que han mostrado asociación de los ATC con reflujo gastroesofágico, pero en esto puede haber sesgo de prescripción.

7.2 Efectos anticolinérgicos

Consisten en sequedad bucal y ocular, retención urinaria y estreñimiento. Se presentan con mayor frecuencia con los ATC, seguidos por los antidepresivos duales y la mirtazapina, en comparación con los ISRS (11,30).

7.3 Sudoración

La sudoración se presenta con mayor frecuencia con los ISRS (30).

7.4 Insomnio

El insomnio se presenta con mayor frecuencia con los ISRS que con la mirtazapina y otros antidepresivos (30).

7.5 Efectos cardiovasculares

Los ATC tienen una mayor frecuencia que los otros antidepresivos de taquicardia sinusal, hipotensión postural e hipertensión episódica. Además, pueden producir alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma por alteraciones en la conducción atrioventricular y la repolarización. Esto puede estar asociado con un incremento de la probabilidad de hipotensión grave, y arritmias auriculares y ventriculares, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca o cuando hay aumento de los niveles plasmáticos. Esto último puede ocurrir por sobredosis, interacción con otras drogas, la edad avanzada o enfermedad hepática (11). Por consiguiente, no se recomienda el uso de ATC en pacientes ancianos, con enfermedad cardíaca o que estén tomando múltiples medicamentos con los que podría haber interacciones.

No hay asociación de los ISRS con alteraciones en la conducción cardíaca ni en la presión arterial, por lo que no tendrían contraindicación en pacientes con trastornos cardíacos. No obstante, se podría sugerir precaución al prescribir citalopram, fluvoxamina y trazodona en pacientes con enfermedades cardiovasculares, pues hay reportes de caso de arritmias con estos medicamentos.

Los antidepresivos duales, como la venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina, podrían aumentar el riesgo de hipertensión arterial, especialmente con dosis altas. Por esta razón, se recomienda el monitoreo de la presión arterial en los pacientes que las toman. Además, en sobredosis, los antidepresivos duales tienen mayor toxicidad y se ha reportado más con venlafaxina, pero hay que tener presente que lleva más tiempo en el mercado.

7.6 Disfunción sexual

Hay fuerte evidencia de que el bupropion tiene menor riesgo de producir disfunción sexual que los ISRS. Hay moderada evidencia de que la paroxetina se asocia con mayor riesgo de disfunción sexual (19).

7.7 Somnolencia

Hay moderada evidencia de que la trazodona tiene mayor riesgo de somnolencia que los ISRS y los antidepresivos duales (19). También, puede presentarse somnolencia con la mirtazapina, la agomelatina y los ATC, especialmente la amitriptilina (11,14,21,30).

7.8 Aumento de peso

Hay fuerte evidencia de que la mirtazapina lleva a riesgo de ganancias de peso significativas que son casi cuatro veces la de otros antidepresivos (19,30).

7.9 Síndrome serotoninérgico

Puede ocurrir con sobredosis de ISRS, combinaciones de ISRS con IMAO u otros agentes serotoninérgicos, o cuando no se ha tenido un adecuado periodo de lavado al cambiar un antidepresivo por otro, especialmente si en el cambio está involucrado un IMAO. En esos casos, debe esperarse un tiempo prudencial después de suspender un antidepresivo e iniciar otro.

7.10 Conductas suicidas

Hay moderada evidencia de un incremento pequeño de las ideas y conductas suicidas en los primeros días después de la iniciación del tratamiento con antidepresivos, especialmente en personas jóvenes. Esto ha sido explicado por el incremento de las ideas de suicidio relacionadas con la acatisia y el incremento de la ansiedad que es producida por los antidepresivos en algunas personas, y porque la motivación puede mejorar antes de que disminuyan las ideas depresivas (11). No hay evidencia suficiente de que algún antidepresivo tenga mayor riesgo que otros en ese aspecto (5,33). Por lo anterior, sería recomendable que se haga un monitoreo cuidadoso del paciente siempre que se inicie un antidepresivo. Además, ya que los ATC han explicado la mayor parte de las muertes por sobredosis de antidepresivos, se debe tener precaución al prescribirlos a pacientes con alto riesgo de suicidio (32).

7.11 Hiponatremia

Hay reportes de caso y estudios observacionales que sugieren que hay mayor riesgo de hiponatremia en ancianos que toman ISRS y antidepresivos duales, pero aún no hay suficiente evidencia (19).

7.12 Convulsiones

Aunque no hay suficiente evidencia, se ha observado que con los ISRS no hay incremento en el riesgo de convulsiones, pero sí con ATC. Con el bupropion no se ha demostrado que haya aumento del riesgo a dosis terapéuticas, pero sí cuando se toman por encima del rango recomendado. Según un estudio observacional sobre bases de datos de prescripciones, los antidepresivos duales y la combinación de antidepresivos se asocian con una mayor frecuencia de convulsiones, pero debe tenerse en cuenta el sesgo de prescripción (33).

7.13 Fracturas

Hay estudios de casos y controles, y cohortes basados en prescripciones, que han mostrado un riesgo más alto de fracturas en ancianos que toman ISRS (37-39). La evidencia es aún insuficiente por sesgos de prescripción.

7.14 Diabetes

Hay estudios observacionales que han reportado aumento del riesgo de diabetes con el uso a largo plazo de antidepresivos, especialmente con ISRS (19). La fuerza de la evidencia aún es insuficiente.

7.15 Eventos cerebrovasculares isquémicos

De acuerdo con estudios hechos sobre bases de datos de formulaciones, hay una mayor frecuencia de eventos cerebrovasculares isquémicos en ancianos que toman ISRS; pero puede haber sesgo de prescripción (33,35).

7.16 Tromboembolismo venoso

No hay evidencia suficiente de que los antidepresivos aumenten el riesgo de tromboembolismo venoso, aunque hay estudios observacionales que han reportado asociación específicamente con amitriptilina (42).

7.17 Muerte súbita

No se ha encontrado asociación entre muerte súbita y el uso de algún antidepresivo en particular (41). Se ha observado un aumento del riesgo con antidepresivos duales y combinaciones de antidepresivos en ancianos (33). La fuerza de la evidencia es insuficiente aún.

7.18 Síndrome de discontinuación

El síndrome de discontinuación ocurre entre el 0% al 86% de los pacientes, y se caracteriza usualmente por parestesias, somnolencia, cefalea, náuseas, ansiedad en quienes toman ISRS, y sudoración y cefalea en los tratados con ATC. Hay mayor riesgo de síndrome de discontinuación en pacientes que toman paroxetina y venlafaxina, en comparación con otros antidepresivos, y también en los que tuvieron ansiedad al inicio del tratamiento, niños y adolescente, y en los que tienen antecedente de un síndrome de discontinuación. En estos pacientes se debe tener especial cuidado de suspender gradualmente el antidepresivo, pero es recomendable hacerlo así con todos (11,19).

Finalmente, aunque hay evidencia de que el hypericum puede ser eficaz para la obtención de respuesta al tratamiento en pacientes con episodios depresivos moderados y que tiene una baja frecuencia de efectos adversos y de abandono temprano del tratamiento por estos, no puede recomendarse su uso, porque los estudios se han hecho con hypericum de óptima calidad y no hay garantía de que esta sea igual en las presentaciones disponibles en el mercado (10). Además, no hay suficiente evidencia en episodios depresivos graves ni para remisión completa del episodio depresivo.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente con episodio depresivo moderado y grave tenga un tratamiento farmacológico adecuado, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Fármacos antidepresivos.
- Médicos especialistas en psiquiatría que puedan prescribir los fármacos y hacer el seguimiento de los pacientes, o supervisar a los médicos de familia que hagan esta tarea.
- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para dar recomendaciones pertinentes al paciente y a sus familiares sobre el tratamiento.
- Médicos e instituciones que estén en capacidad de reconocer y manejar los raros, pero posibles efectos adversos graves producidos por antidepresivos.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

El grupo desarrollador discute en primer lugar cómo la evidencia disponible indica que no existen diferencias significativas respecto a la eficacia de los antidepresivos, excepto casos específicos: reboxetina (por menor respuesta), agomelatina y desvenlafaxina (evidencia insuficiente). Para la elección del antidepresivo hay que tener en cuenta los efectos secundarios posibles. Estos deben mostrarse de una forma clara que permita una adecuada toma de decisiones informadas. El grupo hace especial mención al riesgo cardiovascular con el uso de antidepresivos tricíclicos y al uso de ISRS en pacientes con sangrado gastrointestinal.

El uso de un antidepresivo en particular está, entonces, condicionado sobre los beneficios que obtendrían los pacientes con diagnóstico de depresión y los riesgos que para su caso particular implicaría la toma de uno u otro fármaco. Los beneficios están relacionados con el control de los síntomas depresivos y enfocados hacia la remisión de síntomas y recuperación funcional.

Debe tenerse precaución con el uso de hierba de San Juan, pues sobre este tipo de medicaciones no es posible tener control sobre la concentración ni la biodisponibilidad de las fórmulas. De igual forma, la evidencia sobre reboxetina pone de manifiesto un balance desfavorable entre beneficios y riesgos, por lo cual no se recomienda como alternativa terapéutica para el tratamiento de la depresión.

Otro fármaco considerado fue la agomelatina, de reciente introducción en el mercado en Colombia. La evidencia disponible no aporta información suficiente para hacer un balance entre beneficios y riesgos, por lo cual el grupo desarrollador considera que no es viable recomendar su uso.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular los pacientes prefieren que el profesional que prescriba los antidepresivos tenga un amplio conocimiento del tratamiento de la depresión.

11. Implicaciones sobre los recursos

Como parte de esta recomendación se adelantó un análisis económico que comparó la costo efectividad relativa de todas las alternativas de tratamiento más comúnmente usadas en el país (véase sección 2, punto 3). Dicho análisis se basó en un árbol de decisiones que comparó los costos y desenlaces obtenidos en 15 meses de seguimiento de los pacientes tratados por un nuevo episodio de depresión, quienes no recibían medicación previa; por tanto, los medicamentos fueron evaluados como primera

línea. Se midieron los desenlaces de “respuesta, recaída, abandono (global, considerando el abandono por eventos adversos) y remisión”. La información de costo de medicamentos y costos de tratamiento ambulatorio fue específica para Colombia, y la información sobre efectividad fue tomada de los estudios más relevantes publicados en la literatura médica. En el análisis se exploraron los efectos en el subgrupo de pacientes con contraindicaciones para los ATC, así como el efecto de las altas tasas de abandono asociadas con cada medicamento.

Los resultados mostraron que en la población general mayor de 18 años, sin contraindicaciones evidentes, la amitriptilina y la fluoxetina son las opciones de tratamiento más costo efectivas. La sertralina y la mirtazapina mostraron ser muy eficientes, pues su uso se asocia con mayor beneficio obtenido por peso invertido, que las deja como dos opciones válidas desde el punto de vista económico. Todas las demás opciones de tratamiento evaluadas fueron dominadas⁹, y, por tanto, se consideran ineficientes desde el punto de vista económico.

En pacientes en los que los ATC están contraindicados, la fluoxetina se mostró como la opción más costo efectiva, pero la ganancia en años de vida ajustados por calidad fue mucho mayor con la sertralina y la mirtazapina, las cuales mostraron nuevamente ser las alternativas de manejo más eficientes en estos pacientes.

Los análisis de sensibilidad mostraron que ante las tasas más bajas de respuesta y las más altas de abandono reportadas en la literatura, la amitriptilina sigue siendo costo efectiva, pero su ganancia en años de vida ajustados por calidad es mucho menor que la sertralina; esta última es la opción más eficiente. Es decir, con el uso de la sertralina se obtiene mayor beneficio por peso invertido, aun en las tasas de respuesta más bajas.

12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

⁹ La alternativa que es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación es una estrategia *dominada* y la alternativa que es menos costosa y más efectiva es una estrategia *dominante*.

13. Recomendaciones para investigación

Se requiere que se adelanten investigaciones que incluyan como desenlaces primarios los desenlaces críticos, en particular con agomelatina. Los desenlaces críticos son la remisión de los síntomas, la recuperación funcional y la calidad de vida.

14. Indicadores de adherencia sugeridos

Número de pacientes con depresión moderada o severa que reciben tratamiento antidepresivo psicofarmacológico *100/Número de pacientes con diagnóstico de depresión moderada o severa.

Referencias

1. Zimmerman M, Posternak M, Friedman M, et al. Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants? *Am J Psychiatry*. 2004;161:1285-89.
2. Kim HM, Zivin K, Ganoczy D, et al. Predictors of antidepressant initiation among U.S. veterans diagnosed with depression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:1049-56.
3. Bauer M, Monz BU, Montejo AI, et al. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: Results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. *Eur Psychiatry*. 2008;23:66-73.
4. Möller HJ. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256:476-96.
5. Stone M, Lauggghren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009;339:b2880.
6. Uher R, Farmer A, Henigsberg N, et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Int Med*. 2000;132:743-56.
7. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb *hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30(suppl 2):129-34.
8. Gaster B. St John's wort for depression. A systematic review. *Arch Int Med*. 2000;160:152-6.
9. Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med*. 2000;132:743-56.
10. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD000448.
11. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.

12. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c4737.
13. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16:93-100.
14. Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, et al. Efficacy and Safety of Agomelatine in the Treatment of Major Depressive Disorder. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:135-144
15. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, et al. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8 week, multicenter, randomized placebo trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:616-26.
16. Liebowitz MR, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/d for the treatment of major depressive disorder: a systematic review of clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12.
17. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD006117.
18. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et al. Mirtazapina versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD006528.
19. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression: an update of the 2007 comparative effectiveness review. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Report No.: 12-EHC012-EF. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. [internet]. 2011 [citado: 30 de julio de 2012]. Disponible en: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=862&pageaction=displayproduct>
20. Kennedy SH, Sakina S, Fulton K, et al. A Double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:329-33.
21. Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25:305-14.
22. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *International Clin Psychopharmacol*. 2011;26:252-62.
23. Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:109-20.

24. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: A systematic review of observational studies. *Can Med Assoc J.* 2009;180:291-7.
25. Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;23:1-12.
26. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:746-58.
27. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD004186.
28. Mottram PG, Wilson K, Strobl JJ. Antidepressives for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD003491.
29. Kok RM, Aartsen M, Nolen WA, et al. The course of adverse effects of nortriptyline and venlafaxine in elderly patients with major depression. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:2112-7.
30. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et al. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressives in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2010;24:35-53.
31. Martín-Merino E, Ruigómez A, García L, et al. Depression and treatment with antidepressives are associated with the development of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1132-40.
32. Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, et al. Variation in the risk of suicide attempts and completed suicides by antidepressant agent in adults: a propensity score-adjusted analysis of 9 years' data. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:497-506.
33. Coupland CAC, Dhiman P, Barton G, et al. A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database. *Health Technol Assess.* 2011;15:1-202.
34. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ.* 2005;330:396.
35. Trifiró G, Dieleman J, Sen EF, et al. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:252-8.
36. Chen Y, Guo JJ, Li H, et al. Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *Ann Pharmacother.* 2008;42:177-84.
37. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2008;82(2):92-101
38. Gagne JJ, Patrick AR, Mogun H, et al. Antidepressants and fracture risk in older adults: a comparative safety analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:880-7.

39. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int.* 2012;23:365-75.
40. Woolcott JC. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2009;169:1952-60.
41. Martínez C, Assimes TL, Mines D, et al. Use of venlafaxine compared with other antidepressives and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ.* 2010;340:c249.
42. Jick S, Li L. Antidepressant drug use and risk of venous thromboembolism. *Pharmacotherapy.* 2008;28:144-50.
43. Opatrny L, Delaney JA, Suissa S. Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:76-81.

Capítulo 12. Tiempo de espera para valorar eficacia de tratamiento farmacológico

1. Preguntas

20. ¿Cuál es el tiempo de espera para valorar la eficacia de un fármaco antidepresivo en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de depresión?

2. Recomendaciones

12.1 Si durante la tercera semana de tratamiento el paciente adulto con diagnóstico de depresión no ha tenido algún tipo de mejoría de los síntomas depresivos, a pesar de tener una adecuada adherencia, se debe ajustar la dosis, o cambiar de antidepresivo.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Punto de buena práctica clínica

- Todo paciente al que se le haya iniciado o modificado el tratamiento con antidepresivos debe evaluársele su respuesta al tratamiento farmacológico durante los controles. Esta evaluación debe incluir la exploración de efectos adversos, mejoría y riesgo de suicidio

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas en el tratamiento farmacológico de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

Una serie de estudios clínicos sugiere que los pacientes que experimentan una mejoría clínica durante las primeras dos semanas de tratamiento no pueden atribuir la respuesta al medicamento *per se*, sino al efecto placebo (1). Por otro lado, la probabilidad de obtener respuesta clínica a dosis terapéuticas después de seis a ocho semanas de tratamiento antidepresivo es menor al 20%, cuando en las primeras tres a cuatro semanas la respuesta ha sido mínima o nula. Se considera que incluso una mínima respuesta (reducción del 20% de los síntomas) en las primeras dos semanas es un predictor significativo de la respuesta después de seis a ocho semanas; algunos autores consideran que además de evaluar el tiempo de respuesta, el clínico debe realizar un seguimiento semana a semana que le

permita determinar si la mejoría es continua y constante, antes de decidir mantener o cambiar de estrategia (2).

Existen opiniones divididas respecto al tiempo de espera necesario para evaluar la eficacia de un antidepresivo; aunque varios autores plantean que se requiere un periodo mínimo de 12 semanas con dosis adecuadas, aún no se ha establecido claramente cuáles son las variaciones entre los diferentes tipos de antidepresivos (3). Es esencial, entonces, establecer cuál es el tiempo de espera para valorar la eficacia de un antidepresivo en pacientes con diagnóstico de depresión, para brindarle herramientas al médico que le permitan determinar cuándo modificar el esquema farmacológico.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente¹⁰

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

En la guía NICE 90 (4) resaltan la importancia de aclarar cuál es el tiempo óptimo para un cambio de tratamiento, porque hacerlo muy temprano puede llevar al rechazo de un tratamiento efectivo y a seguir en una serie posterior de cambios terapéuticos. Además, aumentar la dosis muy rápido puede hacer que dosis innecesariamente altas lleven a aumento de los efectos colaterales y a discontinuación del tratamiento (5). Por otra parte, retrasar el cambio en el tratamiento puede prolongar los síntomas depresivos y llevar al paciente a pérdida de fe y a aumento de la morbilidad y mortalidad relacionada con la depresión. Los hallazgos que soportan la recomendación incluyen la evidencia de nueve artículos que se describen a continuación.

Posternak y Zimmerman (6) hicieron un metaanálisis que incluyó 47 estudios controlados con placebo, que tenían un seguimiento de hasta seis semanas. Ellos encontraron que el 35% de la mejoría ocurrió en la primera semana y el 25%, en la segunda, pero algunas personas continuaron mejorando después.

En el estudio STAR-D (7) hicieron un seguimiento de hasta 12 semanas, y observaron un tiempo promedio para respuesta al citalopram de 5,7 semanas. El 65% de los pacientes respondieron antes de 6 semanas, y algunos pacientes respondieron después de las 12 semanas.

¹⁰ Tanto en los estudios revisados por nosotros, como en los incluidos en las guías NICE y de Canadá, hicieron las siguientes definiciones: 1. mejoría: disminución de un 20% en la escala de depresión. 2. Respuesta: disminución de un 50% o más en el puntaje en la escala de depresión. 3. Remisión: disminución hasta un rango de “normalidad” del puntaje en la escala de depresión (usualmente menor o igual a 8 en la escala de Hamilton de depresión).

En un ensayo clínico controlado de 372 pacientes de atención primaria que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con sertralina, mianserina o placebo, y se siguieron por 24 semanas, encontraron que del 58% al 91% respondieron antes de 6 semanas, y del 79% al 98%, antes de 12 semanas (8).

De acuerdo con estudios que en su mayoría son con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, el incremento de la dosis a las tres semanas en los que no han respondido no mejora el pronóstico a las seis semanas (9).

En un metaanálisis de estudios que comparaban mirtazapina con placebo y que hacían un seguimiento de máximo seis semanas, encontraron que del 60% al 76% de los pacientes que tomaban antidepresivos en comparación con el 52% que tomaban placebo habían tenido una mejoría del 20% a las dos semanas. Además, entre quienes no habían mejorado a las dos semanas, la probabilidad de no haber tenido una respuesta (valor predictivo negativo) sostenida fue del 89% (10).

En otro estudio, la probabilidad de no haber tenido respuesta a las cinco semanas entre quienes no habían mejorado a las dos semanas fue del 54%; a las tres semanas, del 74% al 83%, y las cuatro semanas, del 96% al 99% (11). En otro estudio, si las personas no habían tenido mejoría a las dos, tres y cuatro semanas, tenían probabilidades de no haber tenido respuesta a las seis semanas del 65% al 72%, 77% al 94% y 82% al 94%, respectivamente (12).

En dos estudios de ocho semanas de seguimiento con fluoxetina y en un análisis agrupado de 14 estudios con escitalopram (13-15), hallaron que la probabilidad de no haber tenido respuesta al final del seguimiento era del 55% al 64% entre quienes no habían mejorado a las dos semanas, del 80% al 82% en quienes no habían mejorado a las cuatro semanas y del 90% al 93% si no habían mejorado a las seis semanas.

En un estudio abierto a 12 semanas con fluoxetina, describieron que la probabilidad de no conseguir la remisión (HAMD < 8) fue del 49% en quienes habían tenido un 25% de mejoría a las cuatro semanas, 59% a 69% si no habían mejorado a las seis semanas y 77% si no habían mejorado a las ocho semanas (16).

Un estudio observacional de 795 pacientes hospitalizados encontraron que la probabilidad de no tener respuesta fue del 37% en quienes no habían mejorado a las dos semanas y 43% en quienes no habían mejorado a las cuatro semanas. Además, las probabilidades de no tener remisión fueron del 69% para los que no habían mejorado a las dos semanas y 72% si no habían mejorado a las cuatro semanas (17).

En la guía concluyen que las probabilidades de falta de respuesta y remisión si no había mejoría fueron para los estudios más cortos y los valores predictivos más bajos en estudios más largos, abiertos y con pacientes más graves. Si se toma un punto medio, con un periodo de evaluación de ocho semanas, las probabilidades de falta de respuesta serían: 60% si no había mejoría a las dos semanas y 80% si no había mejoría a las cuatro semanas. Por consiguiente, un tiempo razonable para considerar un cambio en el tratamiento sería a las tres a cuatro semanas. En pacientes con fallas previas en el tratamiento o que están más graves se puede tomar un tiempo mayor. Además, ya que se observó que una frecuencia más alta de evaluaciones entre las semanas dos y seis está asociada con un mejor pronóstico, se recomienda que si no hay mejoría detectable entre la semana dos y cuatro, los pacientes deben ser seguidos semanalmente y considerar cambiar el tratamiento a las tres a cuatro semanas. Y que los pacientes que están mejorando deben seguir en monitoreo, y si la respuesta es insuficiente a las seis semanas, se debe cambiar el tratamiento.

5.2 Evidencia de la guía CANMAT

En la guía canadiense describen que la mejoría temprana es un indicador de respuesta y remisión (18); además, incluyen el estudio STAR-D, en el que se sugiere que los pacientes que muestran una mejoría mayor al 20% después de cuatro a seis semanas de tratamiento deben continuarlo por otras dos a cuatro semanas antes de considerar estrategias adicionales (6). Los autores de la guía proponen que los pacientes que tienen menos de un 20% de mejoría en una escala de depresión después de dos semanas deben tener un cambio en el tratamiento, por ejemplo, un incremento en la dosis (18,19).

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

En la actualización se encontraron tres revisiones sistemáticas y un ensayo clínico que aportan información para la recomendación. En la tabla 51 se presenta un resumen de los resultados. El primero es un metaanálisis publicado por Papakostas y colaboradores (2), quienes tomaron ECA que comparaban los antidepresivos (imipramina, fenelzina, antidepresivos tricíclicos no especificados, mianserina, fluoxetina, amitriptilina, moclobemida, oxaprotilina, venlafaxina y duloxetina) con placebo, y encontraron en los pacientes tratados con antidepresivos una frecuencia de mejoría clínica a las dos semanas que era 2,06 veces a la de los tratados con placebo (IC 95%: 1,52; 2,80) (2).

En otra revisión de la literatura de ensayos clínicos controlados evaluaron, en mayores de 60 años, la velocidad de respuesta a los antidepresivos durante un periodo de 6 a 12 semanas, y se comparó con la de los jóvenes. Encontraron un aumento progresivo en la tasa de respuesta: en la semana 1 la tasa de respuesta acumulativa fue del 5%; en la semana 2, del 20%; en la semana 3, del 30%; en la semana 4, del 40%; en la semana 5, del 50%, y en la semana 6, del 65%. No se encontraron diferencias entre

jóvenes y ancianos. El porcentaje promedio de disminución en las escalas de depresión en la primera semana bajó desde la evaluación inicial entre un 7% y un 32%; en la segunda semana, entre un 3% y un 43%; en la cuarta semana, entre un 13% y un 53%; en la sexta semana, entre un 18% y un 60%; en la octava semana, entre un 39% y un 64%; en la décima semana, entre un 45% y un 60%, y en la semana 12, entre un 47% y un 84%. A partir de la sexta semana la disminución promedio en el puntaje se mantuvo casi igual (20).

En otro metaanálisis de ECA que comparaban ISRS con placebo en personas menores de 65 años con trastornos depresivos moderados encontraron que el efecto del tratamiento fue mayor en la primera semana, con una disminución gradual en la magnitud de los beneficios incrementales semana a semana (21). En este estudio se encontró una alta probabilidad de sesgo de publicación.

En el ECA de Van Calker y colaboradores (22) con sujetos hospitalizados con edades entre 18 y 65 años evaluaron el tiempo a la respuesta al tratamiento de combinación farmacoterapia (sertralina 50 mg al inicio, y aumentada a criterio clínico después del día 14 o amitriptilina) más psicoterapia interpersonal, durante un seguimiento de cinco semanas. Los investigadores encontraron que la mediana de tiempo hasta la mejoría (en un 20%) fue de nueve días, después de dos semanas el 80% de los pacientes se mejoraron y después de cinco semanas, el 98%. Después de la segunda semana, el 59% de los pacientes había tenido una mejoría sostenida¹¹, y esta proporción aumentó al 76% de los participantes después de cinco semanas. La mejoría sostenida se asoció con respuesta al tratamiento, pues de los que habían tenido este tipo de mejoría, el 82% tuvo respuesta en la semana 5. La mediana de tiempo de inicio de la respuesta fue 13 días (22).

¹¹ Mejoría sin ningún tipo de aumento posterior en la puntuación HAMD.

Tabla 51. Resumen de la actualización de la evidencia sobre tiempo de respuesta para el tratamiento con antidepresivos

| Referencia/ Tipo de estudio | Comparación | Número de estudios | Número de participantes en cada brazo | Desenlace | Resultados | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|--|--|--------|----------------------|-------|--------|----|---------|---|---------|----|----------|----|----------|----|----------|----|---|----|----|---|-----|-----|
| Papakostas, 2006 (2) Metaanálisis | AD frente a placebo | 8 reportes de 9 estudios | 7.121 pacientes, 4.076 AD, 3.045 placebo | Respuesta clínica medida en HMD y en CGI a las 2 semanas | OR = 2,06, (IC95%: 1,52; 2,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | Respuesta clínica medida en HMD y en CGI a la primera semana | OR = 1,50 (IC 95%: 1,8; 2,8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Posternak, 2005 (5) Metaanálisis | AD frente a placebo | 47 estudios | AD: 5.158 Placebo: 3.418 | Tiempo de respuesta, una reducción de al menos el 50% en la HAMD o un puntaje en la CGI de 1 o 2 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sem</th> <th>AD %</th> <th>Pob %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>23</td><td>22</td></tr> <tr><td>2</td><td>50</td><td>41</td></tr> <tr><td>3</td><td>69</td><td>63</td></tr> <tr><td>4</td><td>90</td><td>82</td></tr> <tr><td>5</td><td>95</td><td>92</td></tr> <tr><td>6</td><td>100</td><td>100</td></tr> </tbody> </table> | Sem | AD % | Pob % | 1 | 23 | 22 | 2 | 50 | 41 | 3 | 69 | 63 | 4 | 90 | 82 | 5 | 95 | 92 | 6 | 100 | 100 |
| Sem | AD % | Pob % | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 23 | 22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 50 | 41 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 69 | 63 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 90 | 82 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 95 | 92 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 100 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Whyte, 2004 (20) Revisión sistemática | AD en ancianos frente a jóvenes | 7 estudios | N = 1.589 | Respuesta (reducción del 50% Hamilton) | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Semana</th> <th>Porcentaje acumulado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>5</td></tr> <tr><td>2</td><td>20</td></tr> <tr><td>3</td><td>30</td></tr> <tr><td>4</td><td>40</td></tr> <tr><td>5</td><td>50</td></tr> <tr><td>6</td><td>65</td></tr> </tbody> </table> | Semana | Porcentaje acumulado | 1 | 5 | 2 | 20 | 3 | 30 | 4 | 40 | 5 | 50 | 6 | 65 | | | | | | | |
| | | Semana | Porcentaje acumulado | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 50 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 65 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 estudios | N = 3.153 | Porcentaje promedio de disminución en las escalas | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Semana</th> <th>Rango de porcentajes promedio entre los estudios</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>7 y 32</td></tr> <tr><td>2</td><td>3 y 43</td></tr> <tr><td>4</td><td>13 y 53</td></tr> <tr><td>6</td><td>18 y 60</td></tr> <tr><td>8</td><td>39 y 64%</td></tr> <tr><td>10</td><td>45 y 60%</td></tr> <tr><td>12</td><td>47 y 84%</td></tr> </tbody> </table> | Semana | Rango de porcentajes promedio entre los estudios | 1 | 7 y 32 | 2 | 3 y 43 | 4 | 13 y 53 | 6 | 18 y 60 | 8 | 39 y 64% | 10 | 45 y 60% | 12 | 47 y 84% | | | | | | | |
| Semana | Rango de porcentajes promedio entre los estudios | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 7 y 32 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 3 y 43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 13 y 53 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 18 y 60 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 39 y 64% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 45 y 60% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | 47 y 84% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Van Calker, 2009 (21) ECA | IPT más AD frente a AD (amitriptilina y sertralina) | 1 | N = 130 IPT más AD = 65 AD = 65 | Mejoría (Kaplan-Meier) | $\chi^2 = 0,03$, $df = 1$, $p = 0,863$ Log Rank | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | Tiempo hasta la mejoría | La mediana fue de 9 días. ≥ 2 semanas = 80% ≥ 5 semanas = 98% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | Inicio de la respuesta | Mediana: 13 días $\chi^2 = 0,6$, $df = 1$, $p = 0,416$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | Respuesta sostenida | Mediana: 12 días $\chi^2 = 0,05$, $df = 1$, $p = 0,824$; ≥ 2 semanas = 59% ≥ 5 semanas = 76% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Abreviaturas: AD: antidepresivos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En la tabla de calidad de la evidencia 4 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 4. Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 12

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|--|-------------------------|
| Antidepresivos comparados con placebo | Respuesta temprana sostenida (que no presenta empeoramiento de los síntomas) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Antidepresivos comparados con placebo | Respuesta 6 semanas | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| ISRS comparados con placebo | Respuesta temprana 1 semana | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Respuesta 6 semanas | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Remisión temprana 1 semana | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Remisión 6 semanas | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| TIP más AD frente a AD más Cuidado usual | Respuesta 5 semanas | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Remisión 5 semanas | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

De acuerdo con lo revisado en las guías y en la literatura, la mayoría de los pacientes responden al antidepresivo antes de seis semanas, pero algunos pueden demorarse más. Además, si se considera que “mejoría” es la disminución en un 20% de los síntomas depresivos, los pacientes pueden empezar a mejorar en las dos primeras semanas. La falta de esta mejoría puede indicar una alta probabilidad de que el paciente no responda posteriormente al tratamiento. Sin embargo, las probabilidades que muestran los estudios pueden ser más bajas si el estudio es de mayor duración e incluyó pacientes más graves. En general, si los pacientes no han tenido mejoría después de la segunda semana, la probabilidad de no tener respuesta es de aproximadamente el 60%, y si no han mejorado después de la cuarta semana, la probabilidad de no tener respuesta es de aproximadamente el 80%. Por lo tanto, la recomendación sería observar si los síntomas han mejorado al menos un 20% en la tercera o cuarta semanas, y si no ha sido así, cambiar el régimen antidepresivo, bien sea aumentando la dosis o cambiando el medicamento.

Ya que los estudios muestran que la mayoría de los pacientes han respondido al tratamiento antes de la sexta semana, si se observa que un paciente no tiene una disminución de por lo menos un 50% de los síntomas depresivos en la semana seis, debe cambiarse el régimen antidepresivo, bien sea aumentando la dosis o cambiando el medicamento.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea manejado adecuadamente, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal médico entrenado con los conocimientos necesarios para elegir el tratamiento indicado para el paciente con trastorno depresivo, así como para evaluar su efectividad en la remisión de los síntomas depresivos y tomar la decisión de cambio de medicamento en caso de una falla terapéutica inicial.
- Garantizar el acceso y la oportunidad del paciente a citas de control con el médico tratante, con el fin de tener un monitoreo continuo de la evolución del trastorno depresivo, y con base en esta, tomar decisiones de continuación o cambio de la farmacoterapia.
- Disponibilidad de una red de referencia y contrarreferencia que le permita al paciente con trastorno depresivo acceder a un servicio de salud mental especializado y recibir atención oportuna.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Al formular estas recomendaciones, el paciente con trastorno depresivo se ve beneficiado, ya que el médico tratante estará más pendiente, consciente y con un mejor conocimiento acerca del tiempo que deberá esperar para empezar a notar mejoría de la sintomatología; también, sabrá en qué momento disminuye la probabilidad de que el paciente sea respondedor al fármaco que está tomando y se debe considerar cambio del medicamento, aspectos que al tenerlos en cuenta mejoran el pronóstico y la evolución de la depresión.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular los pacientes prefieren que el profesional que prescriba los antidepresivos tenga un amplio conocimiento del tratamiento de la depresión y se garantice el seguimiento oportuno.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Indicadores de adherencia sugeridos

Número de personas que han recibido tratamiento antidepresivo de acuerdo con las GAI_depresión a quienes se les cambia el esquema a las 8 semanas de iniciado el tratamiento * 100/ Número de personas que no han respondido al tratamiento antidepresivo a las 8 semanas de iniciado el tratamiento

Referencias

1. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, et al. Identification of true drug response to antidepressants. Use of pattern analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:782-6.
2. Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, et al. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:56-60.
3. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin N Am*. 2003;26:457-94.
4. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
5. Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, et al. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *Br J Psychiatry*. 1999;174: 297-303.
6. Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? *J Clin Psychiatry*. 2005;66:148-58.
7. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163:28-40.
8. Malt UF, Robak OH, Madsbu HP, et al. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP). I: Randomised double-blind study. *Br Med J*. 1999;318:1180-4.
9. Adli M, Baethge C, Heinz A, et al. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*. 2005;255:387-400.
10. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg APP, et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:344-53.
11. Stassen HH, Delini-Stula A, Angst J. Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival-analytical approach. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1993; 3:127-35.

12. Szegedi A, Muller MJ, Angheliescu I, et al. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:413-20.
13. Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, et al. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1500-3.
14. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1423-8.
15. Baldwin DS, Stein DJ, Dolberg OT, et al. How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalized anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomized controlled trial database. *Hum Psychopharmacol Clin Exper*. 2009;24:269-75.
16. Quitkin FM, Petkova E, McGrath PJ, et al. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? *Am J Psychiatry*. 2003;160:734-40.
17. Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, et al. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *J Affect Disord*. 2009;115:439-49.
18. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*. 2009; 117 Suppl 1:S1-64.
19. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2009;117(Suppl 1):S26-43.
20. Whyte EM, Dew MA, Gildengers A, et al. Time course of response to antidepressants in late-life major depression. Therapeutic implications. *Drugs aging*. 2004;21:531-54.
21. 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.
22. Van Calker D, Zobel I, Dykieriek P, et al. Time course of response to antidepressants: predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy. *J Affect Disord*. 2009;114:243-53

Capítulo 13. Tratamiento psicoterapéutico fase aguda

1. Preguntas

21. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave, el tratamiento psicoterapéutico combinado con tratamiento farmacológico, comparado con psicoterapia o farmacoterapia solos ¿es más efectivo en términos de remisión de síntomas, mejor calidad de vida, recuperación funcional, disminución del riesgo suicida, intento de suicidio y suicidios?

22. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve moderada o grave, ¿cuál es el tratamiento psicoterapéutico solo o en combinación con farmacoterapia, entre terapia cognitivo conductual, psicoterapia psicodinámica, interpersonal, grupal, psicoeducación o grupos de soporte, al comparar entre ellos el más efectivo en términos de remisión de síntomas, mejor la calidad de vida, recuperación funcional o disminución del riesgo suicida, intento de suicidio, suicidios y posibilidad de efectos adversos?

23. ¿Cuánto es el tiempo adecuado de tratamiento con psicoterapia (o número de sesiones necesarias) para obtener respuesta terapéutica, remisión de síntomas y recuperación funcional en pacientes con diagnóstico de depresión?

2. Recomendaciones

13.1 Para pacientes adultos con depresión leve se deben realizar intervenciones psicoterapéuticas de menor intensidad (psicoeducación) como primera opción.

Recomendación fuerte a favor de la intervención de menor intensidad.

13.1.1 En pacientes adultos con depresión leve con síntomas persistentes después de tres meses de seguimiento (recomendación 5.2.3) se debe iniciar una intervención psicoterapéutica de tipo TCC (terapia cognitiva conductual).

Recomendación débil a favor de la intervención con TCC.

13.2 Para pacientes adultos con depresión moderada o grave ofrezca una combinación de antidepressivo y psicoterapia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención combinada.

13.2.1 La psicoterapia de primera línea es la TCC.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

13.2.2 La psicoterapia de segunda línea es TIP (terapia interpersonal) individual.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

13.2.3 La tercera línea incluye la terapia psicodinámica breve o terapia grupal.

Recomendación débil a favor de la intervención.

13.3 Para todas las personas que reciban TCC individual la duración debe ser entre 16-20 sesiones en 3-4 meses. También considere proveer 2 sesiones por semana durante las primeras 2 o 3 semanas en personas con depresión moderada a grave, y 3-4 sesiones de seguimiento a lo largo de los 3-6 meses siguientes para todas las personas con depresión.

Recomendación fuerte a favor de la frecuencia y duración de la intervención con TCC.

13.4 Para las personas que reciban TIP la duración del tratamiento debe ser entre 16-20 sesiones en 3-4 meses. Para aquellas con depresión moderada a grave considere proveer 2 sesiones por semana durante las primeras 2-3 semanas, y 3-4 sesiones de seguimiento a lo largo de los 3-6 meses siguientes para todas las personas con depresión.

Recomendación fuerte a favor de la frecuencia y duración de la intervención con TIP.

13.5 La terapia cognitivo-conductual grupal (TCCG) debe consistir de 10-12 sesiones de 8-10 participantes por 12-16 semanas, incluido el seguimiento.

Recomendación débil a favor de la frecuencia y duración de la intervención con TCCG.

13.6 La psicoterapia psicodinámica de plazo corto se considera para todas las personas con depresión leve a moderada, con una duración entre 16-20 sesiones en 4-6 meses.

Recomendación débil a favor de la frecuencia y duración de la intervención con psicoterapia psicodinámica breve.

Puntos de buena práctica clínica

- En los pacientes con depresión grave se debe iniciar primero el manejo antidepresivo y cuando se observe respuesta iniciar la psicoterapia.

- La duración de cada sesión de psicoterapia varía entre 30 y 45 minutos según la técnica empleada.
- En pacientes con problemas de pareja o familia que perpetúen los síntomas depresivos se sugiere psicoterapia de pareja o familia.
- Todas las intervenciones terapéuticas para pacientes con depresión deben ser provistas por profesionales competentes o entrenados (psiquiatras, médicos, psicólogos clínicos, enfermeras entrenadas en salud mental) en el modelo terapéutico usado (basado en un manual). Los terapeutas deben recibir supervisión regularmente y evaluar los resultados de la intervención de manera periódica.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a médicos generales, especialistas y psicólogos clínicos o con experiencia en clínica en el tratamiento psicoterapéutico de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

Dentro de los tratamientos descritos para pacientes con diagnóstico de depresión se encuentran diferentes alternativas, los dos grupos principales incluyen el tratamiento farmacológico y las intervenciones psicoterapéuticas. En los últimos 30 años se han realizado múltiples estudios comparativos controlados que evalúan los efectos de la psicoterapia y los medicamentos, en comparación con situaciones control y otros tratamientos (1). Ambos tipos de tratamiento han mostrado resultados variables, algunos más prometedores que otros, en el manejo de la depresión.

En lo referente al tratamiento psicoterapéutico, se considera que una psicoterapia adecuada en depresión debe permitir a los pacientes reconocer las emociones y sentimientos negativos e incómodos (tristeza, ansiedad, decepción y rabia), que pueden ser respuestas normales frente a situaciones difíciles, y ante las cuales debe promoverse la tolerancia; pero también las emociones y sentimientos asociados con la depresión a manera de síntomas propiamente dichos que deben ser intervenidos terapéuticamente. Adicionalmente, una buena intervención ayuda al paciente a desarrollar nuevas aptitudes y estrategias más asertivas para afrontar sus necesidades y mejorar las relaciones con otros (2). En la actualidad existe una gran variedad de intervenciones psicoterapéuticas, por lo cual se hace esencial conocer las alternativas, la duración de la intervención, el fundamento científico que las respalda y la evidencia de su efectividad al finalizar el tratamiento y a largo plazo.

Las alternativas psicoterapéuticas varían en su enfoque teórico, en la técnica que se emplea, en la duración de la intervención (número de sesiones) y en la frecuencia de las sesiones (varias veces por semana, semanal, quincenal, etc.).

La terapia cognitivo conductual es una intervención limitada en el tiempo, que se enfoca en el síntoma actual del paciente, partiendo de la premisa de que las creencias distorsionadas sobre sí mismo, el mundo y el futuro mantienen el afecto depresivo y llevan a comportamientos maladaptativos. La intervención busca que el paciente aprenda a reconocer patrones de pensamientos automáticos relacionados con dichos comportamientos y aprenda formas más adaptativas de respuesta (3).

La terapia interpersonal fue desarrollada en los años setenta para el tratamiento ambulatorio de pacientes con trastorno depresivo mayor; sin embargo, en la actualidad se ha adaptado para el tratamiento de múltiples trastornos psiquiátricos. Este tipo de psicoterapia sigue como guía un manual y utiliza un formato limitado en el tiempo (el formato original incluye 16 sesiones). La terapia se centra en las relaciones interpersonales actuales del paciente y en el contexto social inmediato, y entiende estos factores como participantes en la génesis y el mantenimiento de la depresión (3). La terapia promueve cambios activos para ayudar al paciente a encontrar soluciones y para adaptarse a problemas interpersonales (4).

La terapia psicodinámica, por su parte, da gran importancia a la relación entre el terapeuta y el paciente, y se basa en principios psicoanalíticos, en los cuales las emociones conscientes e inconscientes y los mecanismos de defensa contribuyen al desarrollo de estados emocionales y cognitivos negativos. Este tipo de psicoterapia busca aumentar el autoconocimiento, y promover el reconocimiento y entendimiento del origen e influencia de estos factores en su comportamiento actual; para lograr así la introspección y la mejoría del paciente (3).

Las psicoterapias de grupo son intervenciones en las cuales un conjunto de pacientes con un diagnóstico, característica o situación en común se reúnen con uno o más terapeutas, con el fin de promover la mejoría del individuo dentro del grupo. En este tipo de formato, la técnica y los objetivos específicos de la terapia también siguen los lineamientos del modelo y el enfoque teórico del que se originen (psicodinámico, cognitivo conductual y otros).

La psicoeducación es una intervención que puede ser realizada por profesionales de salud (médicos, enfermeras profesionales, trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales y psicólogos), dirigida al paciente y a sus familiares, que tiene como objetivo informar al paciente acerca de causas, factores de riesgo, signos y síntomas de alarma de su enfermedad, opciones terapéuticas y necesidad de adherencia, tanto al tratamiento que se proponga como a la asistencia a controles médicos.

Los grupos de soporte están conformados por pacientes con un diagnóstico, característica o situación en común, quienes se reúnen con el fin de brindar un espacio de apoyo sin prejuicios ni estigmatización, en el que sus integrantes pueden compartir la experiencia de vivir con la enfermedad y las estrategias, herramientas, tratamientos e intervenciones que les han sido útiles (guía SIGN). La mayoría de estos grupos tienen un carácter anónimo y sin ánimo de lucro; en Colombia, la Fundación Unidos Contra la Depresión (FUNIDEP) ofrece grupos de apoyo, dentro de los cuales se encuentra “deprimidos anónimos”, quienes se reúnen semanalmente¹².

Por otro lado, un aspecto fundamental por tener en cuenta es el tiempo de inicio de la respuesta clínica, ya que una respuesta rápida posiblemente incrementa la adhesión al tratamiento. Los investigadores han utilizado una variedad de enfoques para investigar el proceso de cambio en la psicoterapia y también han utilizado una variedad de estrategias para la determinación del intervalo en el que el cambio debe ser examinado en las medidas de resultado. Hasta hace un tiempo, poco se sabía sobre el periodo exacto durante el cual los efectos de las intervenciones de psicoterapia se hacen evidentes. Sin embargo, en pacientes que reciben terapia cognitiva existen estudios que se han centrado en la identificación de predictores de cambios en síntomas muy grandes de una sesión a otra (es decir, las ganancias súbitas). Algunos de los identificados se han medido en la sesión inmediatamente anterior, y son: los cambios rápidos de la sintomatología y los momentos en los que las medidas del proceso no reflejan las respuestas de los terapeutas (5). Es importante determinar el tiempo de respuesta o número de sesiones en que esta se da, ya que dicha evidencia tiene como propósito disminuir la variabilidad en la práctica clínica y ofrecer alternativas terapéuticas que hayan demostrado ser eficaces en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo.

Es fundamental conocer el impacto y la efectividad de los diferentes tratamientos para poder identificar a los pacientes con diagnóstico de depresión que se beneficiarían de cada intervención (sola o en combinación) según la severidad de su cuadro clínico, su edad y la presencia de comorbilidad (3). El objetivo de contestar estas preguntas es conocer la efectividad de la combinación de intervenciones frente al tratamiento con una sola intervención, con el fin de brindar información que le permita al clínico elegir la mejor opción.

En el anexo 12 se presentan las características de los diferentes tipos de terapia psicológica.

¹² Véase en <http://www.funidep.org>.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

Según la guía NICE 90 (6), la evidencia señala de manera general que las intervenciones psicoterapéuticas tienen un efecto benéfico en el tratamiento de personas con depresión y no poseen un incremento en el riesgo de discontinuación cuando se compara con los antidepresivos. Sin embargo, encuentran algunas diferencias en la efectividad entre las diferentes intervenciones psicológicas. A lo largo de la guía describen varias modalidades de psicoterapia, que se resumen a continuación.

La *terapia cognitivo conductual* (TCC) aporta el mayor cuerpo de evidencia proveniente de 46 estudios, la mayoría de los cuales comparan TCC individual con antidepresivos. Dichos estudios revelan una amplia equivalencia de efecto de la TCC en todos los grados de severidad de la depresión. Los datos provenientes de estudios de efectividad clínica, por su parte, señalan una ventaja clara de la combinación de tratamientos frente al uso de antidepresivos únicamente. En los resultados del modelo económico de salud se evidencia igualmente una relación costo efectiva a favor de la combinación de tratamientos, no solo para la depresión severa, sino, también, para la depresión moderada. A pesar de que la combinación impone mayores costos, también genera mayores beneficios (tablas 52 y 53).

Recomiendan con menor fuerza la *terapia interpersonal*. No recomiendan para tratamiento combinado la activación comportamental, la TCC en pareja, la terapia enfocada en solución de problemas ni la psicodinámica de corto plazo, por falta de evidencia.

Para pacientes con depresión moderada, debe existir disponibilidad de intervenciones variadas: no solo antidepresivos o solo TCC, aunque esta última mostró mejores resultados que solamente usar antidepresivos en los estudios que compararon ambas opciones. Para realizar la escogencia deberían tomarse en cuenta otros factores, como adherencia y respuesta a tratamientos previos. Un cuerpo de datos más limitado en depresión leve tratada con TCC grupal mostró evidencia de beneficio después del tratamiento y durante el seguimiento, comparado con lista de espera.

Eliminó su recomendación previa de TCC breve y propuso una duración de la terapia enfocada en lograr remisión del episodio; además, propuso que el tratamiento debería prolongarse después del tiempo de medición de los desenlaces de respuesta clínica. Igualmente, enfatizó la necesidad de monitoreo rutinario, entrenamiento y supervisión adecuados para los terapeutas. No encontró evidencia de que la consejería, psicoterapia psicodinámica a corto plazo o terapia enfocada en la solución de problemas fueran más efectivas que otras intervenciones.

En cuanto a la *activación comportamental* (AC), no fue posible evaluar su costo efectividad como intervención de alta o baja intensidad, debido a la limitada evidencia clínica disponible; sin embargo, alienta a la elaboración de nuevos estudios que comparen AC con placebo, antidepresivos, TCC y tratamiento usual, los cuales no han encontrado ser superiores a la AC. Los autores decidieron recomendarla como una opción de tratamiento individual, como la TCC o la terapia interpersonal, a pesar de no existir una evidencia robusta al respecto.

Acerca de la *terapia interpersonal* (TIP), se considera un tratamiento efectivo para la depresión. Sin embargo, aclaran que la base de datos no es tan grande como la de TCC, ni existe evidencia de su eficacia en rangos amplios de resultados, como aproximaciones individuales o grupales para prevención de recaídas. Tampoco existió evidencia económica de efectividad de la TI y no fue posible evaluar su costo efectividad, debido a la escasa evidencia disponible. Por lo anterior, no desarrolló recomendaciones para TI de mayor alcance que las que hizo para TCC. Sin embargo, la TI puede ser una alternativa apropiada para pacientes con depresión.

Finalmente, en cuanto a las alternativas de psicoterapia, revisaron diez estudios en los que los comparadores fueron muy variados acerca de *psicoterapia psicodinámica de corto plazo*, no pudo demostrar un beneficio clínico importante para la psicoterapia psicodinámica de corto plazo en depresión. Dos estudios que la compararon con antidepresivos revelaron resultados contradictorios (7,8), y otro (9) que obtuvo el efecto más grande usó poblaciones con distimia o con depresión subclínica. Dos estudios sugirieron que no existía ventaja de esta terapia en términos de costo efectividad comparada con tratamiento usual (10,11). Retira la recomendación previa de la terapia psicodinámica de corto plazo en depresiones con o sin comorbilidades complejas, pero al igual que con la consejería, plantea tomarla en cuenta en personas con depresión leve o moderada que se rehúsen a tomar antidepresivos o algún otro tipo de psicoterapias.

Tabla 52. Abandono del tratamiento para terapia cognitivo conductual (TCC) frente a comparador.

Resumen de la evidencia adaptada de NICE 90 para psicoterapia

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|--------------------|-------------------------|----------------------------|----------|
| TCC frente a antidepresivos | 13 estudios | 1.480 | RR = 0,75 (0,63; 0,91) | Alta |
| TCC frente a TIP | 3 estudios | 405 | RR = 1,29 (0,91; 1,85) | Moderada |
| TCC frente a psicoterapia/psicodinámica a corto plazo | 1 estudio | 66 | RR = 0,46 (0,17; 1,23) | Alta |
| TCC más antidepresivos frente a antidepresivos | 8 estudios | 831 | RR = 0,81 (0,65; 1,01) | Moderada |
| TCC más antidepresivos frente a TCC | 5 estudios | 710 | RR = 1,00 (0,77; 1,30) | Moderada |

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|-----------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------------|----------|
| TCC frente a otras terapias | 3 estudios | 158 | RR = 0,94 (0,57; 1,53) | Moderada |

Abreviaturas: TCC: terapia cognitivo conductual; TIP: terapia interpersonal.

Tabla 53. Depresión medida por un clínico para terapia cognitivo conductual (TCC) con escala HRSD o Beck frente a comparador. Resumen de la evidencia adaptada de NICE 90 para psicoterapia

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|--------------------|-------------------------|----------------------------|----------|
| TCC frente a TIP | 4 estudios | 430 | SMD = 0,13 (-0,06; 0,32) | Baja |
| TCC frente a psicoterapia/psicodinámica a corto plazo | - | - | No reportada | - |
| TCC frente a otras terapias | 2 estudios | 83 | SMD = 0,12 (0,55; 0,31) | Moderada |
| TCC frente a antidepresivos | 13 estudios | 1.403 | SMD = 0,05 (-0,06; 0,15) | Alta |
| TCC más antidepresivos frente a antidepresivos | 7 estudios | 724 | SMD = -0,46 (-0,61; -0,31) | Alta |
| TCC más antidepresivos frente a TCC | 4 estudios | 220 | SMD = 0,05 (0,31; 0,22) | Moderada |

Abreviaturas: TCC: terapia cognitivo conductual; TIP: terapia interpersonal.

5.2 Evidencia de la guía CANMAT

La guía canadiense (12) señala la terapia cognitivo conductual (TCC) y la terapia interpersonal (TIP) como las intervenciones psicoterapéuticas que poseen un mayor nivel de evidencia en cuanto a eficacia del tratamiento del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente, y han sido estudiadas en combinación con antidepresivos. Son recomendadas por esta guía como tratamientos de primera línea, tanto en fase aguda como de mantenimiento.

A pesar de que se han estudiado muchos tipos de psicoterapias, aún son pocos los ensayos clínicos aleatorizados en depresión. La TCC ofrecida por computador, la activación comportamental y la psicoterapia de análisis cognitivo conductual tienen evidencia significativa, pero los pocos estudios positivos necesitan ser replicados; las nuevas psicoterapias, como la terapia de aceptación y compromiso, la entrevista motivacional, la TCC basada en conciencia plena (*Mindfulness*) y la terapia psicodinámica no poseen aún evidencia significativa de eficacia en el tratamiento en fase aguda.

La combinación de tratamientos en pacientes con depresión puede realizarse de manera secuencial (por ejemplo, farmacoterapia en fase aguda por ocho semanas, seguida de psicoterapia) o de modo concurrente (comenzando ambos tratamientos al inicio), aunque evaluar los desenlaces de esta última manera puede ser complicado.

Al comparar la combinación con la medicación sola, la evidencia sugiere superioridad de esta frente al uso exclusivo de un antidepresivo. Sin embargo, la mayoría de los estudios son pequeños y con número de sujetos escaso. Adicionalmente, en la mayoría de los estudios la combinación de tratamientos se hace de manera secuencial y existe variabilidad importante, dado que en ocasiones el mismo profesional realiza ambas intervenciones y en otras lo hacen dos terapeutas diferentes. El metaanálisis de Pampallona y colaboradores (13) agrupó 16 ensayos clínicos con 932 pacientes que recibieron terapia combinada concurrente, y fueron comparados con 910 que solo recibieron antidepresivos. En los pacientes que recibieron tratamiento combinado se observó una amplia superioridad en la reducción de síntomas depresivos y una significativa reducción de abandonos, comparadas con los pacientes que recibieron solamente antidepresivos. Jonghe y colaboradores (14) reportó que los pacientes suelen preferir el tratamiento combinado, lo cual debe ser considerado al realizar las recomendaciones.

La evidencia acerca de la combinación de psicoterapia y farmacoterapia señala superioridad frente a psicoterapia sola o medicación sola. El metaanálisis de Cuijpers y colaboradores (1) concluyó que ofrecer de manera simultánea fármacos y psicoterapia fue superior a la psicoterapia sola, con un tamaño del efecto de pequeño a moderado de 0,35, pero cuando el análisis se realiza en poblaciones específicas, como los ancianos, el tamaño del efecto se incrementa.

La guía CANMAT (12) concluye que la combinación de psicoterapia y farmacoterapia es superior a la farmacoterapia sola, más en la prevención de recaídas que en la mejoría de la sintomatología específica durante las primeras seis a ocho semanas del tratamiento agudo. Esta evidencia, sumada a la preferencia del paciente, señala que el tratamiento combinado es una recomendación de primera línea en el tratamiento del trastorno depresivo recurrente, aunque el problema de costos y disponibilidad puede terminar relegando esta recomendación a una segunda línea.

Acerca de si el tratamiento secuencial (farmacoterapia seguida por psicoterapia) es superior a la monoterapia, no encontraron metaanálisis que exploraran esta pregunta específicamente, porque el tratamiento secuencial es planteado de maneras diferentes. En algunos casos, los pacientes son tratados con fármacos hasta lograr respuesta o remisión, antes de recibir psicoterapia, la cual se ofrece para la fase de mantenimiento o para prevenir recaídas; en otros, solo reciben psicoterapia aquellos que fallaron la respuesta al medicamento.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

6.1 Combinación frente a monoterapia

Para la pregunta sobre efectividad de la combinación de tratamientos o la monoterapia se seleccionaron como evidencia para la formulación de la recomendación cuatro metaanálisis y dos ensayos clínicos controlados (tabla 54), que se describen a continuación.

Oestergaard y colaboradores (15), en un metaanálisis de 22 ECA, investigaron la duración más efectiva de la psicoterapia combinada con el tratamiento farmacológico para alcanzar la remisión y prevenir la recaída en pacientes depresivos en comparación con tratamiento farmacológico solo. Todos los estudios compararon farmacoterapia sola frente a farmacoterapia más psicoterapia; los manejos farmacológicos en todos los estudios fueron los mismos para ambos brazos del estudio e incluyeron antidepresivos tricíclicos, ISRS, inhibidores reversibles de MAO, nefazodona o diferentes tipos de antidepresivos. Las intervenciones psicoterapéuticas individuales o grupales fueron: terapia cognitivo conductual, terapia cognitiva, terapia interpersonal, terapia enfocada en solución de problemas, terapia psicodinámica corta de apoyo, intervención familiar, terapia psicodinámica breve, terapia cognitivo conductual basada en *mindfulness*, psicoterapia de análisis cognitivo conductual y terapia conductual dialéctica.

La psicoterapia se realizó solo en la fase aguda (< 12 semanas) del tratamiento en 14 estudios, se realizó tanto en la fase aguda como en la de continuación en 11 estudios. En 4 estudios solo realizaron psicoterapia en la fase de continuación (seguimiento de 9 meses a 1 año), y en 2 estudios reportan el efecto de la psicoterapia en la fase de mantenimiento. En los estudios de remisión/respuesta, la duración del seguimiento varió desde 12 semanas hasta 18 meses entre estudios. En los estudios para evaluar recaída/recurrencia, el tiempo de seguimiento varió entre seis meses a cinco años de seguimiento entre estudios (desde la aleatorización).

En general, el metaanálisis concluye que la terapia combinada es más efectiva y presenta menos riesgo de recaída que la farmacoterapia sola. Todos los resultados, en todos los puntos de seguimiento, mostraron una probabilidad significativamente mayor de alcanzar la remisión con tratamiento combinado (psicoterapia más farmacoterapia); el mayor efecto se obtuvo en el seguimiento a cuatro meses (OR = 2,36 [IC 95%: 1,58; 3,55]). Al discriminar los resultados para psicoterapia solo en fase aguda o para psicoterapia mayor a 12 semanas se encontró un efecto más pronunciado en los estudios en los cuales la psicoterapia se prolongó por más de 12 semanas (15).

Respecto al riesgo de recaída/recurrencia, los pacientes que recibieron solo psicoterapia mostraron un mayor riesgo de recaída que pacientes que recibieron tratamiento combinado: psicoterapia en la fase aguda con seguimiento a un año: OR = 4,56 [IC 95%: 0,79; 26,30] y psicoterapia en fase aguda más continuación con seguimiento a nueve meses: OR = 3,28 [IC 95%: 1,76; 6,09]. A pesar de las deficiencias metodológicas relacionadas con el número pequeño de estudios incluidos, pocos participantes y diferencias en el grado de severidad de la depresión, los resultados indican que los pacientes que reciben tratamiento combinado tienen una mayor probabilidad de alcanzar la remisión y un menor riesgo de sufrir recaídas comparados con pacientes que solo reciben antidepresivos. Igualmente, recibir psicoterapia tanto en la fase aguda como en la de continuación ha mostrado ser la opción más efectiva (15).

El metaanálisis de Cuijpers y col. (16) se propuso determinar si la adición de psicoterapia a farmacoterapia tiene mayores efectos que solamente la farmacoterapia en 2.036 pacientes adultos con depresión, provenientes de 25 ensayos clínicos. Compararon 1.018 pacientes que recibieron tratamiento combinado, con 1.018 que recibieron solamente antidepresivos: amitriptilina, imipramina, nortriptilina, clomipramina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, moclobemida, citalopram, lofepramina, paroxetina, desipramina. La psicoterapia consistió en TCC, terapia interpersonal, psicodinámica, terapia enfocada en solución de problemas en modalidad individual o grupal. El tamaño del efecto fue pequeño a favor del tratamiento de adición de psicoterapia sobre la farmacoterapia sola: $d = 0,31$ (IC 95%: 0,20; 0,43) NNT = 5,75. La tasa de abandonos fue significativamente menor en el tratamiento combinado comparado con la farmacoterapia sola, OR = 0,65 (IC 95%: 0,50; 0,83), $p < 0,01$.

En el análisis de subgrupos no encontraron diferencias por tipo de pacientes, tipo de psicoterapia individual o grupal, entre los que hicieron análisis por intención de tratar y los que no, ni entre los que tenían todos los criterios de calidad y los que no. Los estudios que usaron ISRS tuvieron significativamente menor efecto que los que usaron tricíclicos u otras farmacoterapias ($p < 0,004$). Los que usaron ISRS en el tratamiento combinado no indicaron mayor efectividad que farmacoterapia sola ($d = 0,10$) (16).

Al explorar si las terapias farmacológicas y psicológicas son igualmente efectivas para el tratamiento de los trastornos depresivos moderados y leves, Cuijpers y cols. (17) en otro metaanálisis encontraron que los ISRS fueron significativamente más efectivos que la psicoterapia, mientras que el tratamiento con otros antidepresivos no difirió significativamente. El análisis de subgrupos no demostró que la severidad de la depresión se asociara con efectos diferenciales entre psicoterapia y medicación antidepresiva. Las tasas de abandono fueron más pequeñas en los pacientes que recibieron psicoterapias: OR = 0,66, IC 95% 0,47-0,92, pero la heterogeneidad entre estudios fue alta.

Reynolds y colaboradores (18) midieron el valor agregado de la terapia interpersonal al tratamiento con escitalopram para obtener respuesta más rápida y remisión del episodio depresivo en 124 respondedores parciales, comparado con farmacoterapia más manejo clínico de la depresión. No encontró diferencias significativas entre los grupos en las primeras seis semanas ($p = 0,11$). Las tasas de respuesta y de remisión fueron superiores en el grupo de terapia interpersonal, aunque los resultados no son concluyentes: OR = 1,15 (IC 95%: 0,77; 1,2), $p = 0,50$ y OR = 1,46 (IC 95%: 0,88; 2,41), $p = 0,14$, respectivamente. Las tasas de abandono fueron superiores en el grupo que recibió psicoterapia: 11,7% frente a 7,8% en el grupo control. Estos resultados, sin embargo, deben ser analizados con cautela, dado el tamaño pequeño de la muestra.

Otro ensayo clínico de Maina y colaboradores (19) evaluó la misma pregunta, pero en este caso adicionando terapia psicodinámica breve al tratamiento farmacológico con paroxetina o citalopram. El tratamiento combinado se asoció con una proporción más alta de pacientes con remisión sostenida ($p = ,0425$). Al final del seguimiento (48 meses) se mantenían en remisión el 49% de los que tenían terapia combinada comparado con el 27,5% de los tratados con medicamento únicamente ($p = ,048$).

Finalmente, el consolidado de resultados de metaanálisis de Cuijpers (20) acerca de la efectividad de los tratamientos psicológicos en depresión al analizar 243 estudios que comparan psicoterapias (TCC, activación comportamental, terapia de autocontrol, enfocada en solución de problemas, interpersonal, de apoyo no dirigida, psicodinámica breve) frente a grupos control, psicoterapias entre sí, psicoterapias frente a farmacoterapia y tratamientos combinados, midió desenlaces en la fase aguda, y concluye que el NNT para todas las psicoterapias frente a control es de 2,78. Confirma la evidencia de que no hay diferencias estadísticamente significativas en efectividad entre los diferentes tipos de psicoterapia. Señala que la farmacoterapia es un poco más efectiva que la psicoterapia, pero la diferencia es pequeña. Los ISRS son ligeramente más efectivos que la psicoterapia, pero la tasa de abandonos es mayor con la medicación (OR = 0,66 [IC 95%: 0,47; 0,92]), y que el tratamiento combinado es más eficaz que la psicoterapia sola.

Tabla 54. Resumen de la actualización de la evidencia sobre efectividad de la combinación de tratamientos farmacológico y psicoterapéutico frente a monoterapia

| Referencia/ Tipo de estudio | Comparación | Número de estudios | Número de participantes en cada brazo | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|--------------------------------|---|--------------------|---------------------------------------|--|------------------------------|
| Cuijpers, 2008a (17) M-A | Psicoterapia ^a frente a farmacoterapia | 30 | 1612 psicot. 1566 farmt. | Promedio del tamaño del efecto de 37 comparaciones | $d = -0,07$ (-0,15; 0,01) |
| | | | | Abandono | OR = 0,66 (0,47; 0,92) |

| Referencia/ Tipo de estudio | Comparación | Número de estudios | Número de participantes en cada brazo | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|--------------------------------|---|--------------------|---------------------------------------|---|---|
| Cuijpers, 2009 (1) M-A | Psicoterapia más farmacoterapia frente a farmacoterapia | 25 | 1018 comb. 1018 mono. | Promedio del tamaño del efecto | $d = 0,31$ (0,20; 0,43) NNT = 5,75 |
| | | | | Abandono | OR= 0,65 (0,50-0,83) |
| Cuijpers, 2011 (20) M-A | Psicoterapia frente a farmacoterapia | 30 | 1612 psicot. 1566 farmt. | Promedio del tamaño del efecto | $d = -0,07$ (-0,15; 0,01) NNT = 25,00 |
| | Psicoterapia frente a tratamiento combinado | 19 | 904 comb. 934 mono. | Promedio del tamaño del efecto | $d = 0,35$ (0,24 a 0,45) NNT = 5,10 |
| | Farmacoterapia frente a tratamiento combinado | 25 | 1018 comb. 1018 mono. | Promedio del tamaño del efecto | $d = 0,30$ (0,17; 0,43) NNT = 5,95 |
| | Tratamiento combinado frente a psicoterapia más placebo | 16 | ND | Promedio del tamaño del efecto | $d = 0,25$ (0,03; 0,46) NNT = 7,14 |
| Oestergaard, 2011 (15) M-A | Farmacoterapia más psicoterapia frente a farmacoterapia | 4 | ND | Remisión/respuesta de los síntomas a los 2 meses | OR = 1,57 1,04; 2,37 |
| | | 12 | ND | Remisión/respuesta de los síntomas a los 3 meses | OR = 1,75 1,40; 2,18 |
| | | 4 | ND | Remisión/respuesta de los síntomas a los 4 meses | OR = 2,36 1,58; 3,55 |
| | | 9 | ND | Remisión/respuesta de los síntomas a los 6 meses | OR = 1,83 1,22; 2,74 |
| Reynolds, 2010 (18) ECA | TIP más escitalopram frente a escitalopram | 1 | 60 frente a 64 | Respuesta | OR = 1,15 (0,77-1,72) |
| | | | | Remisión | OR = 1,46 (0,88-2,4) NNT = 7,7 |
| | | | | Abandono | 11,7% frente a 7,8% |
| Van Calker, 2009 (21) ECA | TIP más antidepresivo frente a MC más antidepresivo | 1 | 124 CM: 61 PIT: 63 | Tasa de respuesta 50% o más de disminución de síntomas en la escala de Hamilton a las 5 semanas | 77% frente a 58% |

Abreviaturas: TIP: psicoterapia interpersonal; CM: manejo clínico; ND: no hay datos; OR: *odds ratio*; M-A: metaanálisis; farmt: farmacoterapia; psicot.: psicoterapia; comb.: combinado; mono: monoterapia.

^aPsicoterapia (psicoterapia cognitivo conductual, psicoterapia interpersonal, psicoterapia de apoyo, tratamiento de solución de problemas), farmacoterapia (inhibidores selectivos de la captación de serotonina, antidepresivos tricíclicos).

6.2 Comparación entre las diferentes modalidades de psicoterapia

Para la actualización de la evidencia en relación con la efectividad de la psicoterapia en el tratamiento de la depresión leve, moderada o grave del adulto, se escogieron siete metaanálisis (cinco de solo ECA y dos que agruparon ECA y estudios observacionales), un ECA y un consolidado de metaanálisis sobre el tema. Se analizaron siete estudios que compararon psicoterapias entre ellas (22-27), uno que comparó las intervenciones psicológicas con el tratamiento usual o lista de espera en atención primaria (1), uno que evaluó la efectividad de la psicoeducación (28) y un estudio más reciente que consolidó los resultados de los metaanálisis respectivos (20) (véase resumen de resultados en la tabla 55).

No se han demostrado diferencias significativas en la efectividad entre los diferentes tipos de psicoterapia. El metaanálisis de Cuijpers (24) analizó 2.757 pacientes (53 ECA) con depresión leve a moderada en 31 de ellos, al comparar terapia cognitivo conductual (TCC) contra terapia de apoyo no dirigida, terapia de activación comportamental, terapia psicodinámica, terapia enfocada en solución de problemas, terapia interpersonal, entrenamiento en habilidades sociales y otras psicoterapias. Tomando en cuenta la diferencia de medias estandarizada, reporta que la terapia interpersonal puede ser más efectiva que las demás (tamaño del efecto: $d = 0,20$ [IC 95%: 0,02; 0,38]; $z = 0,32$), y que a su vez la terapia de apoyo sería menos efectiva que las otras; sin embargo, la interpretación de estos hallazgos debe ser cautelosa, debido a la inclusión de casos leves a moderados en su mayoría.

Driessen (25) evaluó en su metaanálisis la eficacia de la terapia psicodinámica a corto plazo, en 1.365 pacientes pertenecientes a 13 ECA, 3 estudios de casos y controles, y 7 de otros diseños observacionales no controlados: 713 con terapia psicodinámica a corto plazo, 551 en psicoterapias alternativas y 101 controles en lista de espera o tratamiento usual. Tampoco reportan diferencias significativas entre las diferentes intervenciones. Señala mejores resultados de la terapia individual sobre la grupal coincidiendo con Cuijpers (24). Nuevamente, las limitaciones metodológicas imponen cautela en la interpretación de los resultados.

El metaanálisis de Ekers (23), por su parte, comparó la terapia conductual con controles (lista de espera, tratamiento usual sin psicoterapia o relajación), terapia cognitivo conductual, terapia psicodinámica y terapia de apoyo; también, evaluó la tasa de abandonos. Concluyen que la terapia

comportamental provee mejores desenlaces que los grupos control, la psicoterapia de apoyo y la psicoterapia psicodinámica breve, pero resultados equivalentes con la TCC sin diferencias en tasas de recuperación o de abandonos.

En atención primaria, la efectividad de la psicoterapia para pacientes deprimidos fue explorada por Cuijpers (1) en un metaanálisis de 15 estudios. Así, 1.505 pacientes: 804 recibieron terapia psicológica (TCC, terapia enfocada en solución de problemas y otras) y 701 fueron controles (tratamiento usual o lista de espera). Concluye que las terapias psicológicas son efectivas solo cuando los pacientes deprimidos son referidos por su médico de cabecera.

No existe suficiente evidencia que permita afirmar que la terapia individual es superior a la terapia grupal. Al respecto, Cuijpers y colaboradores (22), en su metaanálisis, compararon la efectividad y tasa de abandonos de la terapia individual (TCC, TI o terapia de apoyo) y grupal (TCC, de apoyo o entrenamiento en habilidades) en 673 pacientes (15 ECA): 276 recibieron psicoterapia individual y 397, terapia de grupo. Encontró un tamaño mayor del efecto, el cual fue estadísticamente significativo para la terapia individual, pero clínicamente el tamaño del efecto fue bajo ($d = 0,20$ [IC 95%: 0,05; 0,25], $p < 0,01$). En el seguimiento de uno a tres meses no encontraron diferencias entre terapias individual y grupal ($d = 0,05$ [IC 95%: -0,21; 0,32]), y tampoco en el seguimiento a seis meses ($d = 0,17$ [IC 95%: -0,53; 0,19]). La tasa de abandonos varió de 0 a 42,6%; sin embargo, el riesgo de abandono fue significativamente menor en las terapias individuales (OR = 0,56 [IC 95%: ,37; 0,86], $p < 0,01$). No encontraron diferencias relacionadas con el tamaño de los grupos ni respecto a la severidad de la depresión.

Finalmente, el consolidado de resultados de metaanálisis de Cuijpers (20) acerca de la efectividad de los tratamientos psicológicos en depresión, al analizar 243 estudios que comparan psicoterapias (TCC, activación comportamental, terapia de autocontrol, enfocada en solución de problemas, interpersonal, de apoyo no dirigida, psicodinámica breve) frente a grupos control, psicoterapias entre sí, psicoterapias contra farmacoterapia y tratamientos combinados, midió desenlaces en la fase aguda, y concluye que el NNT para todas las psicoterapias frente a control es de 2,78. Confirma la evidencia de que no hay diferencias estadísticamente significativas en efectividad entre los diferentes tipos de psicoterapia. Señala que la farmacoterapia es un poco más efectiva que la psicoterapia, pero la diferencia es pequeña. Los ISRS son ligeramente más efectivos que la psicoterapia, pero la tasa de abandonos es mayor con la medicación (OR = 0,66 [IC 95%: 0,47; 0,92]), y que el tratamiento combinado es más eficaz que la psicoterapia sola.

Tabla 55. Resumen de la actualización de la evidencia sobre efectividad de las psicoterapias

| Referencia | Comparación | Número de estudios | Número de participantes en cada brazo | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|--------------------|--|---------------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------------|
| Cuijpers 2008 (24) | Individual frente a grupal | 15 estudios 19 comparaciones | N = 673 PI: 276 PG: 397 | Cambio de síntomas al finalizar la terapia | SMD = 0,20 (0,05; 0,35) |
| Cuijpers 2008 (24) | Individual frente a grupal | 11 Estudios 12 comparaciones | ND | Abandono de tratamiento | OR = 0,56 (0,37; 0,86) |
| Cuijpers 2008 (22) | TCC frente a todas las terapias | 56 comparaciones | ND | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | SMD = 0,03 (-0,04; 0,11) |
| Cuijpers 2008 (22) | Terapia de apoyo no dirigida frente a todas las terapias | 30 comparaciones | ND | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | SMD = -0,133 (-0,24; -0,03) |
| Cuijpers 2008 (22) | Terapia de activación comportamental frente a todas las terapias | 21 comparaciones | ND | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | SMD = 0,14 (-0,02; 0,30) |
| Cuijpers 2008 (22) | Terapia psicodinámica frente a todas las terapias | 16 comparaciones | ND | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | SMD = -0,07 (-0,21; 0,08); |
| Cuijpers 2008 (22) | Terapia solución de problemas frente a todas las terapias | 7 comparaciones | ND | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | SMD = 0,09 (-0,11; 0,28) |
| Cuijpers 2008 (22) | Psicoterapia interpersonal frente a todas las terapias | 8 comparaciones | ND | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | SMD = 0,20 (0,02; 0,38) |
| Cuijpers 2008 (22) | Entrenamiento hab. sociales frente a todas las terapias | 7 comparaciones | ND | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | SMD = 0,05 (-0,26; 0,36) |
| Cuijpers 2008 (22) | TCC frente a terapia de apoyo no dirigido | 18 comparaciones | ND | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | SMD = 0,05 (-0,08; 0,18) |
| Cuijpers 2008 (22) | TCC frente a terapia de activación comportamental | 11 comparaciones | ND | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | SMD = -0,08 (-0,29; 0,13) |
| Cuijpers 2008 (22) | TCC frente a terapia psicodinámica | 7 comparaciones | ND | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | SMD = 0,15 (-0,08; 0,38) |
| Cuijpers | TCC frente a terapia | 5 | ND | Cambios de | SMD = -0,12 |

| Referencia | Comparación | Número de estudios | Número de participantes en cada brazo | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|--------------------|---|-------------------------------|--|---|----------------------------|
| 2008 (22) | interpersonal | comparaciones | | síntomas al finalizar la terapia | (-0,33; 0,09) |
| Cuijpers 2008 (22) | TCC frente a las demás terapias | 28 comparaciones | ND | Abandono de tratamiento | RR = 1,17 (1,02; 1,35) |
| Cuijpers 2008 (22) | Terapia de apoyo no dirigida frente a las demás terapias | 16 comparaciones | ND | Abandono de tratamiento | RR = 0,94; (0,77; 1,15) |
| Cuijpers 2008 (22) | Terapia de activación comportamental frente a las demás terapias | 10 comparaciones | ND | Abandono de tratamiento | RR = 0,84; (0,55; 1,28) |
| Cuijpers 2008 (17) | Terapia psicodinámica frente a las demás terapias | 11 comparaciones | ND | Abandono de tratamiento | RR = 1,33 (0,95; 1,88) |
| Cuijpers 2008 (17) | Terapia de solución de problemas frente a las demás terapias | 5 comparaciones | ND | Abandono de tratamiento | RR = 0,74 (0,58; 0,95) |
| Cuijpers 2008 (22) | Terapia interpersonal frente a las demás terapias | 6 comparaciones | ND | Abandono de tratamiento | RR = 0,80 (0,58; 1,10) |
| Cuijpers 2008 (17) | Entrenamiento en hab. sociales frente a las demás terapias | 5 comparaciones | ND | Abandono de tratamiento | RR = 1,11 (0,53; 2,30) |
| Cuijpers 2009 (1) | TCC frente a CU | 7 estudios 9 comparaciones | ND | Mejoría en escala de Beck y Hamilton | d= 0,42 (0,22; 0,62) |
| Cuijpers 2009 (1) | TRP frente a CU | 5 estudios 5 comparaciones | ND | Mejoría en escala de Beck y Hamilton | d= 0,19 (-0,15; 0,53) |
| Driessen 2010 (25) | Psicoterapia/psicodinámica a corto plazo frente a control | 5 estudios | N = 196: 97: intervención 99: control | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | d = 0,69 (0,30; 1,08) |
| Driessen 2010 (25) | Terapia psicodinámica previo al inicio del tratamiento frente a hacerlo al finalizar el tratamiento | 21 estudios | N = 641 | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | d = 1,34 (1,13; 1,55) |
| Driessen 2010 (25) | Terapia psicodinámica a corto plazo frente a otras psicoterapias | 13 estudios | N = 735 303 en terapia psicodinámica 432 en otras psicoterapias | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | d = -0,30 (-0,54; -0,06) |
| Ekers 2008 (23) | Terapia comportamental frente a control | 12 estudios | N = 459 | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | d = -0,70 (-1,00; -0,39) |
| Ekers 2008 (23) | Terapia comportamental | 3 estudios | N=119 | Abandono del tratamiento | 19,17% OR = 0,58, |

| Referencia | Comparación | Número de estudios | Número de participantes en cada brazo | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|------------------|--|-------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| | frente a control | | | | (0,28; 1,20) |
| Ekers 2008 (23) | Terapia comportamental frente a control | 3 estudios | N = 167 | Tasa de recuperación | OR = 4,18; (1,14; 15,28) intervención: 52% frente a grupo control: 21,05% |
| Ekers 2008 (23) | Terapia comportamental frente a TC/TCC | 12 estudios | N=476 | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | d = 0,08 (-0,14; 0,30); |
| Ekers 2008 (23) | Terapia comportamental frente a TC/TCC | 8 estudios | N = 436 | Abandono del tratamiento | 15,36%; OR = 1,17 (0,57; 2,41); |
| Ekers 2008 (23) | Terapia comportamental frente a TC/TCC | 5 estudios | N = 346 | Tasa de recuperación | OR = 0,92 (0,59; 1,44) |
| Ekers 2008 (23) | Terapia comportamental frente a psicoterapia breve | 3 estudios | N = 166 | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | d = -0,56 (-1,0; -0,12) |
| Ekers 2008 (23) | Terapia comportamental frente a psicoterapia breve | 3 estudios | N = 166 | Abandono del tratamiento | OR = 0,94, (0,22; 3,96) |
| Ekers 2008 (23) | Terapia comportamental frente a psicoterapia breve | 3 estudios | N = 164 | Tasa de recuperación | Terapia comportamental 56,79% frente a psicoterapia breve 36,14%. OR = 2,37 (1,23; 4,57) |
| Ekers 2008 (23) | Terapia comportamental frente a terapia de apoyo | 3 estudios | N = 45 | Cambios de síntomas al finalizar la terapia | d = -0,75 (-1,37; -0,14) |
| Donker 2009 (28) | Psicoeducación pasiva frente a CU | 4 estudios 4 comparaciones | N = 694 | Mejoría en escala de Beck, CES-D, DSM IV Based depression scale DDS y GHQ | d = 0,20 (0,01; 0,40) |
| Wilson 2009 (27) | TCC frente a CU | 5 en adultos mayores | N = 141 | Reducción de síntomas (HDRS) | SMD = -9,85 (-11,97; -7,73) |
| Wilson 2009 (27) | TCC frente a CU | 1 en adultos mayores | N = 39 | Reducción de síntomas (GDS) | SMD = -4,80 (-8,32; -1,28) |
| Wilson 2009 (27) | TCC frente a CU | 6 en adultos mayores | N = 464 | Abandonos | OR = 0,43 (0,24; 0,69) |
| Wilson 2009 (27) | TCC frente a psicodinámica | 2 en adultos mayores | N = 57 | Reducción de síntomas (HDRS) | SMD = -1,57 (-5,59; 2,44) |
| Wilson 2009 (27) | TCC frente a psicodinámica | 2 en adultos mayores | N = 57 | Reducción de síntomas (BDI) | SMD = -2,28 (-11,14; 6,57) |
| Wilson 2009 (27) | TCC frente a psicodinámica | 2 en adultos mayores | N = 117 | Abandonos | OR = 1,01 (0,43; 2,35) |

| Referencia | Comparación | Número de estudios | Número de participantes en cada brazo | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|--------------------|--|----------------------|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Wilson 2009 (27) | TC/TCC | 2 en adultos mayores | N = 67 | Reducción de síntomas (HDRS) | SMD = 0,63; (-4,29; 3,04) |
| Wilson 2009 (27) | TC/TCC | 1 en adultos mayores | N = 20 | Reducción de síntomas (BDI) | SMD = -3,01 (-11,24; 5,22) |
| Wilson 2009 (27) | TC/TCC | 3 en adultos mayores | N = 123 | Abandono | OR = 0,58 (0,27; 1,27) |
| Wilson 2009 (27) | TCC frente a CU activo | 2 en adultos mayores | 53 | Reducción de síntomas (HDRS) | SMD = -5,69 (-11,04; -0,35) |
| Wilson 2009 (27) | TCC frente a CU activo | 3 en adultos mayores | 80 | Reducción de síntomas (GDS) | SMD = 0,00 (-5,31; 1,32) |
| Wilson 2009 (27) | TCC frente a CU activo | 3 en adultos mayores | 120 | Abandono | OR = 1,19 (0,55; 2,59) |
| Cuijpers 2011 (20) | TCC frente a CU | 19 estudios | ND | Mejoría de los síntomas | d = 0,67 (0,57; 0,78) |
| Cuijpers 2011 (20) | Interpersonal frente a CU | 16 estudios | ND | Mejoría de los síntomas | d = 0,63 (0,36,0,90) |
| Cuijpers 2011 (20) | Psicoterapia/psicodinámica a corto plazo frente a CU | 5 estudios | ND | Mejoría de los síntomas | d = 0,69 (0,30; 1,08) |
| Cuijpers 2011 (20) | Individual frente a grupal | 19 estudios | ND | Mejoría de los síntomas | d = 0,20 (0,05; 0,35) |

Abreviaturas: PI: población individual; PG: población grupal; TCC: terapia cognitivo conductual; TC: terapia cognitiva; PEP: programa de psicoeducación; CU: cuidado usual; TRP: terapia de resolución de problemas; TG: terapia grupal; *d* = SMD: diferencia media estandarizada; OR: *odd ratio*; ND: no hay datos.

Diferencia de medias estandarizada (valores de referencia): 0,8, tamaño del efecto alto; 0,5, tamaño del efecto moderado; 0,2, tamaño del efecto pequeño.

No se encontró evidencia sobre grupos de soporte para manejo agudo de la depresión.

6.3 Tiempo a la respuesta

En cuanto al tiempo transcurrido para obtener respuesta a los antidepresivos cuando se combina el tratamiento farmacológico con psicoterapia, Van Calker y colaboradores (21) evaluaron el tiempo transcurrido hasta obtener respuesta a los antidepresivos (sertralina o amitriptilina), al analizar el valor predictivo de la mejoría temprana y el efecto adicional de la psicoterapia interpersonal, comparada con intervención psicoeducativa, en 130 pacientes hospitalizados por depresión severa. No encontraron diferencias entre los dos tipos de medicamentos en el tiempo transcurrido hasta la mejoría temprana ni para lograr mejoría sostenida. La mediana de tiempo para mejoría temprana fue de nueve días. El 80% la logró a las dos semanas, y el 98%, después de las cinco semanas. La mejora sostenida se asoció fuertemente con la respuesta final en la quinta semana. En el grupo de terapia interpersonal, el 51,2% respondió en las primeras dos semanas sin mostrar diferencias significativas respecto al grupo

que recibió psicoeducación. La mediana de mejoría sostenida para el grupo de terapia interpersonal fue de 12, días en comparación con 17 días en el grupo de psicoeducación ($p = 0,047$). El tiempo de inicio de la respuesta fue también mucho más rápido en el grupo de terapia interpersonal que en el grupo que recibió psicoeducación (mediana: 12 frente a 30 días, $p = 0,041$). En general, la mejoría en las primeras dos semanas parece predecir la respuesta clínica sostenida.

Oestergaard (15) analizó 21 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron respuesta y remisión del episodio, y 15 que analizaron recaída o recurrencia comparando farmacoterapia (tricíclicos, ISRS, inhibidores reversibles de MAO y nefazodona) con psicoterapias individual o grupal (TCC, terapia cognitiva, terapia interpersonal, enfocada en solución de problemas, psicodinámica, intervención familiar, terapia de conciencia plena —*mindfulness*—, terapia analítica-cognitivo conductual y terapia conductual dialéctica). Todos los estudios, en todos los puntos de seguimiento, mostraron una probabilidad significativamente mayor de alcanzar la remisión con tratamiento combinado (psicoterapia más farmacoterapia). Se encontró un mayor tamaño del efecto en los estudios en los cuales la psicoterapia se prolongó por más de 12 semanas. Los pacientes que recibieron solo psicoterapia mostraron un mayor riesgo de recaída que pacientes que recibieron tratamiento combinado.

Durante la fase de mantenimiento, en los estudios individuales descritos en la revisión sistemática de Oestergaard y Møldrup (15) se demostró que cuando la psicoterapia interpersonal se administra en la fase de mantenimiento combinada con tratamiento con nortriptilina existe un aumento en la eficacia comparado con nortriptilina sola. Y que en pacientes con tres o más episodios depresivos, la psicoterapia reduce significativamente el riesgo de recaída/recurrencia; sin embargo, para pacientes con dos episodios previos, la psicoterapia adicional no parece reducir el riesgo (29). Los resultados más significativos del tratamiento combinado se encuentran cuando se realiza terapia tanto en la fase aguda como en la de continuación (por más de 12 semanas).

En la tabla de calidad de la evidencia 5 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 5. Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 5

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|---|-------------------------|
| Combinaciones de comparaciones de Psicoterapia y Farmacoterapia | | |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a con farmacoterapia | Cambios en los síntomas depresivos al final del tratamiento | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|---|-------------------------|
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a con farmacoterapia (específico ISRS) | Cambios en los síntomas depresivos al final del tratamiento | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia (específico pacientes con depresión severa) | Cambios en los síntomas depresivos al final del tratamiento | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia (solamente estudios con diagnóstico de depresión) | Abandonos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia (Solo pacientes con depresión severa HRSD >20) | Abandonos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia | Remisión/ respuesta 2 meses | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia | Remisión/respuesta 3 meses | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia | Remisión/respuesta 4 meses | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia | Remisión/respuesta 6 meses | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia (terapias de hasta tres meses de duración) | Remisión/respuesta 6 meses | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia (terapias de hasta tres meses de duración) | Remisión/respuesta 12 meses | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia (terapias de más tres meses de duración) | Remisión/respuesta 6 meses | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia (terapias de más tres meses de duración) | Remisión/respuesta 12 meses | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia | Remisión/respuesta 12 meses | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Farmacoterapia y psicoterapia frente a farmacoterapia | Recaídas/recurrencia al año de seguimiento | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| TIP más escitalopram frente a escitalopram más cuidado usual | Remisión 16 semanas | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Psicoterapia frente a farmacoterapia (estudios que incluyeron solo pacientes con depresión) | Cambios en los síntomas depresivos post tratamiento | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Psicoterapia frente a farmacoterapia (Solo terapia cognitivo conductual) | Cambios en los síntomas depresivos post tratamiento | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Psicoterapia frente a farmacoterapia (Solo terapia interpersonal) | Cambios en los síntomas depresivos post tratamiento | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Psicoterapia frente a farmacoterapia (Solo ISRS como comparación) | Cambios en los síntomas depresivos post tratamiento | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Psicoterapia frente a farmacoterapia (Solo ATC como comparación) | Cambios en los síntomas depresivos post tratamiento | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Psicoterapia frente a farmacoterapia (Solo depresión severa HAM-D>20) | Cambios en los síntomas depresivos post tratamiento | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Psicoterapia frente a tratamiento combinado (psicoterapia más | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|---|-------------------------|
| farmacoterapia) | | |
| Combinaciones de Psicoterapia con otros controles o placebo | | |
| Psicoterapia frente a control en adultos mayores | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Psicoterapia frente a control en cuidado primario | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapias psicológicas en atención primaria frente a tratamiento usual o lista de espera | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Psicoterapia interpersonal frente a control | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Psicoterapia psicodinámica a corto plazo frente a control | Cambios en los síntomas depresivos en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Psicoterapia psicodinámica a corto plazo frente a control | Cambios en los síntomas depresivos (solamente ECAs) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Terapia cognitivo conductual frente a control | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Terapia comportamental frente a placebo o lista de espera | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Recuperación | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Comparaciones entre modalidades de psicoterapia | | |
| Psicoterapia individual frente a grupal | Cambios en los síntomas depresivos en síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Psicoterapia interpersonal frente a otras psicoterapias | Cambios en los síntomas depresivos al final del tratamiento | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Psicoterapia psicodinámica a corto plazo frente a otras psicoterapias | Cambios en los síntomas depresivos en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Cambios en los síntomas depresivos (solamente ECAs) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Cambios en los síntomas depresivos durante 3 meses seguimiento | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Cambios en los síntomas depresivos durante 12 meses seguimiento | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Terapia psicodinámica frente a otras psicoterapias | Cambios en los síntomas depresivos después del tratamiento | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Cambios en los síntomas depresivos (1 a 3 meses) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Cambios en los síntomas depresivos (4 a 6 meses) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Terapia cognitivo conductual frente a otras psicoterapias | Abandonos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia cognitivo conductual frente a terapia de activación comportamental | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia cognitivo conductual frente a terapia de apoyo no dirigida | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Terapia cognitivo conductual frente a terapia interpersonal | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia cognitivo conductual frente a terapia psicodinámica | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|------------------------------------|-------------------------|
| Terapia comportamental frente a psicoterapia psicodinámica breve | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Recuperación | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia comportamental frente a terapia cognitiva o terapia cognitiva comportamental | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Recuperación | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia comportamental frente a terapia de apoyo | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia de activación comportamental frente a otras psicoterapias | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Psicoeducación | | |
| Psicoeducación pasiva frente a no intervención, placebo o lista de espera | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Cuidado usual versus psicoeducación | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Cuidado usual versus psicoeducación más consulta psiquiátrica | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Psicoeducación versus psicoeducación más consulta psiquiátrica | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Cuidado usual versus psicoeducación más terapia cognitivo conductual corta | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Psicoeducación versus psicoeducación más terapia cognitivo conductual corta | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Psicoterapia en ancianos | | |
| Terapia cognitivo conductual frente a terapia psicodinámica | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | No respuesta | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Terapia cognitiva frente a terapia conductual | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Terapia cognitivo conductual frente a control activo | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Terapia cognitivo conductual comparada con control | Cambios en los síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | No respuesta | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

7.1 Combinación frente a monoterapia

Los estudios analizados no reportan datos sobre remisión de síntomas, calidad de vida, recuperación funcional, ni reducción en conductas suicidas. Estos hallazgos deben ser interpretados con cautela, dado que en todos los metaanálisis descritos se incluyeron estudios con problemas metodológicos, número pequeño de estudios, pocos participantes, deficiencias en la calidad de estos, debido a

heterogeneidad importante, falta de control de variables clave, como el uso permitido de antidepresivos en algunos o no reportada en otros, y problemas en el cegamiento.

La evidencia disponible señala que:

- El tratamiento combinado de farmacoterapia con TCC o TI es superior a cualquiera de las dos intervenciones por separado; es mayor la evidencia en adultos mayores o mujeres.
- La terapia combinada es más efectiva y presenta menos riesgo de recaída que la farmacoterapia sola, además produce mayores tasas de remisión del episodio.
- El mayor costo y los problemas de disponibilidad del tratamiento combinado podrían sobrepasar el beneficio adicional del tratamiento combinado concurrente.
- La combinación de tratamientos puede iniciarse al mismo tiempo o de manera secuencial (primero farmacoterapia para la fase aguda y continuar la psicoterapia durante el mantenimiento).
- Descontinuar el antidepresivo y cambiar a psicoterapia no ha mostrado ser más efectivo que continuar dando el medicamento.

7.2 Comparación entre las modalidades de las terapias

No existen diferencias estadísticamente significativas en la efectividad de los diferentes tipos de psicoterapia. Los estudios analizados no reportan datos sobre remisión de síntomas, calidad de vida, recuperación funcional, ni reducción en conductas suicidas.

Los hallazgos de estos estudios deben ser interpretados con cautela, dado que en los metaanálisis descritos se incluyeron estudios con problemas metodológicos, número pequeño de estudios, pocos participantes, deficiencias en su calidad; en algunos se encontraron debido a heterogeneidad importante, no controlaron por variables clave, como el uso permitido de antidepresivos en algunos o no reportada en otros, y problemas en el cegamiento.

7.3 Tiempo a la respuesta

Respecto al tiempo adecuado de tratamiento con psicoterapia (o número de sesiones necesarias) para obtener respuesta terapéutica y remisión de síntomas en pacientes con diagnóstico de depresión, se encontró un ensayo clínico aleatorizado que evaluó el tiempo transcurrido hasta obtener respuesta clínica, y un metaanálisis que aportó información acerca de la duración más efectiva de la combinación de psicoterapia y farmacoterapia para alcanzar remisión del episodio y prevenir recaídas, comparada con tratamiento farmacológico solo.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente adulto con episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente reciba una intervención psicológica adecuada se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Profesionales debidamente entrenados en los diferentes tipos de intervenciones psicológicas o psicosociales.
- Las intervenciones deben basarse en los manuales de tratamiento correspondientes que contengan una guía estructurada acerca de los contenidos de la intervención, su duración, el número de sesiones.
- En caso de no estar disponibles los manuales o protocolos de intervención, deben ser desarrollados por los miembros de los cuerpos docentes expertos en el área.
- Los profesionales deben adquirir dichas competencias desde su entrenamiento académico.
- Para todas las intervenciones, los terapeutas deben recibir supervisión de alta calidad de modo regular.
- Deben usar escalas de medición de respuesta clínica validadas en el país para asegurarse de que la persona con depresión esté recibiendo un tratamiento efectivo.
- Debe monitorear la adherencia del paciente al tratamiento en cada sesión y contar con personal de apoyo para realizar seguimiento telefónico en caso de inasistencia.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

La evidencia disponible señala que las intervenciones psicológicas y psicosociales en el tratamiento de la depresión del adulto poseen un efecto benéfico y presentan un riesgo de discontinuación menor que los antidepresivos. Sin embargo, los beneficios de algunas intervenciones psicoterapéuticas son limitados o inciertos, dado que existen pocos estudios bien diseñados o de calidad inadecuada.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Dados los múltiples factores que afectan la escogencia de los pacientes de un antidepresivo, es muy importante considerar los valores y preferencias de los pacientes. Típicamente, los pacientes buscan sentirse escuchados y acompañados. Tienden a preferir las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales, y valoran otros resultados diferentes a la mejoría sintomática específica de la enfermedad, como su retorno al funcionamiento habitual, una percepción de salud positiva y la interacción con otras personas que sufran la enfermedad. Sin embargo, el médico tratante deberá

informar acerca de las diferentes opciones y sus respectivas fortalezas y limitaciones, basándose en la evidencia disponible.

11. Implicaciones sobre los recursos

De la búsqueda sistemática de evidencia relacionada con psicoterapia por el grupo económico se concluyó que las terapias cognitivas comportamentales son alternativas válidas para el tratamiento de la depresión mayor leve a moderada, y debido a los costos de la terapia farmacológica, las terapias comportamentales resultan ser más costo efectivas. Es importante resaltar que los resultados de estos estudios pueden variar si las terapias no son aplicadas bajo los mismos parámetros, regularidad y rigurosidad con la que fueron realizados los estudios que las evalúan. Por ello, antes de optar por estas intervenciones se requiere que haya adecuación de la infraestructura del servicio de salud, de forma que se garantice la idoneidad de las terapias cognitivas comportamentales que se presten a los pacientes.

12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

13. Recomendaciones para investigación

En general, los vacíos de conocimiento y las limitaciones metodológicas de los estudios existentes en lo que se refiere a intervenciones psicológicas para la depresión del adulto son múltiples. Aquí se señalan algunos de ellos:

- Se recomienda trabajar en la adaptación de manuales estandarizados de terapia de diferentes enfoques, que faciliten a los terapeutas intervenciones de buena calidad, y a los investigadores, datos comparables y homogéneos.
- Existen vacíos de la evidencia derivada de comparar la efectividad de terapia psicodinámica breve con terapia cognitivo conductual y antidepresivos para el tratamiento de la depresión moderada a severa del adulto. Lo anterior es importante debido a que las intervenciones psicológicas son opciones útiles en el tratamiento de la depresión. La TCC es la que posee mayor evidencia de beneficio; sin embargo, puede no ser útil para todos los pacientes. Es importante disponer de otras alternativas probadas en su eficacia.

- También se requiere evaluar la costo efectividad de la combinación de TCC con antidepresivos comparada con ofrecerla de manera secuencial en la depresión moderada a severa. La respuesta a esta pregunta aportaría información clave en beneficio de pacientes y prestadores.
- Otro vacío de conocimiento es la comparación de eficacia de la TCC contra antidepresivos y placebo en pacientes con síntomas depresivos residuales o por debajo del umbral, situación bastante frecuente que afecta a los pacientes con depresión. Aunque es sabida la eficacia del uso de antidepresivos por periodos largos, se desconoce la eficacia de la TCC en estos casos.
- Existe también la necesidad de evaluar la eficacia de la consejería y la psicoeducación en casos de síntomas por debajo del umbral y depresión leve, y compararlas con intervenciones psicoterapéuticas de baja intensidad.
- Igualmente, se requieren más ensayos clínicos que refuercen la evidencia de eficacia de la activación comportamental y terapia interpersonal comparadas con TCC y antidepresivos en pacientes con depresión moderada a severa. La activación comportamental y la terapia interpersonal son intervenciones prometedoras, pero faltan más estudios que prueben su eficacia.

14. Indicadores de adherencia sugeridos

Número de pacientes con depresión leve que reciben tratamiento psicoterapéutico *100/Número de pacientes con diagnóstico de depresión leve.

Referencias

1. Cuijpers P, van Straten A, van Schaik A, et al. Psychological treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2009;59:e51-60.
2. Markowitz JC. When should psychotherapy be the treatment of choice for major depressive disorder?. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10:452-7.
3. Parikh S, Segal Z, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. 2009;117(Suppl 1):S15-25.
4. Malhi GS, Adams D, Porter R, et al. Clinical Overview: Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2009;8-26.
5. Strunk DR, Brotman MA, DeRubeis RJ. The process of change in cognitive therapy for depression: predictors of early inter-session symptom gains. *Behav Res Ther.* 2010;48:599-606.
6. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline

- 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
7. Dekker JJM, Koelen JA, Van HL, et al. Speed of action: The relative efficacy of short psychodynamic supportive psychotherapy and pharmacotherapy in the first 8 weeks of a treatment algorithm for depression. *J Affect Disord.* 2008;109:183-188.
 8. Salminen JK, Karlsson H, Hietala J, et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and fluoxetine in major depressive disorder: A randomized comparative study. *Psychother Psychosom.* 2008;77:351-357
 9. Mania G, Forner F, Bogetto F. Randomized controlled trial comparing brief dynamic and supportive therapy with waiting list condition in minor depressive disorders. *Psychother Psychosom.* 2005;74:43-50.
 10. Simpson S, Corney R, Fitzgerald P, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of psychodynamic counselling for general practice patients with chronic depression. *Psychol Med.* 2003;33:229-39.
 11. Guthrie E, Moorey J, Margison F. Cost-effectiveness of brief psychodynamic-interpersonal therapy in high utilisers of psychiatric services. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:519-26.
 12. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord.* 2009;117(Suppl 1):S1-64.
 13. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, et al. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:714-719.
 14. de Jonghe F, Hendricksen M, Van Aalst G, et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2004;185:37-45.
 15. Oestergaard S, Møldrup C. Optimal duration of combined psychotherapy and pharmacotherapy for patients with moderate and severe depression: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2011;131:24-36.
 16. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, et al. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2009;26:279-88.
 17. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, et al. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1675-85.
 18. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Martire LM, et al. Treating depression to remission in older adults: a controlled evaluation of combined escitalopram with interpersonal psychotherapy versus escitalopram with depression care management. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25:1134-41
 19. Maina G, Rosso G, Bogetto F. Brief dynamic therapy combined with pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder: long-term results. *J Affect Disord.* 2009;114:200-7.

20. Cuijpers P, Andersson G, Donker T, et al. Psychological treatment of depression: results of a series of meta-analyses. *Nord J Psychiatry*. 2011;65:354-64.
21. Van Calker D, Zobel I, Dykierek P, et al. Time course of response to antidepressants: predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy. *J Affect Disord*. 2009;114:243-53.
22. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76:909-22.
23. Ekers D, Richards D, Gilbody S. A meta-analysis of randomized trials of behavioural treatment of depression. *Psych Med*. 2008;38:611-23.
24. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Are individual and group treatments equally effective in the treatment of depression in adults? A meta-analysis. *Eur J Psychiat*. 2008;22:38-51.
25. Driessen E, Cuijpers P, Maat S, et al. The efficacy of short term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis. *Clinical Psychol Rev*. 2010;30:25-36.
26. Conradi H, Jonge P, Kluiters H, et al. Enhanced treatment for depression in primary care: long-term outcomes of a psycho-educational prevention program alone and enriched with psychiatric consultation or cognitive behavioral therapy. *Psychol Med*. 2007; 37: 849–862.
27. Wilson KC, Mottram PG, Vassilas CA. Psychotherapeutic treatments for older depressed people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD004853.
28. Donker T, Griffiths KM, Cuijpers P, et al. Psychoeducation for depression, anxiety and psychological distress: a meta-analysis. *BMC Med*. 2009;7:79.
29. Teasdale JD, Williams JMG, Soulsby JM, et al. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68:615-23.

Bibliografía

Fundación Unidos contra la depresión y otros trastornos (FUNIDEP) [internet]. [citado: 30 de julio de 2012]. Disponible en: <http://www.funidep.org>.

Capítulo 14. Tratamiento con terapias alternativas

1. Preguntas

24. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿el tratamiento con acupuntura u homeopatía, comparado con tratamiento estándar (antidepresivos o psicoterapia), es más efectivo en términos de remisión de síntomas, mejor calidad de vida, recuperación funcional o disminución del riesgo suicida, intento de suicidio, suicidio y posibilidad de efectos adversos?

2. Recomendaciones

14.1 No se recomienda el uso de la acupuntura ni la homeopatía para el manejo de la depresión.

Recomendación débil en contra de la intervención

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a médicos generales y especialistas en clínica en el tratamiento con terapias alternativas de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

La acupuntura es una de las modalidades principales de tratamiento en la medicina tradicional china, se trata de un procedimiento terapéutico en el que áreas específicas del cuerpo (puntos de los meridianos) se perforan con agujas finas. Trata enfermedades y maneja síntomas como el dolor, restableciendo el equilibrio entre las fuerzas *yin* y *yang*, y la normalidad de *qi*, sangre y fluidos corporales, por medio de la estimulación de diferentes puntos que regulan las distintas partes del cuerpo y su interacción (1,2). Aparte de la acupuntura tradicional con agujas, se han desarrollado otras formas, como la electroacupuntura, en la que se conectan las agujas a un dispositivo que genera pulsos eléctricos continuos y una pequeña corriente que fluye entre los pares de agujas; la acupuntura láser, que emplea rayos en lugar de agujas finas; la acupresión, que consiste en ejercer una presión manual firme sobre los puntos de acupuntura; la auriculoterapia, que emplea agujas, semillas o repiques magnéticos para estimular los puntos de acupuntura situados en las aurículas, y la estimulación transcutánea eléctrica (TEAS), que utiliza electrodos que son colocados sobre la piel para estimular los puntos de acupuntura (2).

La homeopatía es otro tratamiento alternativo que se basa en el “principio de los similares”, utiliza bajas concentraciones de las sustancias que causan síntomas en individuos sanos para estimular la curación en pacientes que tienen síntomas similares cuando están enfermos (3). La homeopatía clásica se basa en dos elementos principales: la historia clínica, que tiene como objetivo determinar el conjunto de signos y síntomas, y la prescripción de un tratamiento homeopático seleccionado individualmente. En el tratamiento homeopático no hay medicinas uniformes, el medicamento para cada paciente se elige en función de su cuadro y características únicas. Durante el tratamiento, los medicamentos, la dilución, la dosis y la frecuencia de administración puede modificarse en respuesta a los cambios en la condición del paciente (4).

Los tratamientos alternativos cada vez más son más populares y se utilizan en el manejo de varias enfermedades (5). Con frecuencia, las personas que los eligen tienen la creencia de una menor probabilidad de efectos adversos, y en el caso de las enfermedades mentales, un menor riesgo de dependencia y de efectos cognitivos. Sin embargo, hasta hace poco los estudios realizados para evaluar la eficacia de técnicas como acupuntura y homeopatía eran limitados, por su baja calidad.

Debido al uso frecuente de este tipo de intervenciones, es necesario evaluar la evidencia existente para formular una recomendación que disminuya la variabilidad en la práctica clínica y le permita al profesional de la salud ofrecer alternativas terapéuticas que hayan mostrado ser eficaces en pacientes con diagnóstico de depresión.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia guía CANMAT

En la guía canadiense (6) notan que la investigación respecto a los beneficios de la acupuntura para la depresión es limitada. Las revisiones sistemáticas de la literatura evidencian las dificultades al momento de evaluar la evidencia disponible, principalmente debido a la mala calidad, tamaños de muestra pequeños, pobre descripción del riesgo de sesgo que presentan los estudios y las diferentes formas de acupuntura que fueron usadas (7-9).

La búsqueda de la evidencia disponible en esta guía se limitó a la que se encontraba disponible en inglés, lo cual limitó a su vez los resultados, teniendo en cuenta la realización de ensayos clínicos que han sido publicados en China. Por un lado, un metaanálisis evidenció que la acupuntura mejoraba de forma significativa los síntomas depresivos, pero en términos clínicos la diferencia era pequeña (tablas 56 y 57) (10), además de que los estudios analizados presentaban desde deficiencias metodológicas,

que limitan el impacto de sus resultados. En estudios individuales los resultados fueron contradictorios en el caso de comparación de acupuntura con acupuntura simulada: en uno de los estudios no se encontraron diferencias (11), mientras que en el otro se evidenció que la acupuntura activa era superior en el control de síntomas depresivos (12). En el caso en el que se comparó la acupuntura contra mediación no se encontraron diferencias en el uso de acupuntura activa, acupuntura simulada y fluoxetina (13).

Tabla 56. Tabla de comparación entre acupuntura frente a placebo adaptada de WANG et al., 2008

| Número de estudios | Número de participantes | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) | heterogeneidad I ² |
|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 6 | Intervención: 151 Control :151 | Remisión en depresión mayor | SMD = -0,48 (-0,95; -0,01) | 72,9% |
| 1 | Intervención: 78 Control: 41 | Remisión en depresión neurótica | SMD = -1,36 (-1,77; -0,94) | 84,1% |
| 6 | Intervención: 208 Control :173 | Tasa de respuesta | RR = 1,32 (0,83; 2,10) | 69,7% |
| 4 | Intervención: 154 Control :119 | Tasa de remisión | RR = 1,30 (0,57; 2,95) | 67,9% |

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; SMD: diferencia media estandarizada.

Tabla 57. Remisión de síntomas con acupuntura (Referencias no incluidas en Wang 2008 - Tabla adaptada de Leo 2007)

| Referencia | Comparación | Número de participantes en cada brazo | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|----------------|--|---|----------------------------|
| Eich 2000 (14) | Verum frente a NSPEC | Verum: 12 NSPEC: 11 | OR = 2,67 (0,5; 14,6) |
| | Verum frente a LE | Verum:12 LE: 11 | OR = 2,67 (0,5; 14,6) |
| Li 1994 (15) | Verum frente a NSPEC | Verum:32 NSPEC: 30 | OR = 2,27 (0,81; 6,3) |
| | Verum frente a NSPEC+TCA | Verum: 32 NSPEC más TCA: 32 | OR = 1,46 (0,55; 3,9) |
| Luo 1985 (16) | Acupuntura frente a TCA | Acupuntura: 27 TCA: 20 | OR = 1,28 (0,38; 4,4) |
| Luo 1998 (17) | Acupuntura frente a acupuntura más TCA | Acupuntura: 8 Acupuntura más TCA:10 | ND |
| Luo 1990 (18) | Acupuntura frente a TCA | Acupuntura: 133 TCA: 108 | OR = 1,52 (0,87; 2,65) |
| Yang 1994 (19) | Acupuntura frente a TCA | Acupuntura: 20 TCA: 21 | OR = 0,50 (0,14; 1,75) |

Abreviaturas: LE: lista de espera; verum: acupuntura verum; NSPEC: acupuntura no especificada; TCA: antidepresivos tricíclicos; ND: no hay datos; OR: odds ratio.

Una de las cosas que se tomaron en cuenta es que si bien la acupuntura es una intervención adecuada tolerada cuando es realizada por una persona con el entrenamiento adecuado, se pueden presentar efectos adversos, como síncope, irritación en la piel, sangrado transitorio y contusiones en el sitio de inserción de la aguja. En la guía canadiense no recomiendan el uso de la acupuntura en el manejo de la depresión.

5.2 Evidencia de la guía SIGN (20) sobre intervenciones no farmacológicas para el manejo de depresión

La recomendación sobre el uso de acupuntura en esta guía se tomó a partir de los resultados de tres revisiones sistemáticas de buena calidad, pero realizadas sobre ensayos clínicos controlados de pobre calidad en pacientes con depresión (7,8,21). Los resultados de estos estudios eran inconclusos; los estudios incluidos presentaban limitaciones metodológicas no despreciables y consideraron que la evidencia era insuficiente para realizar una recomendación al respecto.

Sobre homeopatía encontraron una revisión sistemática de buena calidad que identificaba dos ECA, uno de pobre calidad y otro en el que solo seis pacientes completaron el estudio, por lo cual consideraron que la evidencia era insuficiente para hacer un recomendación.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

Para la actualización de la evidencia en relación con la efectividad de la acupuntura en el manejo de la depresión se escogieron dos ensayos clínicos controlados y un metaanálisis. En la tabla 58 se presenta un resumen de los resultados de los estudios incluidos.

En el ensayo clínico de Duan y colaboradores (22) se encontraron limitaciones importantes desde el punto de vista metodológico, dadas por la omisión en los detalles sobre la estrategia de aleatorización, el no cegamiento de los participantes ni los evaluadores. Se comparaban los puntajes de la escala de Hamilton para depresión en dos brazos de tratamiento, fluoxetina y la combinación entre electroacupuntura y fluoxetina, y no encontraron diferencias en términos de efectividad global a las seis semanas de tratamiento.

En el ensayo publicado por Zhang y colaboradores (23) no se evidenciaron limitaciones metodológicas, sin embargo, de acuerdo con los resultados reportados, no se puede determinar que exista un efecto superior al farmacológico con la utilización de acupuntura como adyuvante al tratamiento farmacológico.

Se incluyó la actualización del metaanálisis de Smith y colaboradores publicado en el 2010; este es de buena calidad, pero limitado por la calidad de los ensayos clínicos incluidos, en particular por el riesgo de sesgo por cegamiento. Presentaba adecuadas estrategias de búsqueda (incluyendo literatura en chino), recolección de la información y de evaluación de la calidad individual de cada estudio, y se comparó la acupuntura manual y la electroacupuntura con tres grupos de antidepresivos (amitriptilina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y sertralina, venlafaxina/mirtazapina). Sin embargo, de acuerdo con los resultados, no hay evidencia suficiente sobre los posibles beneficios de la acupuntura como tratamiento coadyuvante al farmacológico.

Tabla 58. Resumen de la evidencia actualizada sobre acupuntura para el tratamiento de la depresión

| Referencia /Tipo de estudio | Comparación | Número de estudios | Número de participantes en cada brazo | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|--|---|--------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Duan 2009 (22) ECA | Fluoxetina más electroacupuntura frente a fluoxetina | 1 | 48 frente a 47 | ↓ en HRSD > 75% = control clínico | 17,39% frente a 13,63% |
| | | | | ↓ en HRSD 50%-75% = marcada mejoría | 39,13% frente a 25% |
| | | | | ↓ en HRSD < 25% = falla | 21,74% frente a 22,73%, |
| | | | | Efectividad total | 78,26% frente a 77,27%, RR = 1,01; p = 0,83 |
| Zhang WJ, (23) 2009 Ensayo clínico controlado | Acupuntura verum más fluoxetina frente a acupuntura simulada (placebo) más fluoxetina | 1 | 80 frente a 40 | Tasas de respuesta | 80% frente a 77,5% RR = 1,03; p = 0,785 |
| | | | | Evento adversos de la acupuntura | Dolor relacionado con las agujas de la acupuntura: 5 frente a 1. Eritema en el sitio de punción: 1 frente a 0. |
| Smith CA, 2010 (1) Metaanálisis de ECA | Acupuntura manual frente a amitriptilina como control | 1 | 20 frente a 21 | Disminución HDRS | SMD = 0,33 (-0,29; 0,94) |
| | | 1 | 22 frente a 24 | Remisión | RR = 4,36 (0,53; 36,12) |
| | Acupuntura manual frente a ISRS como control | 3 | 95 frente a 80 | Disminución HDRS | SMD = -0,02 (-0,33; 0,28) |
| | | 4 | 195 frente a 166 | Remisión | RR = 1,18 (0,99; 1,4) |
| Acupuntura manual frente a sertralina, venlafaxina/mirtazapina más acupuntura como | 1 | 23 frente a 22 | Disminución HDRS | SMD = -1,06 (-1,69; -0,43) | |

| Referencia /Tipo de estudio | Comparación | Número de estudios | Número de participantes en cada brazo | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|-----------------------------|--|--------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | control | | | | |
| | Acupuntura manual frente a acupuntura más mianserina como control | 1 | 22 frente a 24 | Remisión | RR = 4,36 (0,53; 36,12) |
| | Acupuntura manual frente a sertralina, venlafaxina o mirtazapina como control | 1 | 23 frente a 22 | Calidad de vida, dimensión sueño | SMD = -4,62 (-6,93; -2,31) |
| | Acupuntura manual frente a ISRS en pacientes con enfermedad cerebrovascular | 2 | 116 frente a 116 | Disminución de la HDRS | SMD = -0,47 (-1,02; 0,09) |
| | | 3 | 148 frente a 146 | Remisión | RR = 1,66 (1,03; 2,68) |
| | Acupuntura manual frente a amitriptilina en pacientes con enfermedad cerebrovascular | 1 | 180 frente a 76 | Disminución de la HDRS | SMD = -1,15 (-1,44; -0,87) |
| | | 2 | 360 frente a 152 | Remisión | RR = 1,21 (0,92; 1,6) |
| | Electroacupuntura frente a amitriptilina | 6 | 433 frente a 420 | Disminución HDRS | SMD = -0,17 (-0,37; 0,04) |
| | | 5 | 415 frente a 415 | Remisión | RR = 0,99 (0,9; 1,09) |
| | Electroacupuntura frente a ISRS | 2 | 62 frente a 55 | Disminución HDRS | SMD = 0,07 (-0,38; 0,53) |
| | | 2 | 55 frente a 36 | Remisión | RR = 1,16 (0,88; 1,53) |
| | Electroacupuntura frente a electroacupuntura más ISRS como control | 1 | 22 frente a 20 | Disminución HDRS | SMD = -0,70 (-1,32; -0,07) |
| | Electroacupuntura frente a electroacupuntura más medicación como control | 2 | 46 frente a 31 | Remisión | RR = 1,36 (0,78; 2,35) |
| | Electroacupuntura frente a ISRS en pacientes con enfermedad cerebrovascular | 1 | 19 frente a 20 | Disminución de la HDRS | SMD = -4,34 (-6,44; -2,24) |
| | | 1 | 38 frente a 34 | Remisión | RR = 1,41 (0,87; 2,28) |

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; IC: intervalo de confianza; SMD: Diferencia de medias estandarizada; RR: Riesgo relativo;

En la tabla de calidad de la evidencia 6 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 6. Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 14

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|--|-------------------------|
| Acupuntura frente a lista de espera para la intervención | Remisión (8-16 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Acupuntura frente a Acupuntura no específica | Remisión (8-16 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Acupuntura frente a Amitriptilina | Remisión (6 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Acupuntura frente a Amitriptilina | Remisión (6 a 12 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| Acupuntura frente a Acupuntura simulada | Calidad de vida | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Acupuntura frente a Acupuntura simulada | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Acupuntura más fluoxetina frente a acupuntura simulada más fluoxetina | Respuesta | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Electro-acupuntura más fluoxetina frente a fluoxetina sola | Clínicamente controlado (6 semanas): Taza de reducción de puntaje >75% | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Notablemente aliviado (6 semanas) Taza de reducción de puntaje 50-75% | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Mejoría: Taza de reducción de puntaje 25-49% | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Falla en la respuesta: Taza de reducción de puntaje <25%) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Electro acupuntura frente a amitriptilina | Remisión (3 a 6 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| Electro acupuntura frente a ISRS | Remisión (6 a 18 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Electro acupuntura frente a Electro acupuntura más Medicación | Remisión (3 a 6 semanas) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

De acuerdo con lo revisado en las guías bases y en la actualización de la literatura disponible, en la actualidad no hay evidencia suficiente para hacer una recomendación sobre la utilización de la acupuntura y la homeopatía en el manejo de la depresión. En el momento no hay elementos suficientes para determinar si existe un efecto aditivo de la acupuntura en cualquiera de sus formas, o de la homeopatía cuando se usa en combinación con el tratamiento farmacológico estándar. Esto se debe, principalmente, a que la evidencia disponible proviene de estudios con alto riesgo de sesgo por limitaciones en el diseño de los estudios y, por lo tanto, no es posible realizar una recomendación basada en evidencia hasta que se realicen estudios con mejor calidad.

8. Requisitos estructurales

No aplica.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

9.1 Acupuntura

No se conocen los beneficios; sin embargo, se han reportado efectos adversos menores, como síncope, irritación en la piel, sangrado transitorio y hematomas en el sitio de inserción de la aguja.

9.2 Homeopatía

No hay evidencia.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular no se hizo manifiesto algún valor o preferencia en particular.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de cinco años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Realización de ensayos clínicos aleatorizados con adecuado poder y sin limitaciones en el diseño, con un apropiado proceso de aleatorización, cegamiento y asesoramiento en la medición de los desenlaces. Además, se deben realizar estudios comparativos usando psicoterapias y medicación.

Referencias

1. Smith C, Hay PPJ, MacPherson H. Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD004046
2. Cheuk DKL, Yeung J, Chung K, et al. Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD005472.
3. Adler UC, Krüger S, Teut M, et al. Homeopathy for depression--DEP-HOM: study protocol for a randomized, partially double-blind, placebo controlled, four armed study. *Trials.* 2011;12:43.
4. Heirs M, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD005648.
5. Sarmiento M, Strejilevich S, Gómez C, et al. Uso de medicinas complementarias y alternativas en pacientes con trastorno afectivo bipolar en Colombia. *Rev Col Psiquiatr.* 2010;39:665-82.
6. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord.* 2009;117(Suppl 1):S1-64.
7. Leo RJ, Ligot Jr. JS. A systematic review of randomized controlled trials of acupuncture in the treatment of depression. *J Affect Disord.* 2007;97:13-22.
8. Mukaino Y, Park J, White A, et al. The effectiveness of acupuncture for depression - a systematic review of randomised controlled trials. *Acupunct Med.* 2005;23:70-6.
9. Smith CA, Hay PP. Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 2, CD004046.
10. Wang H, Qi H, Wang B, et al. Is acupuncture beneficial in depression: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials? *J Affect Disord.* 2008;111:125-34.
11. Allen JJ, Schnyer RN, Chambers AS, et al. Acupuncture for depression: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1665-73.
12. Quah-Smith JI, Tang WM, Russell J. Laser acupuncture for mild to moderate depression in a primary care setting-a randomised controlled trial. *Acupunct Med.* 2005;23:103-11.
13. Song Y, Zhou D, Fan J, et al. Effects of electroacupuncture and fluoxetine on the density of GTP-binding-proteins in platelet membrane in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2007;98:253-7.
14. Eich H, Agelink MW, Lehmann E, et al. Acupuncture in patients with minor depressive episodes and generalized anxiety. Results of an experimental study. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2000;68:137-144.
15. Li C, Huang Y, Li Y, et al. Treating post-stroke depression with mind-refreshing antidepressive acupuncture therapy. *Int J Clin Acupunct.* 1994;5:389-393.
16. Luo H, Jia Y, Zhan L. Electro-acupuncture versus Amitriptyline in the treatment of depressive states. *J Tradit Chin Med.* 1985;5:3-8.

17. Luo H, Meng F, Jia Y, et al. Clinical research on the therapeutic effect of the electro-acupuncture treatment in patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52: 338–340 (suppl).
18. Luo HC, Jia YK, Wu XH, et al. Electroacupuncture in the treatment of depressive psychosis. *Int. J Clin Acupunct.* 1990;1:7–13.
19. Yang X, Liu X, Luo H, et al. Clinical observation on needling extrachannel points in treating depression. *J Tradit Chin Med.* 1994;14:14–18.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Non-pharmaceutical management of depression in adults A national clinical guideline Scottish Intercollegiate Guidelines Network 114. Edinburgh: SIGN; 2010.
21. Smith CA. Acupuncture for depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. London: Wiley.
22. Duan DM, Tu Y, Chen LP, et al. Efficacy evaluation for depression with somatic symptoms treated by electroacupuncture combined with Fluoxetine. *J Tradit Chin Med.* 2009;29:167-73.
23. Zhang WJ, Yang XB, Zhong BL. Combination of acupuncture and fluoxetine for depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2009;15:837-44.

Capítulo 15. Tratamiento con ejercicio

1. Preguntas

25. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave, ¿es el tratamiento con ejercicio más el tratamiento estándar (antidepresivos o psicoterapia), o solo, comparado con el tratamiento estándar, más efectivo, en términos de respuesta, de remisión de síntomas, de mejor calidad de vida, de recuperación funcional o de disminución de las conductas suicidas?

2. Recomendaciones

15.1 Se recomienda realizar actividad física rutinaria sola para el tratamiento de pacientes adultos con episodios depresivos leves o como terapia adjunta si el episodio es moderado o grave.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

15.2 Se recomienda que los programas de actividad física rutinaria en adultos con diagnóstico de depresión incluyan al menos 3-5 sesiones semanales de 30-45 minutos de duración cada una. Idealmente, esta debe realizarse todos los días, según las preferencias y las características del paciente.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a médicos generales, especialistas y psicólogos clínicos o con experiencia en clínica en el tratamiento con ejercicio de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

El *ejercicio* se define como la práctica de una actividad física (movimiento corporal producido por el aparato locomotor con gasto de energía), con frecuencia, intensidad y duración determinadas, que puede realizarse de forma individual o grupal, y en modalidades aeróbica, que implica consumo de oxígeno y mejora la función cardiorrespiratoria o anaeróbica relacionada con actividades de coordinación, relajación, fuerza, tono y flexibilidad muscular (1).

Según la Organización Mundial de la Salud, la falta de actividad física es el cuarto factor de riesgo de mortalidad para enfermedades no transmisibles. En adultos abarca actividades recreativas o de ocio, desplazamientos como paseos a pie o en bicicleta, actividades ocupacionales, tareas domésticas, juegos, deportes o ejercicios programados en el contexto de las actividades diarias, familiares y comunitarias (recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud OMS).

En lo referente al efecto de la actividad física en la salud mental, se ha planteado que el ejercicio aumenta las concentraciones de monoaminas y endorfinas, incrementa la neurogénesis (2), puede actuar como una distracción de los pensamientos negativos y favorece el contacto social; factores que mejoran el estado anímico y tienen un efecto positivo en el bienestar general, además de ser intervenciones de bajo costo (3). Lamentablemente, la mayoría de estudios que evalúan el impacto del ejercicio en los pacientes con diagnóstico de depresión tienen importantes limitaciones metodológicas, y los beneficios a largo plazo del ejercicio en comparación con medicación y placebo no han sido suficientemente evaluados (4), motivo por el cual se hace necesario contar con más información que permita determinar su efectividad e indicaciones específicas.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

En total, incluyeron 25 ensayos clínicos controlados que comparaban actividad física con controles sin actividad física, lista de espera o placebo, psicoterapia, farmacoterapia, varios tratamientos combinados y diferentes tipos de actividad física. En la guía reportaron los resultados combinados respecto a los tipos de actividad física (aeróbica o anaeróbica), debido a que una revisión de la evidencia disponible mostró que las diferencias entre ambas eran pequeñas (1). Más información sobre la evidencia utilizada en este inciso se encuentra en las tablas 59 y 60.

La evidencia clínica que comparaba la actividad física contra antidepresivos provino de tres pequeños estudios; fue inconclusa, aunque con una tendencia a que la actividad física no supervisada puede ser más efectiva que los antidepresivos para reducir los síntomas de depresión leve y subclínica. En las personas que tomaban antidepresivos se observó una tendencia hacia el abandono del tratamiento de forma temprana por la presencia de efectos secundarios (1).

En la comparación entre intervenciones psicosociales y psicológicas con actividad física se incluyeron cuatro estudios con resultados; sin embargo, la evidencia disponible es insuficiente para definir la efectividad relativa de la actividad física (1).

Se incluyeron dos estudios que abordaron la comparación entre el tratamiento combinado (antidepresivos más actividad física) y antidepresivos solamente, en uno de los cuales se observó que la actividad física más antidepresivos redujeron más los puntajes de depresión que la combinación de dos antidepresivos, mientras que en el otro no se observaron diferencias en los puntajes entre el tratamiento combinado y la utilización de solo un antidepresivo (1). Por lo cual resulta difícil sacar conclusiones.

Al momento de analizar la evidencia disponible es necesario tener en cuenta que la mayoría de los individuos incluidos en estos estudios que presentaban trastorno depresivo se encontraban en grado leve y moderado de severidad, la naturaleza de las intervenciones de actividad física era muy variable, de la misma forma que los comparadores. La evidencia que comparó la actividad física con antidepresivos no muestra una diferencia significativa (para puntajes medidos por clínico: SMD -0,75 [IC 95%: -1,79; 0,28] y para puntajes de autorreporte: SMD -0,19; [IC 95%:-0,58; 0,20]) (1), y teniendo en cuenta los intervalos de confianza anchos, muestran que hay evidencia insuficiente para identificar cualquier efecto diferencial.

Los resultados de la comparación entre actividad física con intervenciones psicológicas y psicosociales no mostraron diferencias significativas, aunque los resultados fueron difíciles de interpretar, teniendo en cuenta los anchos intervalos de confianza (puntajes de autorreporte SMD -0,23; [IC 95%: -0,68; 0,21]).

Tabla 59. Resumen de la evidencia sobre efectividad de la actividad física (depresión medida por un clínico).

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|--------------------|-------------------------|----------------------------|----------|
| Actividad física supervisada frente a AD | 2 | N = 201 | SMD -0,75 (-1,79; 0,28) | Baja |
| Actividad física no supervisada frente a AD | 1 | N =102 | SMD= -1,03 (-1,44; -0,61) | Moderada |
| Actividad física aeróbica supervisada frente a terapia psicológica | - | - | - | - |
| Actividad física no aeróbica supervisada frente a terapia psicológica | 1 | N = 24 | SMD=0,80 (-0,04; 1,64) | Baja |
| Actividad física aeróbica más AD frente a AD combinados | 1 | N =30 | SMD= -1,04 (-1,85; -0,23) | Moderada |
| Actividad física aeróbica más AD frente a AD | 1 | 103 | SMD= -0,08 (-0,47; 0,31) | Moderada |

Fuente: adaptado de la guía NICE 90 (1).

Abreviaturas: AD: antidepresivos; SMD: diferencia de medias estandarizada (tamaño del efecto).

Tabla 60. Resumen de la evidencia sobre abandonos al tratamiento por actividad física

| Comparación | No de estudios | No de participantes | Tamaño del efecto (IC95%) | Calidad |
|---|----------------|---------------------|---------------------------|----------|
| Actividad física supervisada frente a antidepresivos | 2 | N= 201 | RR = 1,59 (0,87; 2,9) | Moderada |
| Actividad física no supervisada frente a antidepresivos | 1 | N= 102 | RR = 0,4 (0,11; 1,45) | Baja |
| Actividad física aeróbica supervisada frente a terapia psicológica | 3 | 79 | RR 1,2 (0,14; 10,58) | Baja |
| Actividad física no aeróbica supervisada frente a terapia psicológica | - | - | - | - |
| Actividad física aeróbica más AD frente a AD combinados | - | - | - | - |
| Actividad física aeróbica más AD frente a AD | 1 | 103 | RR = 1,37 (0,58; 3,26) | Baja |

Fuente: adaptado de la guía NICE 90 (1).

Abreviaturas: AD: antidepresivos; RR: riesgo relativo.

5.2 Evidencia de la guía CANMAT

La guía canadiense inicia haciendo un pequeño resumen de las dificultades que se presentan al momento de la realización de los estudios, pues las condiciones que deben tener los controles han sido difíciles de establecer, debido a los desafíos en el cegamiento (5). En dos de los estudios incluidos se evidenció una mejoría significativa de los síntomas depresivos, con un ciclo de siete a diez días de ejercicio diario (6,7). De acuerdo con los resultados, en dos metaanálisis se ha reportado que, por un lado, el ejercicio es superior al no tratamiento, y aunque en uno se reportó equivalente a las intervenciones psicológicas en adultos jóvenes (8), en el segundo se mostró efectivo, aunque las intervenciones psicológicas mostraron superioridad. Las limitaciones de los estudios en este aspecto han terminado por confinar al ejercicio como una terapia de aumento (9). De hecho, un metaanálisis mostró que en el análisis de los estudios con un diseño adecuado el ejercicio no fue superior al no tratamiento o al placebo (10).

En la actualidad, la evidencia sobre la utilización del ejercicio en combinación con medicación antidepresiva es más robusta, dos ensayos clínicos y un estudio abierto soportan la superioridad de la combinación en comparación con la medicación solamente, incluso en casos severos o refractarios (6,11,12). La evidencia sobre la eficacia a largo plazo es limitada; sin embargo, un estudio mostró que las ganancias asociadas con el ejercicio persistieron incluso dos años posteriores al tratamiento, mientras que en el estudio de Babyak y colaboradores (13), publicado en el 2000, las ganancias

obtenidas con el ejercicio se mantuvieron hasta seis meses posteriores al tratamiento, en comparación con farmacoterapia o la combinación entre ellos.

Como adición a lo anterior, el estudio de Harris y colaboradores (14), de una cohorte de diez años, publicado en el 2006, mostró que la actividad física estuvo asociada con menor recurrencia de depresión y una mejor tolerancia de los estresores vitales. En conclusión, hay evidencia del beneficio del ejercicio como adyuvante a la medicación en trastorno depresivo mayor leve a moderado, pero no como monoterapia.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

En un metaanálisis que buscaba determinar la efectividad del ejercicio en el tratamiento de la depresión se incluyó la información de 28 estudios. Si bien el metaanálisis fue adecuadamente conducido, la calidad final de este se encuentra limitada por la calidad de los estudios incluidos inicialmente, y esto debe tenerse en cuenta al momento de realizar un análisis de los resultados arrojados. En reducción de síntomas depresivos no se observó una diferencia significativa entre el ejercicio y la terapia cognitiva comportamental, ni entre ejercicio y antidepresivos. Se observó un efecto importante y significativo en la comparación de ejercicio frente a control; sin embargo, este pierde la significancia estadística cuando solo se toman en cuenta los tres estudios de alta calidad (10).

Se incluyeron además dos ensayos clínicos controlados, en uno de ellos (15) se evaluó la utilización de *tai chi* como terapia adyuvante a escitalopram para el manejo de pacientes geriátricos con trastorno depresivo mayor; sin embargo, tiene ciertas limitaciones por tener en cuenta como un adecuado grupo control de tratamiento usual o pequeño tamaño de la muestra. Los resultados del estudio muestran un resultado favorable a la utilización de la intervención combinada, donde se observa que una mayor proporción de pacientes presentaron una disminución en los puntajes de la escala de Hamilton para depresión.

El otro estudio (4) se trataba de un estudio de cohortes anidado en un ECA con un seguimiento de 12 meses posterior al manejo, con el objetivo de evaluar los efectos a mediano plazo sobre los síntomas depresivos en dos intervenciones de ejercicio, sertralina y placebo. Además de lo anterior, era un estudio abierto ecológico, en el cual los pacientes eran libres de seguir cualquier esquema de tratamiento tras haber finalizado la etapa aguda del ensayo clínico. Encontraron que realizar 180 minutos de ejercicio por semana frente a 0 minutos aumentaba el chance de mejorar de la depresión (OR = 2,9 [IC 95%: 1,1;7,3], $p = 0,06$). La conclusión de los autores es que los efectos del ejercicio aeróbico son similares a los de la sertralina después de cuatro meses de tratamiento, además de que los

resultados sugieren que el ejercicio puede ser efectivo en mantener las ganancias del tratamiento y ser un tratamiento adjunto efectivo para pacientes que reciben farmacoterapia.

En la tabla 61 se presenta un resumen con los resultados de los estudios incluidos.

Tabla 61. Resumen de la actualización de la evidencia sobre actividad física para el tratamiento de la depresión

| Referencia | Comparación | Número de estudios | Número de participantes | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|---------------------|--|--------------------|---|--|---|
| Lavretsky 2011 (14) | Escitalopram más <i>tai chi chin</i> (int.) frente a escitalopram más educación en salud (control) | 1 | 36 frente a 37 | Variaciones de puntajes del HAM-D 10 o menos | 94% frente a 77% |
| | | | | Remisión (HAM-D 6 o menos) | 75% frente a 51% |
| Hoffman 2011 (4) | Ejercicio en casa frente a ejercicio supervisado frente a sertralina frente a placebo | 1 | 48: ejercicio en casa 43: ejercicio supervisado 41: sertralina 40: placebo | Remisión | 32 (67%) ejercicio en casa 29 (67%) ejercicio supervisado 26 (63%) sertralina 26 (65%) placebo |
| Mead 2009 (9) | Ejercicio frente a control | 23 estudios | N = 907 | Reducción de síntomas al final | SMD = -0,82 [-1,12, -0,51] |
| | Ejercicio frente a control | 5 estudios | N = 218 | Reducción de síntomas en el seguimiento | SMD -0,44, [-0,71, -0,18] |
| | Ejercicio frente a terapia cognitiva | 6 estudios | N = 152 | Reducción de síntomas al final | SMD= -0,17 [-0,5, 0,18] |
| | Ejercicio frente a AD | 2 estudios | N = 201 | Reducción de síntomas al final | SMD= -0,04 [-0,31, 0,24] |

Abreviaturas: AD: antidepresivos; SMD: diferencia de medias estandarizada.

En la tabla de calidad de la evidencia 7 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 7. Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 15

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|--|-------------------------|
| Ejercicio frente a control | Cambio en los síntomas depresivos (1.5 a 16 semanas) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Ejercicio frente a control | Cambio en los síntomas depresivos (10 a 16 semanas) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Ejercicio frente a terapia cognitiva | Cambio en los síntomas depresivos (4 a 12 semanas) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Ejercicio frente a antidepresivos: sertralina | Cambio en los síntomas depresivos (16 semanas) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Ejercicio aeróbico frente a control | Cambio en los síntomas depresivos (1.5 a 16 semanas) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Ejercicio mixto frente a control | Cambio en los síntomas depresivos (10 a 16 semanas) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Ejercicio de resistencia frente a control | Cambio en los síntomas depresivos (8 a 10 semanas) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Ejercicio frente a Sertralina | Remisión (1 año) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Ejercicio frente a Placebo | Remisión (1 año) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Ejercicio cuerpo-mente más escitalopram frente a escitalopram más educación en salud | Respuesta a las 5 semanas | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Ejercicio cuerpo-mente más escitalopram frente a escitalopram más educación en salud | Remisión a las 5 semanas | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La evidencia disponible tanto en las guías fuente como en la búsqueda posterior en la literatura muestra que es razonable recomendar ejercicio a las personas que presentan un trastorno depresivo, aunque hay que tener en cuenta que la mayoría de estos estudios se han realizado en personas con trastorno depresivo leve o moderado. En el momento no hay evidencia de la efectividad de la utilización del ejercicio como monoterapia en el manejo de los trastornos depresivos, pues en los análisis de los estudios con mayor calidad no se encuentran diferencias significativas frente a los controles. Además, la evidencia disponible en las comparaciones frente a antidepresivos o las psicoterapias proviene de estudios con importantes limitaciones metodológicas, lo cual es difícil de interpretar y hacer una recomendación sobre una u otra. La recomendación se formula con base en el impacto que puede tener la actividad física en el estado de salud global de las personas, por encima de los efectos puntuales en los síntomas depresivos. Adicionalmente, se ha observado un efecto preventivo de recaídas de síntomas depresivos en personas que han mantenido actividad física continuada posterior al tratamiento del trastorno depresivo, por lo cual se hace la recomendación.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente con depresión reciba actividad física como terapia adjunta se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para llevar a cabo un programa adecuado, de manera que se reduzcan los efectos secundarios.
- Programas estructurados de actividad física acondicionados a la edad de los participantes.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

El ejercicio ha demostrado efectos benéficos sobre la salud global de las personas, incluso sobre síntomas depresivos en particular sobre la prevención de recaídas, los riesgos inherentes al ejercicio dependerán del tipo de actividad física. Por otro lado la duración y frecuencia de la actividad física se fundamenta en la decisión de los expertos a partir de las prescripciones hechas en los diferentes ensayos clínicos.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular se hizo énfasis en la importancia de la prescripción del ejercicio por parte de los tratantes y tener en cuenta el tipo de actividad física preferida por los pacientes y que puedan disfrutar puede favorecer la adherencia a los programas de actividad física y que continúen con este a largo plazo.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Evaluar la eficacia de la realización de ejercicio como tratamiento coadyuvante en el manejo de paciente con trastorno depresivo mayor durante un episodio grave.

Referencias

1. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists; 2010.
2. Krogh J, Nordentoft M, Sterne JA, et al. The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:529-38.
3. Mota-Pereira J, Silverio J, Carvalho S, et al. Moderate exercise improves depression parameters in treatment-resistant patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;45:1005-11.
4. Hoffman BM, Babyak MA, Craighead WE, et al. Exercise and pharmacotherapy in patients with major depression: one-year follow-up of the SMILE study. *Psychosom Med*. 2011;73:127-33.
5. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*. 2009;117(Suppl 1):S1-64.
6. Knubben K, Reischies FM, Adli M, et al. . A randomised, controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression. *Br J Sports Med*. 2007;41:29-33.
7. Pinchasov BB, Shurgaja AM, Grischin OV, et al. Mood and energy regulation in seasonal and non-seasonal depression before and after midday treatment with physical exercise or bright light. *Psychiatry Res*. 2000;94:24-92.
8. Larun L, Nordheim LV, Ekeland E, et al. Exercise in prevention and treatment of anxiety and depression among children and young people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD004691.
9. Daley A. Exercise and depression: a review of reviews. *J Clin Psychol Med Settings*. 2008;15:140-7.
10. Mead GE, Morley W, Campbell P, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD004366.
11. Mather AS, Rodríguez C, Guthrie MF, et al. Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2002;180:411-5.
12. Trivedi MH, Greer TL, Grannemann BD, et al. Exercise as an augmentation strategy for treatment of major depression. *J Psychiatr Pract*. 2006;12:205-13.
13. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, et al. Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*. 2000;62:633
14. Harris AH, Cronkite R, Moos R. Physical activity, exercise coping, and depression in a 10-year cohort study of depressed patients. *J. Affect. Disord*. 2006;93:79-85.

15. Lavretsky H, Alstein LL, Olmstead RE, et al. Complementary use of tai chi chin augments escitalopram treatment of geriatric depression: a randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:839-50
16. Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, Issue 3. Art. No.: CD004366.

Capítulo 16. Tratamiento del insomnio y la ansiedad asociados con la depresión

1. Preguntas

26. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión con ansiedad o insomnio, ¿cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con medicamentos como hipnóticos, benzodiazepinas o antihistamínicos para el control del insomnio y la ansiedad?

27. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión con ansiedad o insomnio, ¿cuál es la efectividad y seguridad de estrategias no farmacológicas (relajación, ejercicio, psicoterapia) para el control del insomnio y la ansiedad?

28. ¿En pacientes adultos con diagnóstico de depresión y que cursan con ansiedad concomitante está indicado el uso de benzodiazepinas?

2. Recomendaciones

16.1 No se recomienda el uso de *rutina* de benzodiazepinas para el manejo de la ansiedad en pacientes adultos con diagnóstico de depresión.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

16.1.1 Excepciones: cuando no haya mejoría de la ansiedad con los antidepresivos, o si la ansiedad del paciente es clínicamente significativa durante la fase aguda.

Recomendación débil a favor de la intervención.

16.1.2 En caso de que se las use, las benzodiazepinas deben ser administradas junto con el antidepresivo.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

16.1.3 Una vez prescritas las benzodiazepinas el tiempo máximo de empleo es de 4 semanas.

Recomendación fuerte a favor del tiempo máximo de intervención con benzodiazepinas.

Por consenso de expertos

16.2 En caso de insomnio en adultos con diagnóstico de depresión se recomienda la utilización de medidas de higiene del sueño y de un antidepresivo inductor del sueño.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos

16.2.1 Se recomienda el uso de hipnóticos no benzodiazepínicos para el manejo agudo (máximo, cuatro semanas) del insomnio en pacientes que no respondieron al manejo con antidepresivos e higiene del sueño en el momento en que se realice el seguimiento del paciente.

Recomendación débil a favor de la intervención.

16.3 No se recomienda la musicoterapia como coadyuvante en el manejo de la depresión y de la ansiedad en el corto plazo.

Recomendación débil en contra de la intervención.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a médicos generales y especialistas, psicólogos con entrenamiento en clínica en el manejo farmacológico y no farmacológico de pacientes adultos con ansiedad e insomnio asociado con el episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

Con frecuencia el tratamiento farmacológico de los trastornos depresivos se complica, porque el insomnio y la ansiedad persisten, incluso cuando los demás síntomas han mejorado o se han resuelto con el uso de antidepresivos (1). En lo referente al insomnio, es claro que su presencia aumenta el riesgo de recaídas (2). Las alteraciones más frecuentes incluyen cambios en la continuidad, disminución del sueño de ondas lentas y alteraciones en los movimientos oculares rápidos (MOR). A pesar de que ninguno de estos cambios es específico de la depresión, el aumento de la densidad MOR y la menor cantidad de ondas lentas en el primer ciclo del sueño se utilizan como marcadores biológicos para la investigación en depresión y el desarrollo de fármacos antidepresivos (3).

Si bien es cierto que un antidepresivo eficaz debe revertir las anomalías en el patrón de sueño, muchos antidepresivos pueden empeorar el patrón de sueño, debido a su acción activadora; por este motivo,

muchos pacientes deben recibir otros medicamentos para mejorar el patrón de sueño. Entre ellos, las benzodiazepinas han sido las más usadas. Estos medicamentos deben su acción a que tienen un receptor contiguo al receptor GABA A con efecto agonista que aumenta la acción de este último, permitiendo la entrada de cloro y la hiperpolarización de la neurona. Su uso a largo plazo puede empeorar algunos síntomas afectivos, generar adicción y ocasionar alteraciones cognitivas; adicionalmente, un número importante de pacientes no puede recibir este grupo de medicamentos por tener comorbilidades médicas que limitan su uso o por presentar efectos secundarios intolerables, como sedación excesiva, incontinencia urinaria y caídas (4).

Otros medicamentos usados con frecuencia son los hipnóticos, como zolpidem, que ha mostrado eficacia en el manejo del insomnio de pacientes deprimidos cuando se administra concomitantemente con antidepresivos como escitalopram (5), pero no tiene estudios suficientes que avalen su uso en insomnio crónico. Otra alternativa para el manejo del insomnio en pacientes con diagnóstico de depresión son los antidepresivos con perfil sedativo, como trazodona y amitriptilina, medicamentos útiles, pero en ocasiones con efectos anticolinérgicos intolerables. Es importante tener en cuenta que los pacientes con insomnio persistente pueden tener cuadros depresivos del espectro bipolar o que el cuadro haya sido parcialmente tratado (1).

Entre los tratamientos no farmacológicos para el manejo de la ansiedad y el insomnio en pacientes con depresión se destaca la terapia de orientación cognitivo conductual, que ha mostrado efectos positivos en términos de reducción de la vigilia nocturna, aumento de la eficiencia del sueño y mejoría subjetiva de la calidad (2), y el ejercicio, que se ha relacionado con disminución de los síntomas ansiosos y depresivos (6).

El objetivo de contestar estas preguntas es brindar información actualizada que permita determinar cuál es el tratamiento farmacológico y no farmacológico más efectivo para el manejo de la ansiedad y el insomnio en pacientes con cuadros depresivos.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia guía NICE 90

En la guía de NICE se recomienda discutir con el paciente acerca de la adicción en el corto plazo de benzodiazepinas, si la ansiedad, inquietud o insomnio son problemáticos, excepto en personas con síntomas ansiosos crónicos. Puntualizan que, en general, no se deben usar por más de dos semanas para disminuir el riesgo de dependencia (7).

5.2 Evidencia guía CANMAT

En la guía canadiense se comenta que el uso de corto plazo de benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos, como el zolpidem, la zopiclona y la eszopiclona, en pacientes cuidadosamente seleccionados, puede mejorar el sueño y los desenlaces de la depresión. Adicionalmente, el uso cuidadoso a corto plazo de las benzodiazepinas puede disminuir el nerviosismo y la activación (8).

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

6.1 Estrategias farmacológicas para el manejo de insomnio y ansiedad

Se seleccionaron cuatro artículos, entre los cuales se contó con un metaanálisis que evaluó los efectos de adicionar benzodiazepinas al manejo con antidepresivos, y tres experimentos clínicos aleatorizados que evaluaron la efectividad y seguridad del manejo de la ansiedad o el insomnio en pacientes depresivos con el uso de fluoxetina más eszopiclona, escitalopram más zolpidem y fluoxetina más clonazepam (tabla 62).

Tabla 62. Resumen de hallazgos de los estudios que evaluaron control de insomnio y ansiedad

| Referencia | Desenlace | Factor estudiado | Medida | Resultado | IC 95% (o valor <i>p</i>) |
|-------------------|---------------------------------|---|---------------------|--------------------|----------------------------|
| Furukawa 2009 (9) | Severidad de ansiedad | Comparación antidepresivo frente a antidepresivo más benzodiazepina | SMD ^a | -0,64 ^b | -1,26; -0,01 |
| | | | | -0,54 ^c | -1,17; 0,10 |
| | | | | -0,64 ^d | -1,17; -0,10 |
| | | | | -0,50 ^e | -0,94; -0,07 |
| Fava 2006 (10) | Latencia del sueño ^f | Fluoxetina más placebo | Tiempo en minutos | 60,0 | <i>p</i> < 0,0001 |
| | | Fluoxetina más eszopiclona | | 30,0 | |
| | Tiempo total de sueño | Fluoxetina más placebo | | 334,3 | <i>p</i> < 0,0001 |
| | | Fluoxetina más eszopiclona | | 390,0 | |
| Fava 2011 (5) | Tiempo total de sueño (minutos) | Escitalopram más placebo | Diferencia promedio | 37,9 | <i>p</i> < 0,0001 |
| | | Escitalopram más zolpidem | | 45,5 | |

^a Diferencia estandarizada de medias.

^b Una semana de tratamiento.

^c Dos semanas de tratamiento.

^d Tres a cuatro semanas de tratamiento.

^e Seis a ocho semanas de tratamiento.

^f Resultados a la cuarta semana de tratamiento.

Se encontró que en el metaanálisis (9), la búsqueda de la literatura fue sistemática, la evaluación de la calidad de los estudios se realizó de manera independiente por dos evaluadores y el análisis estadístico

fue adecuado; adicionalmente, se describió la calidad de los estudios primarios, por lo que se consideró un estudio de buena calidad.

Dicho estudio incluyó 731 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de depresión mayor, y para el desenlace de ansiedad se contó con 129 pacientes. Se comparó la terapia de combinación de antidepresivos y benzodiacepinas con terapia con el uso exclusivo de antidepresivos para el tratamiento de la depresión. Para el desenlace ansiedad, el metaanálisis sugiere la superioridad de la terapia combinada en el manejo de los síntomas ansiosos entre las semanas seis a ocho del tratamiento (9).

Respecto a la evaluación de medidas para el control del insomnio en pacientes con depresión, se realizó un experimento clínico (10) que evaluó la eficacia de la combinación de fluoxetina más eszopiclona frente a fluoxetina más placebo en el manejo de las alteraciones de sueño en pacientes con depresión (fluoxetina 20 mg día [rango 20-40 mg día] y eszopiclona 3 mg día), se encontró que si bien se cuidaron los aspectos metodológicos de la asignación y el cegamiento en la evaluación, el porcentaje de pérdidas en ambos brazos de intervención superan el 20%, lo cual resta poder y genera incertidumbre sobre los resultados, particularmente donde no se detectan diferencias. La calidad del estudio se consideró moderada.

El estudio concluye que la adición de eszopiclona al manejo con fluoxetina en pacientes con trastorno depresivo mejora la calidad de sueño desde la primera semana, comparado con fluoxetina más placebo. La adición del hipnótico fue relativamente bien tolerada; sin embargo, el seguimiento se realizó solo hasta la semana ocho y no se incluye en el reporte información de seguridad de los inductores de sueño a más largo plazo. No encontraron diferencias entre los grupos. El tratamiento fue bien tolerado. La incidencia de eventos adversos fue de 71,5% para placebo más fluoxetina, y 76,2% para eszopiclona más fluoxetina. Los eventos adversos más frecuentes fueron sabor desagradable, cefalea, náuseas, boca seca y somnolencia (10).

En un reporte posterior del mismo autor (5), también patrocinado por la industria farmacéutica, se evaluó la efectividad de la combinación de escitalopram más zolpidem, comparado con escitalopram más placebo en el manejo de pacientes con depresión leve a moderada. En dicho estudio la asignación fue aleatoria y con adecuado enmascaramiento, la evaluación fue doble ciego y se realizó análisis por intención de tratar, por lo que su calidad se consideró como buena.

Incluyeron 385 pacientes (192 placebo más escitalopram y 193 zolpidem más escitalopram), con edades entre 21 y 64 años, y diagnóstico de trastorno depresivo mayor leve o moderado, según DSM IV y Mini. La intervención fue zolpidem de liberación extendida 12,5 mg y escitalopram 20 mg día. Con el

desenlace tiempo total de sueño encontraron una diferencia promedio de 37,9 a 45,5 minutos con $p < 0,0001$ (superior grupo zolpidem). Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, somnolencia y boca seca, y se observaron más en el grupo de zolpidem.

El estudio de Londborg (11) que evaluó la efectividad y la seguridad de la fluoxetina sola o en combinación con clonazepam en el manejo de la ansiedad y las alteraciones del sueño, en pacientes con depresión moderada y severa, fue incluido en el metaanálisis de Furukawa (9), por lo que no se reportan sus resultados por separado.

6.2 Estrategias no farmacológicas para el manejo de insomnio y ansiedad

Se incluyó un experimento clínico aleatorizado que evaluó la efectividad de la musicoterapia en el manejo de los síntomas depresivos y ansiosos comparados con el manejo usual. La musicoterapia fue definida por los autores como una forma de terapia que usa experiencias musicales y la relación terapeuta-paciente para lograr el cambio terapéutico. Las intervenciones incluyen escuchar música, tocar un instrumento, cantar o improvisar (12).

En la evaluación de calidad se encontró que la asignación fue aleatoria y se realizó enmascaramiento, la evaluación de los pacientes fue realizada por terceros, con adecuado cegamiento, y se realizaron análisis de regresión para identificar potenciales predictores de cambios, por lo que su calidad se consideró como buena.

El estudio incluyó personas con media de edad 35 años, predominio de género femenino (75%-80%). Sin diferencias significativas en severidad de depresión, ni en ansiedad, y sin diferencias significativas en toma de antidepresivos. Se asignaron 33 pacientes a la intervención y 46 al grupo control. La intervención consistió en musicoterapia individual dos veces a la semana, y el control fue el manejo usual que incluye medicación y psicoterapia (tabla 63). El estudio muestra que la musicoterapia es útil para mejorar los síntomas depresivos y ansiosos adicionados a manejo usual en el corto plazo (tres meses). Esta superioridad no se observa a los seis meses de seguimiento.

Tabla 63. Resumen de hallazgos de musicoterapia para control de síntomas ansiosos y depresivos

| | Seguimiento a tres meses | Seguimiento a seis meses |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
|--|---------------------------------|---------------------------------|

| Desenlace | Grupo | Promedio (DE) | Cambio promedio desde basal | Diferencia promedio IC 95% | p | Promedio (DE) | Cambio promedio desde basal | Diferencia promedio IC 95% | p |
|-----------|---------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------|------|------------------|-----------------------------|----------------------------|------|
| MADRS | Control | 16,43 (9,33) | -6,05 | 4,65 (0,59; 8,70) | 0,03 | 14,74 (10,65) | -6,97 | 3,44 (-1,05; 7,94) | 0,13 |
| | Musicoterapia | 14,10 (8,77) | -10,70 | | | 14,48 (9,6) | -10,41 | | |
| HADRS | Control | 8,00 (4,11) | -1,95 | 7,82 (0,09; 3,55) | 0,04 | 7,29 (4,75) | -2,46 | 1,65 (-0,38; 3,67) | 0,11 |
| | Musicoterapia | 7,37 (3,99) | -3,77 | | | 7,21 (4,15) | -4,10 | | |

Abreviaturas: MADRS: Montgomery, Asberg Depression Rating Scale; HADRS: Hospital Anxiety and Depression Scale.

En la tabla de calidad de la evidencia 7 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 8. Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 16

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|--|-------------------------|
| Antidepresivos más benzodiacepinas frente a antidepresivo | Ansiedad (semana 1) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Ansiedad (semana 2) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Ansiedad (semana 4) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Ansiedad (semanas 6 a 8) | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Número de pacientes con al menos un evento adverso | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Respuesta en la depresión a 4 semanas | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Respuesta en la depresión (semanas 6 a 8) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Fluoxetina más eszopiclona frente a fluoxetina más placebo | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Insomnio no significativo | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| | Insomnio moderado a grave | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| | Respuesta | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Remisión | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |

Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Respecto a las intervenciones farmacológicas, la calidad de la evidencia fue muy baja a alta. No se encontraron diferencias clínicamente significativas salvo entre la tercera y cuarta semana de intervención combinada para el manejo de ansiedad. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el tiempo total de sueño con zolpidem, pero sí con eszopiclona, lo que hace muy poco consistentes los resultados. Aunque se puede concluir cierta superioridad del tratamiento combinado con antidepresivo y benzodiazepina, o antidepresivo más inductor de sueño no benzodiazepínico, para el control del insomnio y los síntomas ansiosos, con un perfil aceptable de seguridad. Sin embargo, todos los estudios son de fase aguda, por lo que no se cuenta con evidencia que avale su uso a largo plazo, y el riesgo de generar dependencia hace que su uso se limite a las primeras cuatro semanas. Por lo anterior el GDG consideró que sólo se debe indicar la adición de ansiolíticos o hipnóticos cuando la ansiedad y el insomnio sean clínicamente significativos, y se debe evitar su uso rutinario.

En cuanto a los tratamientos no farmacológicos, la evidencia sugiere utilidad de la musicoterapia en el manejo de los síntomas depresivos y ansiosos; sin embargo, solo se cuenta con un estudio, por lo que se requiere replicación de estos hallazgos en otras poblaciones, que permita la generalización de estos resultados para la formulación de una recomendación específica al respecto.

En el ejercicio clínico habitual se incluye para el manejo del insomnio en pacientes con depresión el uso de las llamadas medidas de higiene del sueño, las cuales incluyen evitar el consumo de bebidas estimulantes (café, té), la realización de ejercicio regular preferiblemente en las mañanas, acostarse siempre a la misma hora con una rutina definida y evitar realizar otras actividades, como trabajar o comer, en la cama.

Es importante tener en cuenta que no se deben usar concomitantemente las benzodiazepinas y los hipnóticos no benzodiazepínicos por riesgo de potenciación del efecto sedativo y los efectos secundarios.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente con episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente con ansiedad o insomnio significativos reciba un tratamiento adecuado, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para dar recomendaciones pertinentes al paciente y a sus familiares para el manejo ambulatorio.
- Acceso a las estrategias farmacológicas consideradas.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Para la elaboración de esta recomendación se tuvo en cuenta las limitaciones en la seguridad del uso de los medicamentos sugeridos, en particular las relacionadas con el riesgo de desarrollar dependencia por el uso prolongado de benzodiazepinas e hipnóticos tipo zopiclona o zolpidem. Por esta razón se recomienda su uso únicamente durante la fase aguda y si no se ha obtenido respuesta con otras medidas terapéuticas.

Las medidas de higiene del sueño han sido recomendadas por los beneficios que aportan en la regulación del sueño y la ausencia de riesgos que implican su práctica y ninguna contraindicación.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. En la discusión manifiestan que el manejo sea discutido con el paciente para que se adapte a sus preferencias particulares.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Se recomienda la realización de estudios a largo plazo para determinar la efectividad y seguridad de la adición de benzodiazepinas o hipnóticos no benzodiazepínicos al manejo con antidepressivo más allá de la etapa aguda. Se requiere investigación de mejor calidad para evaluar las estrategias no farmacológicas para el manejo del insomnio y ansiedad asociados con la depresión.

Referencias

1. Boyle A. A novel approach to the psychopharmacologic treatment of insomnia in depression. *Med Hypotheses*. 2004;63:26-30.
2. Manber R, Edinger JD, Gress JL, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep*. 2008;31:489-95.

3. Jindal RD. Insomnia in patients with depression: some pathophysiological and treatment considerations. *CNS Drugs*. 2009;23:309-29.
4. Landi F, Cesari M, Russo A, et al. Benzodiazepines and the risk of urinary incontinence in frail older persons living in the community. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:729-34.
5. Fava M, Asnis GM, Shrivastava RK, et al. Improved insomnia symptoms and sleep-related next-day functioning in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia following concomitant zolpidem extended-release 12.5 mg and escitalopram treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:914-28.
6. Antunes HK, Stella SG, Santos RF, et al. Depression, anxiety and quality of life scores in seniors after an endurance exercise program. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27:266-71.
7. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
8. Reesal RT, Lam RW, CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. II. Principles of Management. *Can J Psychiatry*. 2001;46(Suppl 1):S21-28.
9. Furukawa TA, Streiner D, Young LT et al. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD001026.
10. Fava M, McCall WV, Krystal A, et al. Eszopiclone Co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1052-60.
11. Lønborg PD, Smith WT, Glaudin V, et al. Short-term cotherapy with clonazepam and fluoxetine: anxiety, sleep disturbance and core symptoms of depression. *J Affect Disord*. 2000;61:73-9.
12. Erkkilä J, Punkanen M, Fachner J, et al. Individual music therapy for depression: randomized controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2011;199:132-9.

Capítulo 17. Evaluación y medición de respuesta y remisión

1. Preguntas

29. ¿Cuál de las escalas para medir síntomas depresivos que han sido validadas en Colombia presentan mayor utilidad para realizar el seguimiento del tratamiento en pacientes con diagnóstico de depresión?

2. Recomendaciones

17.1 En Colombia no se recomienda la utilización de escalas para evaluar a los pacientes adultos con diagnóstico de depresión durante el seguimiento de su tratamiento (debido a que no existen escalas validadas para seguimiento).

Recomendación fuerte en contra de la evaluación de los pacientes con depresión para el seguimiento clínico con escalas

Por consenso de expertos

Punto de buena práctica clínica

- El seguimiento de los pacientes en tratamiento debe ser clínico: evaluando los síntomas y el compromiso funcional del paciente a partir de los criterios empleados para realizar el diagnóstico.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a médicos generales y especialistas, psicólogos con entrenamiento o experiencia en clínica, y enfermeras profesionales, en la evaluación de seguimiento del tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

Hay numerosos estudios clínicos que evalúan el uso de escalas para el seguimiento de pacientes con depresión (1). No obstante, su uso rutinario en la práctica clínica es escaso, las razones para ello pueden ser, entre otras, limitaciones en el tiempo de consulta, escaso conocimiento sobre cuáles son las escalas más apropiadas y cómo usarlas, y la percepción de que su uso puede no tener en cuenta lo “humano” del paciente, sino que son simples “números”. A pesar de estos obstáculos, las escalas son

una herramienta útil para hacer un mejor seguimiento de los pacientes y darles herramientas que les permitan evaluar cómo avanza su proceso de mejoría.

La escala de Hamilton para depresión es una de las más usadas en estudios en psicofarmacología y en la práctica clínica diaria, a pesar de su amplio uso, se le critican algunas limitaciones, como no incluir algunos síntomas comunes. En términos generales, se considera que puntajes entre 0 y 6 significan que no hay depresión; entre 7 y 17, depresión leve; entre 18 y 24, depresión moderada; más de 24, depresión grave. Una disminución de más del 50% en el puntaje respecto al inicial evidencia una respuesta clínica favorable. La consistencia interna está entre 0,48 y 0,92, tiene una confiabilidad interevaluador entre 0,8 y 0,98, una confiabilidad prueba-reprueba de 0,81. La validez concurrente que utiliza como patrón de escala de impresión clínica global es de ($r = 0,85$). El valor predictivo positivo tiene un rango muy amplio, entre 0,37 y 0,93, y el valor predictivo negativo está entre 0,88 y 0,99 (2-4).

Otra herramienta de uso frecuente es la escala de Montgomery-Asberg, que se centra más en los aspectos psicológicos que en los somáticos de la depresión. Puntajes de 0 a 6 indican ausencia de depresión; de 7 a 19, depresión leve; de 20 a 34, depresión moderada, y mayor a 35, depresión grave; la remisión se considera cuando los puntajes son inferiores a 6 (5). Inicialmente fue diseñada para evaluar la eficacia de los antidepresivos tricíclicos, y probablemente después de la escala de Hamilton sea la más utilizada, porque tiene una buena sensibilidad al cambio. Tiene una consistencia interna (α de Cronbach = 0,88), confiabilidad interevaluador de 0,89 a 0,97, sensibilidad de 92,3%, especificidad de 82,8% y validez de constructo (coeficiente $\alpha = 0,88$). La correlación con la escala de Hamilton está entre 0,8 y 0,9, y la sensibilidad al cambio (tamaño del efecto = 2,05) (6), que es similar o ligeramente superior a la de Hamilton (7).

Las escalas de MADRS y PHQ-9 son las más usadas en Europa. Esta última tiene una sensibilidad de 0,82 (IC 95%: 0,77; 0,86), una especificidad de 0,83, (IC 95%: 0,76; 0,88), una razón de probabilidad positiva de 4,70 (IC 95%: 3,29; 6,72) y una razón de probabilidad negativa de 0,22 (IC 95%: 0,17; 0,29) (8). El tamaño del efecto (ES) de la sensibilidad al cambio de la escala PHQ-9 fue de -1,33 en un subgrupo que presentó mejoría, -0,21 para el que no cambió y 0,47 para los que se deterioran según criterios diagnósticos establecidos con SCID (9).

Teniendo en cuenta las diferencias en las características operativas de las escalas de seguimiento de pacientes deprimidos se hace necesario revisar la evidencia disponible para formular una recomendación que permita a los profesionales de la salud emplear la que sea más útil y les permita seguir la evolución de los pacientes, además definir la necesidad de cambios en el tratamiento en Colombia.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

En la guía NICE solo incluyen artículos de las escalas seleccionadas empleadas para tamización o detección de casos de pacientes con diagnóstico de depresión (8); no hay estudios incluidos para determinar las propiedades psicométricas de las escalas. En la tabla 64 se presentan los resultados de los estudios incluidos en la guía NICE 90 para las escalas HDRS, MADRS y DMI. En el capítulo de la recomendación 2 se incluyeron los resultados del PHQ-9, la cual solo fue considerada como instrumento de tamización.

Tabla 64. Estudios incluidos en la guía NICE 90 (8) para las escalas HDRS, MADRS, DMI

| Prueba/ Referencia/ (Calidad) | Comparador | Población | Punto de corte | Resultados |
|--|---------------------|---|-------------------|---|
| HDRS Stukenberg et al., 1990 (10) (+) | DSM-III-R (SCID) | <i>N</i> = 176 adultos mayores de 55 años en comunidad. <i>Prevalencia de la depresión: 15,6%</i> | NR | AUC = 0,85 (SE 0,05) |
| HDRS Mottram et al., 2000 (11) (+) | DSM-IV | <i>N</i> = 414 Edad promedio = 77 años, 111 hombres, 303 mujeres, pacientes en consulta y comunidad. <i>Prevalencia de la depresión: 79,7%</i> | ≥ 16 | Sensibilidad = 0,875 Especificidad = 0,991 |
| MDI Forsell, 2005 (12) (+) | DSM-IV | <i>N</i> = 1093, edad promedio 42 años, 638 mujeres, 455 hombres, muestra en comunidad en Estocolmo (Suecia). <i>Prevalencia de la depresión: 81/1.093</i> | 26 | Sensibilidad = 61% Especificidad = 85% AUC = 0,83 |
| MADRS Mottram et al., 2000 (11) (+) | DSM-IV | <i>N</i> = 414, edad promedio 77 años, 111 hombres, 303 mujeres, pacientes en consulta y comunidad. <i>Prevalencia de la depresión: 79,7%</i> | ≥ 21 | Sensibilidad = 0,72 Especificidad = 0,989 |

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

Para esta recomendación solo se encontró un artículo relevante y metodológicamente bien conducido para evaluar a los pacientes con diagnóstico de depresión durante las fases del tratamiento de la depresión.

Ballesteros y colaboradores evaluaron la sensibilidad al cambio, el desempeño discriminativo y los puntos de corte para definir remisión de las versiones cortas del HAMD (o HDRS), en un estudio

multicéntrico con 113 pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de depresión mayor, distimia o trastornos de ajuste, en 15 centros de atención psiquiátrica en España, bajo tratamiento estándar (13). Es un estudio de calidad (+), por la dependencia de las escalas evaluadas. Las versiones evaluadas fueron: *Bech's melancholia scale* (Bech-6), *Maier & Phillip's severity subscale* (Maier & Phillip-6), *Gibbons' global depression severity* (Gibbons-8), *Evans et al scale* (Evans-6) y *Toronto scale* (McIntyre-7), comparado con el HAMD-17. La sensibilidad al cambio de la escala HAMD-17 fue de $dw = 1,6$, con un IC 95%: 1,3; 2,0. Los investigadores no encontraron diferencias significativas en la sensibilidad del cambio de las versiones cortas de la escala HAMD17. En la tabla 65 se presenta el resumen de los resultados.

Tabla 65. Resumen de resultados del estudio de Ballesteros (13)

| Escala y punto de corte ^a | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | LR (+) | LR (-) | Sensibilidad al cambio ^b <i>dw</i> (IC 95%) |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|--------|--------|---|
| HAMD 17 < 5 | 95 | 72 | 3,49 | 0,07 | 1,6 (1,3; 2,0) |
| HAMD 17 < 6 | 87 | 72 | 3,19 | 0,18 | |
| HAMD 17 < 7 | 79,2 | 81 | 4,36 | 0,25 | |
| Bech < 2 | 94 | 81 | 5,17 | 0,07 | 1,6 (1,3; 1,9) |
| Bech < 3 | 86 | 81 | 4,74 | 0,17 | |
| M&P < 2 | 92 | 63 | 2,53 | 0,12 | 1,5 (1,2; 1,8) |
| M&P < 3 | 76 | 81 | 4,19 | 0,29 | |
| Gibbons < 3 | 91 | 63 | 2,5 | 0,14 | 1,5 (1,2; 1,8) |
| Gibbons < 4 | 80 | 72 | 2,94 | 0,27 | |
| Gibbons < 5 | 70 | 90 | 7,73 | 0,33 | |
| Evans < 3 | 91 | 81 | 5,01 | 0,11 | 1,7 (1,3; 2,0) |
| Evans < 4 | 82 | 90 | 9,04 | 0,20 | |
| Mcl < 3 | 91 | 81 | 5,01 | 0,11 | 1,6 (1,3; 1,9) |
| Mcl < 4 | 83 | 90 | 9,1 | 0,19 | |

Fuente: adaptado de Ballesteros et al, 2007 (13).

^a El poder discriminativo se evaluó contra impresión clínica global (CGI = 1).

^b La sensibilidad al cambio se evaluó con un tamaño del efecto estandarizado (*dw*) dentro del grupo durante el seguimiento de los pacientes.

Abreviaturas: HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; Bech: *Bech's melancholia scale*; M&P: *Maier & Phillip's severity subscale*; Gibbons: *Gibbons' global depression severity*; Evans: *Evans et al scale*; Mcl: *Toronto scale*; IC: intervalo de confianza.

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La guías fuente no hacen una recomendación específica sobre el empleo de instrumentos de evaluación para el seguimiento clínico de los pacientes durante el tratamiento de la depresión. En la guía CANMAT (14) proponen el uso de cualquier escala, considerando que sus propiedades son similares, y en particular señalan la preferencia de los clínicos por las escalas, que se asemejan más a los criterios diagnósticos del DSM-IV, como la escala PHQ-9.

En la actualización de la evidencia no se encontraron artículos de buena calidad metodológica que soportaran la validez de la escala PHQ-9 como instrumento de medición de la severidad de la depresión y con una buena sensibilidad al cambio. Se encontró solo un artículo que evaluó el comportamiento de la escala HAMD-17 y cinco versiones cortas de esta. Sus resultados muestran una buena sensibilidad al cambio en las diferentes versiones, sin que existieran diferencias significativas entre estas. Las propiedades psicométricas de las escalas presentadas en la fundamentación indican que las escalas HAMD y MADRS son buenos instrumentos para evaluar los cambios en los síntomas de los pacientes con diagnóstico de depresión. Sin embargo, en Colombia ninguna de las escalas empleadas para el seguimiento del tratamiento de los pacientes con depresión está validada culturalmente. Adicionalmente, estos instrumentos (HAMD y MADRS) requieren entrenamiento para su aplicación, y su aplicación toma un tiempo considerable.

Dadas estas circunstancias, se puede considerar que los criterios empleados para el diagnóstico del trastorno, que son el patrón de oro, se deben emplear como herramienta para establecer los cambios y definir la remisión de los síntomas en los pacientes que están en tratamiento para el episodio o trastorno depresivo.

8. Requisitos estructurales

Para el seguimiento de esta recomendación los clínicos deben conocer o contar con fácil acceso a los criterios diagnósticos para *episodio depresivo* y *trastorno depresivo recurrente*. El personal de salud debe recibir entrenamiento en el reconocimiento de síntomas depresivos y el tratamiento.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Un seguimiento clínico adecuado beneficia al paciente en cuanto a la detección de cambios positivos o negativos de su enfermedad, que le permiten al clínico tomar decisiones oportunas. El uso de escalas en Colombia está limitado por varios aspectos, el primero es que no se cuenta con instrumentos confiables, y la aplicación de la mayoría de estos requiere consultas más prolongadas y entrenamiento en su uso.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la discusión de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. En la sesión manifiestan que el manejo sea discutido con el paciente para que se adapte a sus preferencias particulares.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste estas preguntas clínicas.

12. Recomendaciones para investigación

Para la escala PHQ-9 se requieren estudios en Colombia que evalúen sus propiedades psicométricas, relacionadas con la determinación de la severidad de los síntomas y la sensibilidad al cambio, ya que esta es una escala de fácil aplicación, que no requiere mayor entrenamiento para su uso. Las escalas de HAMD y MADRS que se usan de forma estandarizada en las investigaciones clínicas para psicofármacos deben ser validadas en Colombia.

Referencias

1. Williams BW. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251(Suppl. 2):6-12.
2. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, et al. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry.* 2004;161:2163-77.
3. Cusin C, Yang H, Yeung A, et al. Rating Scales for Depression. En: Baer L, Blais MA. (eds). *Handbook of clinical rating scales and assessment in psychiatry and mental health.* New York: Humana Press; 2010.
4. Taylor CB. Measurement. En: Taylor CB (Ed) *How to practice evidence-based psychiatry.* Washington: American Psychiatric Publishing; 2010.
5. Müller MJ, Himmerich H, Kienzle B, et al. Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS). *J Affect Disord.* 2003;77:255-60.
6. Lobo A, Chamorro L, Luque A, et al. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Med Clin (Barc).* 2002;118:493-9. [Artículo en español].
7. Carmody TJ, Rush AJ, Bernstein I, et al. The Montgomery Asberg and the Hamilton ratings of depression: a comparison of measures. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16:601-11.

8. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
9. Löwe B, Kroenke K, Herzog W, et al. Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J Affect Disord.* 2004;81:61-6.
10. Stukenberg K, Dura J, Kiecolt-Glaser J. Depression screening scale validation in an elderly, community-dwelling population. *J Consult Clin Psychol.* 1990;2:134-8.
11. Mottram P, Wilson K, Copeland J. Validation of the Hamilton Depression Rating Scale and Montgomery and Asberg Rating Scales in terms of AGE-CAT depression cases. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15:1113-9.
12. Forsell Y. The major depression inventory versus schedules for clinical assessment in neuropsychiatry in a population sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005;40:209-13.
13. Ballesteros J, Bobes J, Bulbena A, et al. Sensitivity to change, discriminative performance, and cutoff criteria to define remission for embedded short scales of the Hamilton depression rating scale (HAMD). *J Affect Disord.* 2007 Sep;102(1-3):93-9.
14. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord.* 2009;117(Suppl 1):S1-64.

Capítulo 18. Periodicidad de seguimiento en la fase aguda

1. Preguntas

30. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave en tratamiento, ¿con qué regularidad se deben realizar las visitas de seguimiento (semanal, quincenal o mensual) para evaluar la respuesta al tratamiento, la remisión de síntomas y la recuperación funcional, reducir intentos de suicidios y suicidios, y reducir la frecuencia de recaídas?

2. Recomendaciones

18.1 Para adultos con un episodio depresivo leve en atención primaria considere, según criterio clínico, hacer un seguimiento cada 15 días por 3 meses, siguiendo las intervenciones sugeridas en recomendación 5.2.

Recomendación débil a favor de la frecuencia del seguimiento.

Por consenso de expertos.

18.2 Para adultos que inician tratamiento con antidepresivo para el manejo de la depresión debe realizarse la primera visita de control, entre la segunda y tercera semana de iniciado el tratamiento y posteriormente, a intervalos de dos a tres semanas durante los primeros tres meses.

Recomendación fuerte a favor de la frecuencia del seguimiento clínico.

Por consenso de expertos.

18.2.1 Si la respuesta es buena se puede seguir al paciente cada mes durante los seis meses siguientes (fase de continuación).

Recomendación débil a favor de la frecuencia de seguimiento durante la fase continuación.

Por consenso de expertos.

18.2.2 Si hay recuperación funcional¹³, en la que el paciente está asintomático se puede seguir a intervalos más largos durante la fase de mantenimiento, de acuerdo con la duración del tratamiento.

Recomendación fuerte a favor de la frecuencia del seguimiento clínico en la fase mantenimiento.

Por consenso de expertos.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a médicos generales y especialistas en el seguimiento del tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

La depresión es un trastorno que con frecuencia tiene síntomas residuales y un patrón de remisión episódico (1). Fava y colaboradores reportan que hasta el 50% de los pacientes que no reciben tratamiento, y un 10% a 30% de los que responden al tratamiento con antidepresivos en la fase aguda recaen (2).

La duración promedio calculada de un episodio depresivo fue de 17 semanas para la población general en Canadá, empleando modelos de Montecarlo Markov, donde la probabilidad de recuperación disminuía 5% cada semana (3).

En el estudio de Spijker y colaboradores, sobre la duración de los episodios depresivos, encontraron que la mediana del tiempo a la remisión fue de 3,0 meses (IC 95%: 2,2; 3,8 meses) y el promedio, de 8,4 meses (IC 95%: 7,3; 9,5 meses), con un límite superior de 24 meses. Para el episodio grave, el promedio fue de 10,5 meses (IC 95%: 8,5; 12,5). La tasa global de remisión a los tres meses fue de 50% (IC 95%: 44%; 56%), sin discriminar entre los que recibieron o no tratamiento. En este estudio, la proporción de pacientes que continuaban sintomáticos a los tres meses fue del 65% para leves y moderados, y del 85% para graves (4). Por otro lado, se ha descrito que solamente entre el 25% al 50% de los pacientes con trastornos depresivos se adhieren a la duración del tratamiento recomendado por las guías para manejo de la depresión (5).

¹³ El término “recuperación funcional” se refiere al fin de un episodio depresivo por una remisión superior a 6 meses consecutivos periodo en el cual el paciente vuelve a su estado habitual normal.

Los objetivos del tratamiento para la depresión incluyen tanto una rápida remisión de los síntomas y mejoría de la discapacidad que la acompaña, como la prevención de las recaídas y recurrencias. El seguimiento cercano en la fase aguda del tratamiento tiene un papel fundamental en el logro del primer objetivo, porque permite fortalecer la relación médico paciente para mejorar la adherencia al tratamiento, evaluar la evolución de los síntomas y los factores que puedan alterar el curso de la respuesta al tratamiento, e implementar las intervenciones necesarias para optimizar los resultados.

A partir de los hallazgos mencionados, y considerando que la frecuencia de los controles puede variar de acuerdo con la fase del tratamiento, es importante determinar la periodicidad adecuada del seguimiento de los pacientes, que permita: evitar recaídas y recurrencias, evaluar la respuesta al tratamiento, posibles efectos secundarios, riesgo de suicidio, el cumplimiento de las indicaciones, entre otros.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

En ambas guías (NICE 90 y CANMAT) la recomendación estuvo basada en consenso de expertos a partir de las consideraciones particulares del manejo farmacológico (6,7).

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

No hay evidencia que conteste la pregunta.

7. Requisitos estructurales

Para esta recomendación se debe contar con adecuado sistema de referencia y contrarreferencia, así como oportunidad en las consultas programadas de, máximo, ocho días.

8. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

El seguimiento en la periodicidad recomendada tiene como propósito disminuir los riesgos inherentes tanto a la enfermedad como al tratamiento; es decir, es recomendable hacer un seguimiento cercano a aquellos pacientes que tienen un riesgo suicida alto y no tienen indicación de hospitalización hasta que el riesgo disminuya. Por otro lado, los tratamientos psicofarmacológicos tienen riesgos de efectos adversos que se presentan desde el inicio de este y son la causa más común de abandono del tratamiento; el seguimiento periódico le garantiza al paciente que estos efectos sean monitoreados, y los cambios en las intervenciones terapéuticas serán así oportunos. También, es importante establecer si la respuesta al tratamiento no es favorable a tiempo para optimizar la intervención, como ajustar las

dosis o emplear otras alternativas terapéuticas que conlleven los resultados deseados (remisión de síntomas y recuperación funcional).

Desde el punto de vista psicoterapéutico, la periodicidad de las intervenciones está directamente relacionada con la posibilidad de obtener respuesta clínica significativa; por lo tanto, es indispensable que estas se realicen de acuerdo con las especificaciones técnicas propias de cada tipo de intervención.

9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Las consideraciones están relacionadas con la oportunidad de la atención durante el seguimiento con el objetivo de evitar abandonos de los tratamientos y en consecuencia obtener la recuperación funcional propósito final del tratamiento.

10. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

11. Recomendaciones para investigación

No hay estudios que comparen las diferentes alternativas de periodicidad en el seguimiento de pacientes con episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente. Sería conveniente evaluar no solo desde el punto de vista de efectividad, sino, también, desde los costos, en el contexto colombiano, considerando las particularidades del sistema de salud.

12. Indicadores de adherencia sugeridos

Número de personas que han recibido tratamiento antidepresivo de acuerdo con las GAI_depresión, a quienes se les cambia el esquema a las ocho semanas de iniciado el tratamiento *100/Número de personas que no han respondido al tratamiento antidepresivo a las ocho semanas de iniciado el tratamiento.

Referencias

1. Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, et al. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med.* 1995;25:1161-70.
2. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am.* 2003;26:457-94.
3. Patten SB, Lee RC. Refining estimates of major depression incidence and episode duration in Canada using a Monte Carlo Markov model. *Med Decis Making.* 2004;24:351-8.
4. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, et al. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry.* 2002;181:208-13.
5. Trivedi MH, Lin EH, Katon WJ. Consensus recommendations for improving adherence, self-management, and outcomes in patients with depression. *CNS Spectr.* 2007;12(8 Suppl 13):1-27.
6. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
7. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord.* 2009;117(Suppl 1):S1-64.

Capítulo 19. Evaluación de predictores de respuesta o falla de las intervenciones terapéuticas en el manejo agudo

1. Preguntas

31. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian a falla en el tratamiento farmacológico (o predicen la respuesta) durante el manejo de fase aguda con antidepresivos?

32. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian a falla (o predicen la respuesta) durante el tratamiento psicoterapéutico en la fase aguda?

2. Recomendaciones

19.1 El clínico debe evaluar en todos los pacientes adultos en quienes inició manejo farmacológico o psicoterapéutico para la depresión la presencia de factores que predicen mala respuesta* para ajustar el seguimiento y modificar la terapia de acuerdo a la evolución (ver recomendación 12).

* Los factores predictores de mala respuesta son: trastornos de personalidad (asociados a pobre respuesta a TCC), antecedente de intento de suicidio, comorbilidad con ansiedad, dolor físico, IMC elevado, desempleo y depresión crónica.

Recomendación débil a favor de la evaluación de predictores

19.2 El clínico debe verificar la presencia de factores asociados buena respuesta para el tratamiento de la depresión e informarlos al paciente, como son: respuesta temprana (menor de 2 semanas), alta satisfacción con la vida, estado civil casado.

Recomendación débil a favor de la evaluación de predictores

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas en el seguimiento del tratamiento de fase aguda del paciente adulto con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

La respuesta al tratamiento con antidepresivos es variable, la mejoría puede ser temprana o tardía, y mantenerse o desvanecer. Se ha demostrado que un grupo importante de pacientes requiere ajustes en la dosis o cambios en el medicamento a lo largo del tratamiento (1). La falla terapéutica se define como la situación en la cual no se logra el efecto terapéutico deseado, usando las dosis adecuadas y contando con el cumplimiento de la prescripción por parte del paciente; la falta de respuesta puede ocurrir en diversas situaciones y ser explicada por diferentes mecanismos, como el uso inadecuado, las interacciones farmacológicas o las anomalías metabólicas (2).

Se ha observado que solo el 50% de los pacientes con depresión que son tratados farmacológicamente tienen una respuesta adecuada, definida como una reducción mayor o igual al 50% en los síntomas basales, y solo uno de cada tres logra la remisión (ausencia de síntomas) en las primeras ocho semanas de tratamiento (3). Los predictores de recaída han sido ampliamente estudiados, e incluyen variables como la respuesta temprana (4) y la no remisión de los síntomas seis semanas después de haber empezado el tratamiento. En el ejercicio clínico será entonces útil identificar tempranamente las variables clínicas, como signos, síntomas o antecedentes que anuncien un alto riesgo de falla en la intervención terapéutica y permitan predecir la respuesta al tratamiento con antidepresivos para hacer las modificaciones necesarias.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia guía CANMAT

En la guía CANMAT 2001, actualizada en el 2009, describen que los factores asociados con una pobre respuesta psicoterapéutica son: resistencia al tratamiento, antecedente de enfermedad grave, trastornos del sueño y de ansiedad comórbidos, y pacientes que no han mostrado mejoría en los primeros dos meses (5).

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

6.1 Predictores en el manejo farmacológico con antidepresivos de fase aguda

Los factores pronósticos asociados con falla o respuesta terapéutica en pacientes con diagnóstico de depresión en tratamiento con antidepresivos se resumen en la tabla 66, y los detalles de la evidencia se describen a continuación.

Tabla 66. Resumen de hallazgos de los estudios que evaluaron factores asociados con respuesta y remisión en el manejo con antidepresivos

| Referencia/ Calidad | Desenlace | Factor estudiado | Medida de asociación | Resultado | IC 95% (o valor <i>p</i>) |
|------------------------------|---|--|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Berlin 1998 (6) (+) | Respuesta | Mejoría a las dos semanas | OR ajustado | 3,74 | 0,047 |
| | | Edad | | 0,94 | 0,046 |
| | | Peso | | 0,94 | 0,048 |
| | Remisión | Mejoría a las dos semanas | 2,05 | 0,0009 | |
| Priebe 1997 (7) (++) | Cambio en la escala de HDRS a las 4 semanas | Cambio clínico inicial en HDRS | Correlación (r) | 0,54 (activo) 0,47 (placebo) | <i>p</i> < 0,01 |
| Kim 2011 (8) (+) | Respuesta | Antecedente de intento de suicidio | OR ajustado | 0,51 | 0,33; 0,80 |
| | Remisión | | | 0,47 | 0,28; 0,80 |
| Herman 2002 (9) (+) | Abandono del tratamiento | Ansiedad basal | OR ajustado | 7 | 2,4; 20,2 |
| | | Satisfacción vital | | 0,2 | 0,1; 0,7 |
| | Falla del tratamiento | Ansiedad basal | | 7,3 | 2,8; 19,0 |
| | | Satisfacción vital | | 0,4 | 0,1; 0,9 |
| Daly 2011 (10) (+) | No remisión a las 8 semanas | Debilidad/fatiga | OR ajustado | 6,76 | 1,9; 23,5 |
| | | Sentirse extraño | | 7,1 | 1,7; 28,8 |
| | | Disnea | | 7,25 | 1,67; 31,47 |
| Jhonstone 2009 (11) (+/-) | Falla para completar 6 semanas de tratamiento | Negligencia paterna (<i>low paternal care</i>) | OR ajustado | 1,07 | 1,00; 1,15 |
| | Mejoría sostenida a los dos meses | Sobreprotección materna | OR ajustado | 0,90 | 0,84; 0,96 |
| Uher 2009 (12) (+) | Puntaje MADRS | IMC | Beta (β) ^a | 0,0089 | 0,0011 a 0,0166 <i>p</i> = 0,0253 |
| | | IMC | β ajustado | 0,0081 | 0,0002 a 0,061 <i>p</i> = 0,0456 |
| Bair 2004 (13) (+) | Pobre respuesta al tratamiento de la depresión SCL-20 (> 1,3) | Dolor leve | OR ajustado | 1,5 | 0,83; 3,2 |
| | | Dolor moderado | | 2,0 | 1,1; 4,0 |
| | | Dolor severo | | 4,1 | 1,9; 8,8 |
| Simon 2000 (14) (+/++) | Remisión a los 6 meses de tratamiento | Remisión a los 3 meses | OR ajustado | 3,75 | 2,83; 4,87 |
| | | Escala de ansiedad (SCL) | | 1,55 | 1,19; 2,03 |
| | | Episodio índice menor de 12 meses | | 1,47 | 1,10; 1,96 |

| Referencia/ Calidad | Desenlace | Factor estudiado | Medida de asociación | Resultado | IC 95% (o valor <i>p</i>) |
|-------------------------------|---|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------|
| Fournier 2009 (15) (++) | Menor respuesta al tratamiento (mayor puntaje en HDRS) a las 16 semanas | Depresión crónica | β | 3,45 ES (1,02) | <i>p</i> = ,001 |
| | | Edad | | 0,10 (0,05) | <i>p</i> = ,047 |
| | | Desempleo | | 2,82 (1,46) | <i>p</i> = ,055 |

^aRegresión lineal mixta ajustada por máxima verosimilitud.

6.1.1 Mejoría temprana

Los estudios que evaluaron la mejoría temprana como factor pronóstico fueron el de Berlin y Lavergne (6), Szegedi y Muller (16), y Priebe y Briiker (7).

Los primeros realizaron un estudio en el que consolidaron datos de dos ensayos clínicos controlados y los analizaron como casos y controles para evaluar factores que predijeran la respuesta en pacientes depresivos, en manejo con mianserina o ISRS. Dicho estudio incluyó 110 sujetos; 95 respondedores y 15 no respondedores. Evaluaron como factores pronósticos el género, la edad, el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), el puntaje en escala de Newcastle, HAM-A, MADRS, la duración del episodio, el tratamiento con mianserina, el tratamiento con ISRS y la mejoría a las dos semanas. El seguimiento se realizó por ocho semanas y se definió respuesta como una disminución mayor del 50% respecto a la evaluación inicial en la escala MADRS al final del seguimiento, y remisión completa como un valor absoluto menor de seis en la escala MADRS, a la octava semana. Encontraron que la mejoría de los síntomas a las dos semanas se asoció de forma positiva tanto con la respuesta como con la remisión; la edad y el peso también tuvieron una asociación significativa, pero inversa al desenlace (tabla 66) (7). La calidad del estudio fue considerada como moderada, ya que el tamaño de la muestra fue pequeño en el grupo de no respondedores y no tuvieron en cuenta todos los factores pronósticos importantes, sino los que midieron inicialmente en cada ensayo clínico.

El de Szegedi y colaboradores (16) es un reporte de un estudio de cohortes realizado sobre datos de un experimento clínico controlado de pacientes depresivos en manejo con mirtazapina o paroxetina. Incluyó 275 pacientes y su calidad se consideró como (+/-), debido a que el estudio no fue diseñado para evaluar el objetivo del presente análisis; no se realizó ajuste por posibles variables de confusión y existió un alto porcentaje de pérdidas.

Se encontró para la mirtazapina que la mejoría a las dos semanas para predecir respuesta en la semana seis tenía una sensibilidad del 90%, una especificidad del 45%, un valor predictivo positivo del 74% y

un valor predictivo negativo del 72%. Por su parte para la paroxetina, la mejoría a las dos semanas para predecir respuesta en la semana seis tenía una sensibilidad del 80%, una especificidad del 53%, un valor predictivo positivo del 71% y un valor predictivo negativo del 65%.

El experimento clínico de Priebe y Briker (7) evaluó la respuesta inicial al tratamiento como predictor de desenlaces en depresión. Incluyeron 46 pacientes, de los cuales desertaron seis. Analizaron los datos de 40. A estos se les hizo la asignación aleatoria de antidepresivo y placebo por dos días. Luego, todos tomaron antidepresivo (clomipramina, tranilcipromina o maprotilina). La asignación del antidepresivo no fue aleatoria, sino por decisión del médico; los pacientes fueron seguidos por cuatro semanas. Observaron una correlación significativa entre el cambio clínico inicial y el cambio total en la escala de Hamilton, tanto en el subgrupo con tratamiento activo los primeros dos días ($r = 0,54$) ($p < 0,01$), como en el que tomó placebo ($r = 0,47$) ($p < 0,05$). También, se observó correlación significativa entre la respuesta clínica inicial y el cambio total en la escala de Hamilton, tanto en el subgrupo con tratamiento activo los primeros cuatro días ($r = 0,39$) ($p < 0,05$), como en el que tomó placebo ($r = 0,32$) ($p < 0,05$). La calidad del estudio fue considerada como alta, se consideró que el efecto global puede deberse a la respuesta inicial al tratamiento (exposición de interés), pero el tiempo de seguimiento fue corto (tabla 66).

6.1.2 Intento de suicidio

El estudio de Kim y colaboradores (8) buscó el efecto del antecedente de suicidio en los desenlaces del tratamiento antidepresivo, para lo cual realizaron un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, incluyeron 723 pacientes ambulatorios y hospitalizados, con todos los grados de severidad o cronicidad de la depresión; el grupo tenía un promedio de edad de 48 años y el 74% eran mujeres. Edad media 48 ± 14 años. Los pacientes fueron seguidos por 12 semanas. Encontraron que la tasa de respuesta fue más baja en pacientes con antecedente de intento de suicidio (53,3% de no intento frente a 33,4% de intento), de igual forma sucedió con la remisión (35% frente a 16,8%). Los pacientes con depresión que realizaron un intento suicida tenían una mayor probabilidad de ser solteros, vivir solos, tener depresión recurrente, menor edad de inicio de la enfermedad, mayor duración del trastorno y experimentar más episodios traumáticos en la infancia que los pacientes que no realizaron intento suicida.

Con estas consideraciones, realizaron un modelo ajustado por: lugar de estudio, edad, educación, estado civil, vivir solo, religión, depresión recurrente, número de episodios previos, edad de inicio, duración de la enfermedad, eventos negativos durante la infancia, número de controles, semanas en tratamiento, estabilizadores del afecto, niveles basales de HAM-D, HAM-A, CGI y SOFAS, en el cual encontraron una asociación significativa entre el antecedente de intento de suicidio, con una baja

respuesta terapéutica (tabla 66) (8). Su calidad se consideró moderada, debido a que no evaluaron eje II. Las alteraciones de la personalidad pudieron aumentar el riesgo de nuevos intentos de suicidio o pobre respuesta a tratamiento.

6.1.3 Ansiedad y los trastornos de ansiedad

La publicación de Herman y colaboradores (9) reporta los factores predictores de abandono de tratamiento, falla del tratamiento, basados en un análisis *post hoc* de un experimento clínico en el que se *aleatorizaron* los pacientes depresivos a manejo con sertralina, programa de ejercicio aeróbico o tratamiento combinado. La calidad de este estudio fue clasificada como moderada, partiendo de la base de ser un análisis secundario; adicionalmente, la omisión de patología de personalidad como variable potencial de confusión podría haber afectado los resultados. No hay certeza sobre el poder estadístico, dado que no se presentan las consideraciones a priori para establecer tamaño de muestra, pero realizaron control para múltiples comparaciones. Fueron incluidos 156 pacientes, con edad promedio de 57 años (rango 50-77 años), 72% mujeres, 88% caucásicos, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, con Hamilton-D mayor de 13 (rango 13-29).

Emplearon dos modelos predictivos de regresión logística, en los cuales incluyeron las variables: ansiedad, HDRS, grupo de tratamiento, satisfacción vital, soporte social y autoestima; encontraron que puntajes de ansiedad basal con puntajes en el percentil 75 (mayores de 50 en la escala *State-Trait Anxiety Inventory* [STAI]) tenían siete veces más chance de abandonar el tratamiento que aquellos que estaban en el percentil 25 (puntaje < 31), y la probabilidad de abandono de un paciente con una puntuación alta en la escala de satisfacción con la vida fue de alrededor de un quinto (0,2) de la probabilidad de un paciente con una puntuación baja en la misma escala, resultados que se replicaron en el modelo de falla de tratamiento (tabla 66). En las otras variables no hubo hallazgos significativos.

Di Nasso y colaboradores exploraron los factores clínicos (particularmente los síntomas ansiosos y los trastornos de ansiedad) y demográficos que podrían predecir la respuesta a duloxetine. La calidad fue evaluada como moderada, porque la evaluación de la exposición y el desenlace no fue ciega, pero la hicieron con medidas estandarizadas por expertos y no presentaron intervalos de confianza que permitieran saber si las estimaciones fueron precisas. Sin embargo, sí hicieron ajustes por potenciales factores de confusión y corrección de Bonferroni. Los investigadores incluyeron a 197 pacientes con edades entre 18 y 65 años, y diagnóstico de episodio depresivo mayor, de acuerdo con criterios del DSM, y un puntaje mayor o igual a 17 en la escala de Hamilton, de 17 ítems; excluyeron los que tuvieran un trastorno de personalidad comórbido, abuso o dependencia al alcohol, síntomas psicóticos actuales o a lo largo de la vida, y comorbilidades médicas. Todos tomaron duloxetine y la dosis fue flexible (entre

60 y 120 mg/día, entre la cuarta y octava semanas). No se permitieron medicamentos psicotrópicos concomitantes.

Encontraron que el 23,7% de los pacientes respondieron a las cuatro semanas, el 80,2% de los pacientes respondieron a las ocho semanas y el 25,7% de los pacientes tuvieron remisión a las ocho semanas. Encontraron que los pacientes con trastornos de ansiedad comórbidos presentaron puntajes más bajos en la escala de HDRS a las ocho semanas de tratamiento (trastorno de pánico [$F = 3,40$, $df = 2,196$, $p = 0,035$], trastorno obsesivo compulsivo [$F = 2,97$, $df = 2,96$, $p = 0,05$]). Cuando los pacientes fueron agrupados de acuerdo con los niveles de ansiedad en la HDRS, los ansiosos tuvieron mejoría más alta en todos los puntos del tiempo y esa diferencia se hizo mayor al final ($F = 3,14$, $df = 2,196$, $p = 0,04$). Los resultados no cambiaron al ajustar por posibles factores de confusión: trastorno de pánico a lo largo de la vida, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de tensión premenstrual, desempleo y menopausia. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada a lo largo de la vida tuvieron mayor mejoría a las dos semanas, pero esto se revirtió a las cuatro y ocho semanas ($F = 5,77$, $df = 2,196$, $p = 0,003$). Hubo una tendencia a la asociación entre la ansiedad y la tasa de respuesta a las ocho semanas ($F = 8,83$, $df = 1,96$, $p = 0,003$). No hubo asociación de los síntomas ansiosos con las tasas de remisión a las ocho semanas (17).

6.1.5 Efectos secundarios tempranos

Un estudio exploró la relación entre los efectos adversos en la segunda semana de tratamiento con la remisión de la enfermedad a las ocho semanas, en pacientes con depresión tratados con inhibidor de la recaptación de serotonina; con un diseño de cohortes incluyeron 265 pacientes entre 18 y 75 años, tanto hombres (31%) como mujeres (69%), con diagnóstico de trastorno depresivo mayor y un puntaje de base de 14 o más en el HRSD-17; los pacientes podían tener comorbilidades médicas que no contraindicaran el uso de ISRS (10). Encontraron que los factores asociados a no remisión, controlando por severidad de la depresión en la línea de base, síntomas ansiosos, medicación antidepresiva, depresión crónica, raza, comorbilidad médica y tiempo en el estudio, fueron: debilidad/fatiga, sentirse extraño y disnea (tabla 66). La calidad del estudio se consideró como moderada, pues se trata de un análisis *post hoc* de un estudio diseñado con el fin de desarrollar instrumentos para medir conductas suicidas y síntomas asociados en pacientes deprimidos ambulatorios después del inicio o ajuste de un ISRS.

6.1.6 Eventos vitales estresantes

Se realizó un estudio de cohorte prospectiva anidada en un ensayo clínico aleatorizado-estudio GENDEP¹⁴ (18), con el objetivo de evaluar la capacidad de los eventos vitales estresantes (EVE) para predecir la respuesta al tratamiento antidepresivo. El estudio involucró a 728 pacientes, entre 18 y 75 años, con depresión mayor, moderada a severa, reclutados en nueve centros de tratamiento, en ocho países europeos. Mediante un modelo de regresión lineal mixto determinaron que la ocurrencia de uno o más EVE predijo significativamente un cambio (mejoría) en los síntomas cognitivos ($\beta = -0,10$ [IC 95%: -0,20; -0,01], $p = 0,03$), pero no en los afectivos ($\beta = -0,05$ [IC 95%: -0,14; 0,03], $p = 0,23$), ni en los neurovegetativos ($\beta = 0,01$ [IC 95%: -0,07; 0,09], $p = 0,88$). La calidad de este estudio fue moderada, tomando en consideración que la información de los eventos estresantes se hizo en un periodo de seis meses antes de la medición basal y no del inicio del episodio depresivo actual, lo que pudo favorecer el sesgo de memoria. Adicionalmente, la medición de la exposición no contempló la severidad del evento y su posible impacto en el desenlace, por lo cual no se puede inferir causalidad entre la exposición a EVE y el desenlace.

Otro estudio sobre eventos vitales publicado por Johnstone y colaboradores (11) buscó determinar si la negligencia de la madre, la sobreprotección y el abuso sexual en la niñez podían asociarse con resultados más pobres en un ensayo clínico de medicamentos (fluoxetina y nortriptilina) para la depresión. Realizaron un estudio de cohortes sobre un ensayo clínico controlado, en el cual participaron 195 pacientes con depresión (111 mujeres y 84 hombres). Se excluyeron los que tenían esquizofrenia, historia de manía, dependencia grave al alcohol o las drogas, trastorno de personalidad antisocial grave, enfermedad médica grave. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a fluoxetina o nortriptilina, y fueron seguidos por 26 semanas. La calidad del estudio fue considerada como moderada, porque no es claro si se hizo una evaluación ciega de la exposición y el desenlace, y tiene un alto riesgo de sesgo de memoria para las variables (protección parental, abuso) del estudio.

Encontraron que la negligencia paterna fue la única variable asociada con falla para completar el tiempo de seis semanas con el medicamento (OR = 1,07 [IC 95%: 1,00; 1,15]), después de ajustar por sexo y el medicamento. La protección materna fue correlacionada inversamente con el porcentaje de mejoría en el puntaje en la escala MADRS ($r = -0,23$, $p = 0,003$). Hicieron un análisis de regresión múltiple para ajustar por la interacción entre edad y medicamento, y la protección materna continuó asociada significativamente con el porcentaje de mejoría. La sobreprotección materna estuvo asociada con una menor tasa de remisión sostenida a los dos meses, y esta asociación se sostuvo después de ajustar por la interacción entre edad y medicamento, y todas las variables de la niñez (OR = 0,90 [IC

¹⁴ Genome-based Therapeutic Drugs for Depression study

95%: 0,84; 0,96], $p < 0,001$) (tabla 66). La presencia de abuso físico o sexual no se asoció con la respuesta a ninguno de los tratamientos (11).

6.1.7 Peso corporal

Otro reporte del estudio GENDEP publicado por Uher y colaboradores presentó los resultados de la evaluación del índice de masa corporal como predictor de respuesta antidepressiva en una cohorte de 797 pacientes, que parte de un experimento clínico de tratamiento con nortriptilina y escitalopram. La calidad de este reporte fue considerada como moderada, porque el IMC no es una medida que aporte información acerca de la distribución de la grasa visceral. Mediante un modelo de regresión lineal mixto hallaron que un mayor IMC predecía un peor resultado en la escala MADRS, efecto que se atenuó al ajustar por sexo, edad y brazo del tratamiento. La relación entre peso corporal y cambio de los síntomas *neurovegetativos* fue moderada por género. Los hombres obesos respondieron menos a nortriptilina (β 0,03914 [IC 95%: 0,0056; 0,0727], p 0,0224), mientras que las mujeres obesas respondieron menos a ambos tipos de antidepressivo (tabla 66) (12).

6.1.8 Dolor

El estudio de Bair y colaboradores (13) buscaba determinar si la presencia y severidad del dolor al inicio del tratamiento está asociado con pobre respuesta y calidad de vida, en una cohorte de pacientes deprimidos de atención primaria tratados con inhibidores específicos de la recaptura de serotonina. Consistió en un estudio de cohortes anidado en datos de un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 573 pacientes mayores de 18 años, quienes fueron seguidos por tres meses (13).

Mediante regresión logística binaria y controlando por edad, género, raza, tipo de antidepressivo, sitio de la clínica, médico tratante, síntomas somáticos no dolorosos y síntomas depresivos en la evaluación inicial, encontraron que la pobre respuesta al tratamiento se asociaba con la presencia de dolor, cuya fuerza de asociación tenía un gradiente de dosis respuesta (a mayor dolor peor respuesta). Al tomar como variable dependiente el puntaje en la escala de depresión SCL-20 usando regresión lineal múltiple, se observó que el dolor medido con la subescala SF-36 predecía el puntaje de depresión, con un β de -0,01 ($p < 0,0001$), al igual que la escala PHQ, con un β de 0,11 ($p < 0,0001$). Se controló por las mismas variables que en el modelo de regresión logística. Otros predictores significativos fueron: severidad de la depresión, edad y severidad de los síntomas somáticos no dolorosos (tabla 66).

La calidad del reporte se consideró como regular. Por la posibilidad de sesgos de medición no es claro si la evaluación del desenlace no es ciega, en la selección, porque al inicio había un 34% de sujetos que ya tenía la “respuesta al tratamiento” y no presentaron los intervalos de confianza.

6.1.9 Otros

El estudio de Simon (14) se evaluaron los factores que predicen la remisión más allá de seis meses de iniciado el tratamiento, en pacientes depresivos en manejo farmacológico, en atención primaria. Para cumplir su objetivo, se realizó un estudio de cohortes que incluyó 358 pacientes, de los cuales analizaron 225. Los pacientes fueron seguidos 24 meses. Mediante un modelo de regresión logística, evaluaron los siguientes factores combinados: estado de remisión a los tres meses, HDRS basal¹⁵, puntaje en la escala de ansiedad SCL¹⁶, comorbilidad médica (medido con el puntaje de enfermedad crónica)¹⁷, antecedente de menos de dos episodios depresivos y duración del episodio índice menor a 12 meses. Los resultados arrojados demostraron que la remisión a los tres meses, el puntaje de ansiedad y la duración del episodio predecían un estado de remisión al sexto mes del tratamiento (tabla 66); las otras variables tuvieron asociación. La calidad de este reporte se evaluó como regular, por el alto número de pérdidas que no se tuvieron en cuenta en el análisis.

Otro reporte (15) presenta los factores asociados con respuesta al tratamiento con antidepresivo o terapia cognitiva conductual en pacientes con depresión moderada a severa, para lo cual los investigadores llevaron a cabo un estudio de cohortes sobre un ensayo clínico aleatorizado, realizado originalmente para evaluar diferencias de eficacia entre antidepresivos (paroxetina) y terapia cognitiva conductual. Este incluyó 180 pacientes con depresión, y mediante un modelo de regresión lineal jerárquico, ajustado para medidas repetidas, exploraron variables de la historia de la enfermedad, demográficas y circunstancias vitales, de la historia familiar de enfermedad mental, disfunción cognitiva y funcionamiento basal.

Concluyeron que las variables que influyen en un mayor puntaje en la escala de depresión después de 16 semanas de tratamiento (menor respuesta al tratamiento) son: tener depresión crónica, la edad y el desempleo (tabla 66); por otro lado, los puntajes más bajos fueron predichos por el puntaje en eventos vitales estresantes, el nivel de inteligencia y el estado civil, casado o unión libre. Encontraron interacciones entre el tipo de tratamiento con el estado civil, el empleo y los eventos vitales (es decir, el tipo de intervención modifica la capacidad de predecir el desenlace de las variables mencionadas).

La calidad del reporte fue calificada como regular, ya que parte de un análisis secundario de un experimento clínico aleatorizado, no hay un cálculo de tamaño de muestra orientado específicamente

¹⁵ Dicotomizado por la mediana

¹⁶ Ibid

¹⁷ Ibid

para el desarrollo del modelo de regresión y la evaluación de los desenlaces de interés de este estudio, de manera que esto pudo favorecer no encontrar significativo el aporte de algunas variables.

Por su parte, McGrath y colaboradores (19) publicaron un reporte que formó parte del estudio STAR-D, en el que evaluaron si la presencia de características melancólicas en la depresión son predictivas de respuesta o remisión, mediante un estudio de cohortes que incluyó 2.875 pacientes de consulta externa. La calidad fue calificada como regular, al considerar que la exposición se midió telefónicamente con una escala que no fue diseñada primariamente para determinar las características melancólicas. Como fortaleza, la evaluación del desenlace fue ciega respecto a la exposición.

Después de hacer el análisis ajustado por sitio clínico, raza, etnia, sexo, empleo, escolaridad, ingresos, intento de suicidio, riesgo de suicidio, severidad de la depresión (excluyendo los ítems de melancolía), síntomas ansiosos y número de trastornos, se encontró en el eje II un OR para respuesta según QIDS-16 de 0,97 ($p = 0,82$), para remisión según HAMD-17 OR = 0,89 ($p = 0,32$) y para remisión según QIDS-16 OR 1,01 ($p = 0,93$), por lo cual se concluye que las características melancólicas no están asociadas con la respuesta o la remisión en pacientes con trastorno depresivo mayor.

6.1.10 Depresión geriátrica

Los factores asociados con respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes de edad fueron evaluados en dos estudios de cohortes (20,21) y un metaanálisis (22). Los resultados positivos se resumen en la tabla 67, y los detalles se describen a continuación.

Tabla 67. Resumen de hallazgos de los estudios que evaluaron factores asociados con respuesta y remisión en el manejo con antidepresivos en ancianos

| Referencia/ Calidad | Desenlace | Factor estudiado | Medida de asociación | Resultado | IC 95% (o valor p) |
|-------------------------------|----------------------------|------------------|---|-----------|--------------------------|
| Andreescu 2007 (21) (+) | Respuesta | Alta ansiedad | Proporción de pacientes que tuvieron respuesta | 52% | $p = 0,01$ |
| | | Baja ansiedad | | 75% | |
| | Semanas hasta respuesta | Alta ansiedad | Mediana ^a | 11 | 7,7; 13,9 |
| | | Baja ansiedad | | 6,7 | 5,9; 7,9 |

^aDiferencia de medianas $p = 0,01$.

Otro estudio incluido en población geriátrica fue un metaanálisis (22) que evaluó la relación entre ansiedad y respuesta antidepresiva en ancianos que reciben tratamiento farmacológico. Incluyó 3.709 pacientes, con edad promedio entre 68 y 73 años. El porcentaje de mujeres en los estudios varió entre el 49% y 72%, y la duración del seguimiento estuvo entre 6 y 12 semanas. La calidad del estudio fue moderada, considerando que la definición de la exposición se realizó de manera retrospectiva, no siempre las comorbilidades en eje I fueron consideradas (o reportadas) como un criterio de exclusión y su presencia pudo sesgar los resultados (a mayor presencia de comorbilidades ansiosas, menor respuesta a los antidepresivos). Entre los pacientes que reciben tratamiento no hubo diferencias en las tasas de respuesta en pacientes ansiosos, comparados con los no ansiosos (OR = 1,21 [IC 95%: 0,93; 1,57]).

Se concluyó, entonces, que la ansiedad en la depresión tardía no parece estar asociada con descenso en la respuesta a antidepresivos de segunda generación. Los datos indicaron que los síntomas somáticos no fueron más frecuentes que los síntomas ansiosos en los adultos mayores con depresión, y que los síntomas ansiosos y somáticos muestran niveles de cambio relativamente similares durante el tratamiento con antidepresivos.

Por su parte, el estudio de Andreescu y colaboradores (21), a partir de un diseño de cohortes, evaluó el papel de la ansiedad al inicio del tratamiento como predictor de respuesta y recurrencia en ancianos que reciben manejo farmacológico. Incluyó 82 pacientes, que fueron seguidos por dos años o hasta que se presentara recurrencia del cuadro depresivo. Eran personas con 70 años o más, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor unipolar, sin psicosis, según criterios del DSM-IV, con un puntaje mayor de 15 en la escala de Hamilton de depresión de 17 ítems, y un puntaje mayor o igual a 17 en el MMSE (*mini-mental state examination*).

Su calidad fue considerada como regular por los evaluadores, quienes consideraron que el poder estadístico fue adecuado para evaluar el efecto de la ansiedad; se tuvieron en cuenta factores de confusión y se hizo una evaluación estandarizada de la exposición y el desenlace, pero no está reportado si la persona que hizo la evaluación del desenlace era ciega a la presencia de la exposición.

6.2 Predictores en el tratamiento psicoterapéutico de fase aguda

Para la evaluación de predictores de respuesta al manejo psicoterapéutico en la fase aguda se incluyeron cuatro estudios que buscaron la relación de múltiples factores susceptibles de predecir los desenlaces de la depresión; dos de ellos con terapia interpersonal, uno con terapia cognitivo comportamental y uno más con los dos tipos de terapia. Los resultados positivos se resumen en la tabla 68.

Tabla 68. Resumen de hallazgos de los estudios que evaluaron factores asociados con respuesta, remisión y recurrencia en el manejo con psicoterapia

| Referencia/ Calidad | Desenlace | Factor estudiado | Método | Resultado | IC 95% (o valor <i>p</i>) |
|-------------------------------|--------------------------------|---|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Carter 2011(23) (+) | Respuesta | Episodio único | Modelo de regresión logística | <i>F</i> = 4,944 | 0,28 |
| | | Considerar que la depresión es secundaria a problemas de la niñez | | <i>F</i> = 3,215 | 0,043 |
| | | Encontrar lógica la terapia | | <i>F</i> = 8,047 | 0,032 |
| | | Recibir CBT | | <i>F</i> = 4,704 | 0,032 |
| Fournier 2009 (15) (++) | Respuesta | Estado civil casado | β | -7,35 (EE: 2,34) | <i>p</i> < 0,05 |
| | | Desempleo | | -9,11 (EE: 3,00) | <i>p</i> < 0,05 |
| | | Presencia de eventos vitales estresantes | | -0,53 (EE = 0,25) | <i>p</i> < 0,05 |
| Frank 2011 (24) (+) | Mayor tiempo hasta remisión | Síntomas de pánico ^a | HR | 0,76 | 0,63; 0,92 |
| | | Fobia a la droga ^a | | 0,79 | 0,64; 0,96 |
| | | Miedo a perder el control ^a | | 0,75 | 0,63; 0,91 |
| | | Ánimo depresivo ^b | | 0,74 | 0,62; 0,89 |
| | | Suicidio ^b | | 0,77 | 0,64; 0,93 |
| | | Retardo psicomotor ^b | | 0,69 | 0,58; 0,82 |
| | | Psicosis ^b | | 0,82 | 0,68; 0,98 |
| | | Fobia social | | 0,76 | 0,63; 0,91 |
| | | Hipersomnia (HAMD) | | 0,65 | 0,52; 0,81 |
| | | Cualquier trastorno de ansiedad | | 0,69 | 0,48; 0,99 |
| | Menor tiempo hasta remisión | Estado civil casado | | 1,69 | 1,19; 2,39 |

^a Medido en escala PAS-SR.

^b Medido en escala MOODS-SR.

El estudio de Carter y colaboradores (23) evaluó predictores de respuesta al tratamiento con terapia interpersonal o terapia cognitivo comportamental, para lo cual realizó un experimento clínico aleatorizado. Incluyó 177 pacientes, 91 recibieron terapia interpersonal y 86 CBT, quienes fueron seguidos por 16 semanas. La calidad se consideró como regular. Por las características de la intervención, no es posible el cegamiento del paciente; sin embargo, la evaluación de efectividad fue realizada por una persona distinta al terapeuta, lo que disminuye la probabilidad de sesgo. Al probar las interacciones en el modelo de regresión lineal, las variables que pudieron predecir la variable

dependiente, independientemente del tratamiento, fueron: episodios de depresión, cambios en el eje de personalidad, conflictos interpersonales y éxito dentro del dominio de credibilidad.

Por su parte, el estudio de Fournier y colaboradores (15) evaluó factores que predicen respuesta a la medicación y terapia cognitiva comportamental en el manejo de depresión moderada a severa, mediante un estudio de cohortes que incluyó 180 pacientes; 60 que recibieron terapia cognitiva y 120 que recibieron paroxetina. La calidad del estudio se consideró buena, teniendo en cuenta que este es un estudio de factores pronósticos y predictivos de la respuesta a la intervención (antidepresivos o terapia cognitiva).

El estudio concluyó que las variables que predijeron una mejor respuesta al tratamiento con terapia cognitiva sobre el tratamiento farmacológico fueron: estado civil casado ($\beta = -7,35$ [EE: 2,34]) ($p < 0,05$), desempleo ($\beta = -9,11$ [EE: 3,00]) ($p < 0,05$) y eventos vitales ($\beta = -0,53$ [EE = 0,25]) ($p < 0,05$) (15).

Finalmente, el estudio de Frank y colaboradores (24) consistió en un análisis de cohortes hecho sobre datos secundarios de un experimento clínico controlado, realizado originalmente para evaluar diferencias de eficacia entre antidepresivos (escitalopram) y terapia interpersonal, que buscó determinar cuáles mediciones del espectro psicopatológico resultan útiles, para decidir cuáles pacientes con depresión unipolar deberían recibir psicoterapia y cuáles farmacoterapia.

La calidad del estudio se consideró como regular, ya que quedan dudas, porque no está reportado si la evaluación del desenlace es ciega respecto a la exposición. No se realizaron comparaciones entre los que completaron y no completaron el tratamiento frente a las exposiciones que se estudiaron.

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En la evaluación de factores asociados con respuesta o falla de los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos en la fase aguda se encontraron, principalmente, estudios de cohorte realizados sobre experimentos clínicos aleatorizados y análisis *post hoc*, que en general recibieron una calificación de (+) (regular o moderada) en la medición de calidad por parte de los evaluadores. La duración del seguimiento estuvo entre las 8 y 16 semanas, correspondientes a la fase inicial de tratamiento.

Para cada uno de los estudios incluidos se tuvieron en cuenta aspectos metodológicos relacionados con la evaluación adecuada de la exposición y el desenlace, consideraciones respecto a las pérdidas en el seguimiento y análisis estadístico, entre otros, los cuales aportaron elementos de juicio en la discusión para la generación de la discusión.

Los factores estudiados fueron diversos e incluyeron variables clínicas, como la presencia de un episodio único, la comorbilidad con ansiedad, la mejoría temprana con el tratamiento y el antecedente de intento de suicidio. La presencia de eventos vitales estresantes, factores sociodemográficos como el estado civil, la edad, y variables psicológicas, como la satisfacción vital.

Dentro del grupo de factores que predijeron buena respuesta se seleccionó para la formulación de la recomendación aquellos que tuvieran una asociación más fuerte con el desenlace y fueran útiles para el clínico. Adicionalmente, se consideró relevante incluir en la recomendación los factores que se han asociado con pobre respuesta, ya que estos pueden definir a una población de mayor riesgo, que amerita la realización de un seguimiento especialmente cuidadoso. Finalmente, se realizó una recomendación específica para pacientes geriátricos como un subtipo particular de la población.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea evaluado adecuadamente, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Historia clínica completa.
- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para evaluar al paciente.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Para la formulación de esta recomendación se tuvo en cuenta los beneficios derivados de la identificación oportuna de pacientes con mayor riesgo de falla al tratamiento para poder ajustar su seguimiento. La evaluación de estos factores no implica daño para los pacientes.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular no se hizo manifiesto algún valor o preferencia en particular.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Existen múltiples interrogantes sobre las indicaciones de tratamientos específicos para los pacientes con diagnóstico de depresión. En particular, hay limitaciones en la evidencia por la baja calidad de los estudios, y se requieren ECA bien diseñados que conciben la evaluación de los diferentes aspectos por tener en cuenta para iniciar y seguir el tratamiento de la depresión.

Referencias

1. Mulder RT, Frampton CM, Luty SE, et al. Eighteen months of drug treatment for depression: predicting relapse and recovery. *J Affect Disord.* 2009;114:263-70.
2. Meyboom RH, Lindquist M, Flygare AK, et al. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Saf.* 2000;23:95-9.
3. Williams BW. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251(Suppl. 2):6-12.
4. Mulder RT, Joyce PR, Frampton CMA, et al. Six months of treatment for depression: outcome and predictors of the course of illness. *Am J Psychiatry.* 2006;163:95-100.
5. Reesal RT, Lam RW, CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. II. Principles of Management. *Can J Psychiatry.* 2001;46(Suppl 1):S21-28.
6. Berlin I, Lavergne F. Early predictors of two month response with mianserin and selective serotonin reuptake inhibitors and influence of definition of outcome on prediction. *Eur Psychiatry.* 1998;13:138-42.
7. Priebe S, Briiker M. Initial response to active drug and placebo predicts outcome of antidepressant treatment. *Eur Psychiatry.* 1997;12:28-33.
8. Kim SW, Stewart R, Kim JM, et al. Relationship between a history of a suicide attempt and treatment outcomes in patients with depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:449-56.
9. Herman S, Blumenthal JA, Babyak M, et al. Exercise therapy for depression in middle-aged and older adults: predictors of early dropout and treatment failure. *Health Psychol.* 2002;21:553-63.
10. Daly EJ, Trivedi MH, Fava M, et al. The relationship between adverse events during selective serotonin reuptake inhibitor treatment for major depressive disorder and nonremission in the suicide assessment methodology study. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:31-8.
11. Johnstone JM, Luty SE, Carter JD, et al. Childhood neglect and abuse as predictors of antidepressant response in adult depression. *Depress Anxiety.* 2009;26:711-7.
12. Uher R, Mors O, Hauser J, et al. Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project. *J Affect Disord.* 2009;118:147-54.
13. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, et al. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med.* 2004;66:17-22.

14. Simon JE. Long-term prognosis of depression in primary care. *Bull World Health Organ.* 2000;78:439-45.
15. Fournier JC, De Rubeis RJ, Shelton RC, et al. Prediction of response to medication and cognitive therapy in the treatment of moderate to severe depression. *J Consult Clin Psychol.* 2009;77:775-87.
16. Szegedi A, Müller MJ, Angheliescu I, et al. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:413-20.
17. Di Nasso E, Chiesa A, Serretti A, et al. Clinical and demographic predictors of improvement during duloxetine treatment in patients with major depression: an open-label study. *Clin Drug Investig.* 2011;31:385-405.
18. Keers R, Uher R, Gupta B, et al. Stressful life events, cognitive symptoms of depression and response to antidepressants in GENDEP. *J Affect Disord.* 2010;127:337-42.
19. McGrath PJ, Khan AY, Trivedi MH, et al. Response to a selective serotonin reuptake inhibitor (citalopram) in major depressive disorder with melancholic features: a STAR*D report. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1847-55.
20. Steffens D, McQuoid D, Rama Krishnan KR. Partial response as a predictor of outcome in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2003;11:340-8.
21. Andreescu C, Lenze EJ, Dew MA, et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response and relapse risk in late-life depression: controlled study. *Br J Psychiatry.* 2007;190:344-9.
22. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Anxiety does not predict response to antidepressant treatment in late life depression: results of a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24:539-44.
23. Carter JD, Luty SE, McKenzie JM, et al. Patient predictors of response to cognitive behaviour therapy and interpersonal psychotherapy in a randomised clinical trial for depression. *J Affect Disord.* 2011;128:252-61.
24. Frank E, Cassano GB, Rucci P, et al. Predictors and moderators of time to remission of major depression with interpersonal psychotherapy and SSRI pharmacotherapy. *Psychol Med.* 2011;41:151-62.

B. Manejo de continuación y mantenimiento del episodio depresivo y el trastorno depresivo recurrente.

Capítulo 20. Evaluación de predictores de falla de las intervenciones terapéuticas en el manejo de continuación-mantenimiento

1. Preguntas

33. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian con falla en el tratamiento farmacológico (o predicen la respuesta) de continuación/mantenimiento con antidepresivos?

34. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿cuáles signos, síntomas o antecedentes (episodios depresivos previos, antecedentes familiares de enfermedad afectiva, primer episodio a temprana edad, comorbilidad médica) se asocian con falla (o predicen la respuesta) en el tratamiento psicoterapéutico en la fase de continuación/mantenimiento?

2. Recomendaciones

20.1 El clínico debe evaluar en todos los adultos que reciben tratamiento para la depresión la presencia de factores que predicen recurrencia.

Estos son:

- Antecedente de tres o más episodios depresivos previos
- Antecedente de síntomas residuales
- Tiene problemas de salud comórbidos
- El episodio fue grave con o sin psicosis
- Tiene otra comorbilidad psiquiátrica
- Tiene vulnerabilidad a la recaída por estresores psicosociales
- Presencia de ansiedad
- Insomnio persistente

Recomendación fuerte a favor de la evaluación de predictores de recurrencia

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas en el seguimiento del tratamiento de la fase continuación y mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

Lograr un manejo adecuado de la depresión en la fase de continuación/mantenimiento es un reto para el clínico, y debe buscar la recuperación funcional del paciente y la disminución del riesgo de recaída. La literatura ha mostrado que existen intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas que lo pueden ayudar a lograr ese objetivo. Se ha visto que el uso de antidepresivos disminuye de manera importante el riesgo de recaída, en comparación con placebo (OR = 0,35 [IC 95%: 0,32; 0,39]) (1), y de manera análoga se ha demostrado que la psicoterapia cognitiva de conciencia plena es significativamente mejor que el manejo usual en la prevención de recaída de pacientes con tres o más episodios depresivos (2).

Para el clínico será útil identificar en su paciente factores que predigan respuesta al manejo después de la fase aguda, para, de esta manera, ajustar el tratamiento de continuación y la frecuencia del seguimiento. Dentro de los predictores de recurrencia se considera que uno de los más importantes es la presencia de síntomas depresivos residuales después del tratamiento (3).

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía CANMAT

En la guía presentan el siguiente listado de factores de alto riesgo de recaída y recomiendan el tratamiento de mantenimiento al menos por dos años (4):

- Ancianos
- Episodios recurrentes (3 o más)
- Episodios crónicos
- Episodios psicóticos

- Episodios graves
- Dificultad para tratar episodios
- Comorbilidad significativa (psiquiátricos o médicos)
- Síntomas residuales (falta de remisión) durante el episodio actual
- Historia de recurrencia durante la interrupción de los antidepresivos

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

6.1 Predictores de recurrencia o recaída con el manejo farmacológico de mantenimiento/continuación

Se incluyeron dos estudios que evaluaron el desenlace de recurrencia (5,6) y uno que evaluó la recaída en pacientes con manejo farmacológico de mantenimiento para depresión recurrente (7) (tabla 69).

Tabla 69. Resumen de hallazgos de los estudios que evaluaron factores asociados con recurrencia en el manejo con antidepresivos

| Referencia/ Calidad | Desenlace | Factor estudiado | Medida de asociación | Resultado | IC 95% (o valor <i>p</i>) |
|-------------------------------|-------------|--|---|------------------|-------------------------------|
| Andreescu 2007 (5) (+) | Recurrencia | Alta ansiedad | Proporción de pacientes que tuvieron recurrencia | 81,4% | <i>p</i> = 0,008 |
| | | Baja ansiedad | | 62,1% | |
| Steffens 2003 (6) (+) | Recurrencia | Respuesta parcial a los 3 meses | Proporción de pacientes que tuvieron recurrencia | 50,9% | <i>p</i> = 0,13 |
| | | Remisión a los 3 meses | | 38,3% | |
| Nieremberg 2004 (7) (+) | Recaída | Patrón de respuesta verdadero inicial | Proporción de pacientes que tuvieron recaída | 56% ^a | <i>p</i> = 0,009 |
| | | | | 25% ^b | |
| | | Patrón de respuesta placebo inicial | | 30% ^a | <i>p</i> = 0,14 |
| | | | | 14% ^b | |

^a Pacientes en placebo de continuación.

^b Pacientes que continuaron con medicación.

El estudio de Andreescu (5), a partir de un diseño de cohortes, buscó evaluar el papel de la ansiedad al inicio del tratamiento como predictor de respuesta y recurrencia en ancianos que reciben manejo farmacológico. Su calidad fue considerada como (+) por los evaluadores, quienes consideraron que el poder estadístico fue adecuado para evaluar el efecto de la ansiedad, se tuvieron en cuenta factores de confusión y se hizo una evaluación estandarizada de la exposición y el desenlace, pero no está reportado si la persona que hizo la evaluación del desenlace era ciega a la presencia de la exposición. El

estudio concluyó que los altos niveles de ansiedad en los ancianos con episodio depresivo mayor disminuyen el tiempo a la recaída y están asociados con una mayor tasa de recaídas en los pacientes con episodio depresivo mayor.

Por su parte, Steffens (6) evaluó la relación de la respuesta parcial a los tres y seis meses de tratamiento, con la remisión a los 18 meses en pacientes de edad. Se trata de un estudio de cohortes anidado en un ECA que incluyó 200 pacientes, con edad promedio de 69,6 años \pm 7,53 que fueron seguidos por 18 meses. La calidad del estudio fue considerada por los evaluadores como (+), por el alto número de pérdidas en el seguimiento. De los sujetos que tenían respuesta parcial a los seis meses, el 51,9% había recaído a los 18 meses, y de los que tenían remisión a los tres meses, el 26% había recaído. La diferencia es estadísticamente significativa. Al controlar por edad, sexo, edad de inicio, apoyo social, impresión clínica global y MMSE, la diferencia siguió siendo significativa ($p = 0,01$).

Otro reporte presentó un análisis de subgrupos de un experimento clínico (7) que buscó evaluar la capacidad del patrón de respuesta al tratamiento de continuación con antidepresivo para predecir recaídas. Para el estudio, consideraron como “patrón de respuesta inicial verdadero” a pacientes respondedores en la tercera semana, que se sostuvieron con un puntaje en la escala de impresión clínica global < 3 (moderadamente mejor o mucho mejor), y “patrón de respuesta inicial placebo” a pacientes que mostraron respuesta en la tercera semana y en las evaluaciones subsecuentes tuvieron un empeoramiento de los síntomas con un puntaje en la escala de impresión clínica global ≥ 3 (levemente mejor a mucho peor). Respecto a la calidad, se consideró como (+), por ser un análisis de subgrupos realizado después del ensayo clínico principal.

Seleccionaron pacientes con episodio depresivo mayor, según criterios del DSM-IV. Se hizo una primera fase de un solo ciego en el que todos ($n = 500$) recibieron mirtazapina, y de estos, 156 tuvieron remisión de los síntomas depresivos entre la semana ocho y doce de seguimiento. Los criterios de remisión fueron claros (escala de Hamilton con puntaje menor de 8). Se determinó quiénes tuvieron “patrón de respuesta verdadero y placebo”, y a partir de eso se hizo la asignación aleatoria a continuación del tratamiento con mirtazapina o con placebo. No se dice de forma explícita cómo se hizo la asignación aleatoria. El estudio fue doble ciego. Los grupos son similares al inicio, excepto en el patrón de respuesta inicial; se midieron de forma estandarizada los desenlaces y se hizo análisis por intención de tratar. No hubo pérdidas en el seguimiento, el cual fue de 40 semanas.

Se concluye que si la persona tiene un patrón de respuesta verdadero, discontinuar el antidepresivo aumenta el riesgo de recaídas, pero esto no ocurre si la respuesta inicial fue placebo. Sin embargo, si la persona no suspende la mirtazapina, el patrón de respuesta inicial no parece influir en la tasa de recaídas.

6.2 Predictores de recurrencia o recaída con el manejo psicoterapéutico de mantenimiento/continuación

En un estudio realizado en mujeres que recibían psicoterapia interpersonal para depresión recurrente, se buscó evaluar el impacto de los síntomas persistentes, incluyendo afecto, insomnio y ansiedad en la recurrencia de depresión. Se siguieron 131 pacientes durante dos años, o hasta la recurrencia de depresión (8).

Su calidad fue calificada por los evaluadores como (+), ya que la descripción de asignación aleatoria puede dar cierta garantía de calidad metodológica, pero la falta de reporte de las variables basales de los sujetos en cada grupo conlleva incertidumbre sobre la semejanza de los sujetos en cada brazo de tratamiento.

El puntaje total en la escala de Hamilton de depresión de 17 ítems no estaba asociado con el peligro de recurrencia (HR = 1,12 [IC 95%: 0,99; 1,26]), tampoco los síntomas persistentes del ánimo (HR = 1,09 [IC 95%: 0,54; 2,21]) ni los síntomas persistentes de ansiedad (HR = 1,39 [IC 95%: 0,68; 2,81]). La presencia de insomnio persistente medido con los ítems de la escala de Hamilton de depresión sí estaban asociados con el peligro de recurrencia (HR = 2,33 [IC95%: 1,13; 4,81]), y lo mismo se observó con la escala de Pittsburgh (HR =1,25 [IC 95%: 1,02; 1,53]).

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Para la evaluación de los factores asociados con desenlaces de la depresión en el manejo en la fase de mantenimiento se tiene la dificultad de que la investigación es mucho más escasa que la realizada en la fase aguda. Esto, debido a que la mayoría de los estudios se cimientan sobre ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica que privilegian estudios cortos, principalmente de fase aguda.

Todos los artículos incluidos para la generación de esta recomendación obtuvieron una calificación de (+) por parte de los evaluadores, principalmente por limitaciones derivadas de falta de evaluación ciega del desenlace respecto al estado de exposición, las pérdidas en el seguimiento y porque la mayoría fueron estudios secundarios de investigación realizada con objetivos distintos. Se discutió la necesidad de introducir recomendaciones separadas para el manejo farmacológico y para el psicoterapéutico, en el que se incluyeran los hallazgos más relevantes de la literatura revisada.

En la guía fuente reportan que los factores de riesgo de recaída y recurrencia son la edad (ancianos), episodios recurrentes (3 o más), episodios crónicos, episodios psicóticos, episodios graves, dificultad para tratar episodios, comorbilidad significativa (psiquiátricos o médicos), síntomas residuales (falta

de remisión) durante el episodio actual e historia de recurrencia durante la interrupción de los antidepresivos. En la actualización un sólo estudio de buena calidad sugiere que la severidad de los síntomas residuales después de un tratamiento con TCC en fase aguda es un factor de riesgo de recaída o recurrencia a los 24 meses y es probable que se beneficien de continuar la terapia.

La detección de estos factores se considera fundamental en el proceso de seguimiento de los pacientes que están en tratamiento para la depresión con el fin de determinar quiénes se beneficiarían de intervenciones farmacológicas o psicoterapéuticas más prolongadas.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea evaluado adecuadamente, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Historia clínica completa.
- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para evaluar al paciente.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Para la formulación de esta recomendación se tuvieron en cuenta los beneficios derivados de la identificación oportuna de pacientes con mayor riesgo de recaída/recurrencia a partir de las características clínicas y demográficas. Al evaluar los criterios para mantener los tratamientos por más tiempo se garantiza que paciente con alto riesgo de recaída tengan un seguimiento cercano y se promueva la adherencia a tratamientos más prolongados cuando lo amerite. La evaluación de estos factores no implica riesgo para los pacientes.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular no se hizo manifiesta algún valor o preferencia en particular.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

Referencias

1. Glue P, Donovan MR, Kolluri S, et al. Meta-analysis of relapse prevention antidepressant trial in depressive disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44:697-705.
2. Chiesa A, Serretti A. Mindfulness based cognitive therapy for major depression: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2010;25:1045.
3. Pintor L, Torres X, Navarro V, et al. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? *J. Affect. Disord*. 2004;82:291-6.
4. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*. 2009;117(Suppl 1):S1-64.
5. Andreescu C, Lenze EJ, Dew MA, et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response and relapse risk in late-life depression: controlled study. *Br J Psychiatry*. 2007;190:344-9.
6. Steffens D, McQuoid D, Rama Krishnan KR. Partial response as a predictor of outcome in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:340-8.
7. Nierenberg AA, Quitkn FM, Kremer C, et al. Placebo-Controlled Continuation Treatment with Mirtazapine: Acute Pattern of Response Predicts Relapse. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1012-1018
8. Dombrovski AY, Cyranowski JM, Mulsant BH, et al. Which symptoms predict recurrence of depression in women treated with maintenance interpersonal psychotherapy? *Depress Anxiety*. 2008;25:1060-6.

Capítulo 21. Estrategias farmacológicas para prevención de recaídas/recurrencias

1. Preguntas

35. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión que reciben tratamiento con fármacos antidepressivos o psicoterapia y han alcanzado la remisión de los síntomas (fase aguda), ¿durante cuánto tiempo está indicado continuar el tratamiento farmacológico o psicoterapéutico para prevenir recaídas y disminuir conductas suicidas?

36. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión leve, moderada o grave después de la recuperación (de la fase de continuación), ¿durante cuánto tiempo es recomendable seguir a un paciente para reducir la frecuencia de recurrencias?

2. Recomendaciones

21.1 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión que logran la remisión con antidepressivos este debe mantenerse con la misma dosis de 6-12 meses después de lograr la remisión.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

21.2 Considere el uso continuo de antidepressivos hasta 2 años si el paciente adulto con diagnóstico de depresión presenta uno o más de los siguientes antecedentes:

- Tiene tres o más episodios depresivos previos.
- Tiene síntomas residuales.
- Tiene problemas de salud comórbidos.
- El episodio fue grave, con o sin psicosis.
- Tiene otra comorbilidad psiquiátrica.
- Tiene vulnerabilidad a la recaída por estresores psicosociales.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

21.3 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión el uso de antidepressivos por más de 2 años debe ser personalizado, de acuerdo con el criterio del médico psiquiatra y las preferencias

del paciente, evaluando beneficios-riesgos.

Recomendación débil a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

21.4 En adultos con tratamiento farmacológico para depresión, cuando se suspenda cualquier antidepresivo hágalo gradualmente, en el lapso de un mes, para evitar los síntomas de discontinuación; especialmente, la paroxetina y la venlafaxina. También informe al paciente sobre los posibles síntomas de discontinuación, que incluyen: cambios en el ánimo, inquietud, insomnio, sudoración, náuseas y parestesias.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

21.4.1 Todo paciente adulto con diagnóstico de depresión en tratamiento con antidepresivos a quien se le retire el medicamento debe ser evaluado al primer y al tercer mes para monitorizar la reaparición de síntomas.

Recomendación débil a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales y especialistas en el tratamiento de fase de continuación y mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

La depresión es una enfermedad que puede hacerse crónica y presentar recurrencias. Muchos de los predictores de resultado a largo plazo, como la edad de inicio, el número de episodios depresivos y la comorbilidad, son características estables que probablemente reflejan la gravedad global del trastorno o la vulnerabilidad a largo plazo. Esta vulnerabilidad puede resultar de cualquier combinación de la predisposición genética y las experiencias de la vida; pocos de los factores de riesgo a largo plazo son modificables por la intervención a corto plazo, en particular una resolución insatisfactoria del episodio depresivo índice (uno de los predictores más consistentemente citados en el pronóstico a largo plazo) es potencialmente modificable durante la fase de tratamiento agudo.

En el estudio de Spijker y colaboradores en población holandesa, la tasa global de remisión a los tres meses fue de 50% (IC 95%: 44%; 56%), sin discriminar entre los que recibieron o no tratamiento. En

este estudio, la proporción de pacientes que continuaban sintomáticos a los tres meses fue del 65% para leves y moderados, y del 85% para graves; cerca del 20% de los participantes tuvieron un curso crónico (mayor a 24 meses) (1). La duración de los episodios estaba modificada por varios aspectos: en los casos recurrentes, la duración promedio de los episodios fue más corta, los episodios eran en promedio más largos en aquellos pacientes que recibían atención en salud mental que en aquellos que recibían cuidado en atención primaria o no recibían atención (1), situación que probablemente se asocia con la severidad del episodio.

Entre los factores de riesgo de recurrencia se considera que el más importante es el número de episodios previos (2); se calcula que más de la mitad de los pacientes presentan un nuevo episodio después de sufrir el primero; cerca del 70%, luego de dos episodios, y hasta el 90%, después de tres episodios (3). Otro factor relacionado es el abandono del tratamiento (4), un elemento que ha generado controversia, dado que, por un lado, los pacientes que dejan de tomar antidepresivos antes de completar el tiempo establecido tienen mayor riesgo de presentar un nuevo episodio, y, por otro, el beneficio de prolongar el tratamiento antidepresivo va disminuyendo con el paso del tiempo (5). Otros factores de riesgo identificados son la historia de distimia, la presencia de comorbilidad médica y psiquiátrica, y la gravedad de los síntomas depresivos al inicio del cuadro (6). Mientras que elementos antes considerados importantes, como el patrón de respuesta y el tiempo de recuperación después de iniciar el tratamiento, no parecen tener relevancia (7).

Otro grupo de investigación señaló que los primeros quince meses después de la remisión constituyen un periodo de vulnerabilidad para recaídas y recurrencia, motivo por el cual recomiendan un cuidado y seguimiento especial durante este lapso (8). Los resultados de otro estudio sugieren que es recomendable continuar el tratamiento de los síntomas residuales después de la remisión y hacer un monitoreo de cerca en los periodos vulnerables (primeros 4 meses después de la remisión parcial y después de los 12 meses de la remisión completa) (9).

Frente al problema planteado, el objetivo de contestar estas preguntas es brindar información que permita establecer la duración adecuada del tratamiento, con el propósito de disminuir la probabilidad de recurrencias y recaídas.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

En la guía NICE 90 (10) describen que la evidencia es fuerte, al sugerir que la continuación del tratamiento de mantenimiento con antidepressivo frente a la discontinuación de este reduce la probabilidad de recaída de una forma clínicamente importante ($K = 32$; $N = 4.982$; $RR = 0,46$ [IC 95%: 0,4; 0,52]; $DR^{18} = -0,25$ [IC 95%: -0,29; -0,22]), independientemente del tipo de medicamento utilizado para el seguimiento, pues la evidencia es clara para ADT e ISRS. Los estudios tampoco evidenciaron un aumento en la probabilidad de recaídas, si se realizó cambio de antidepressivo en la fase de mantenimiento del tratamiento antidepressivo. Además de lo anterior, esta relación entre la continuación del tratamiento y la disminución de la probabilidad de recaída es independiente de la duración del tratamiento previo a la respuesta, pues la diferencia en los resultados entre los subanálisis por tiempo de tratamiento previo a la aleatorización y los resultados por tratamiento posterior a la aleatorización fue más bien pequeña. Estas relaciones se encuentran exploradas en las tablas 70 a 76.

Tabla 70. Resumen de los resultados de los estudios que comparan las recaídas en pacientes con adecuada respuesta, aleatorizados a tratamiento de mantenimiento o placebo con punto de corte a los seis meses

| Comparación | Tratamiento previo a la aleatorización | Número de estudios | Número de participantes/Eventos totales | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|--|--------------------|--|-----------------------------|---------|
| ISRS frente a placebo | Menos de 6 meses | 12 estudios | $N = 2769$ Tratamiento $n = 287/1.573$ Control $n = 505/1.196$ | $RR = 0,45$ (0,37; 0,54) | ND |
| TCAs frente a placebo | | 4 estudios | $N = 200$ Tratamiento $n = 34/101$ Control $n = 66/99$ | $RR = 0,50$ (0,30; 0,82) | ND |
| Venlafaxina o duloxetina frente a placebo | | 1 estudio | $N = 278$ Tratamiento $n = 62/136$ Control $n = 95/142$ | $RR = 0,68$ (0,55; 0,85) | ND |
| ISRS frente a placebo | 6 meses o más | 4 estudios | $N = 553$ Tratamiento $n = 64/276$ Control $n = 121/277$ | $RR = 0,51$ (0,33; 0,79) | ND |
| TCAs frente a placebo | | 4 estudios | $N = 190$ Tratamiento $n = 22/100$ Control $n = 59/90$ | $RR = 0,36$ (0,24; 0,53) | ND |
| Venlafaxina o duloxetina frente a placebo | | 2 estudios | $N = 341$ Tratamiento $n = 33/172$ Control $n = 72/169$ | $RR = 0,45$ (0,32; 0,64) | ND |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (10).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; ND: no hay datos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

¹⁸ DR: Diferencia de riesgos

Tabla 71. Resumen de los resultados de los estudios que comparan las recaídas en pacientes con adecuada respuesta, aleatorizados a tratamiento de mantenimiento o placebo con punto de corte a los 12 meses.

| Comparación | Tratamiento durante aleatorización | Número de estudios | Número de participantes/Eventos totales | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|------------------------------------|--------------------|--|----------------------------|---------|
| ISRS frente a placebo | Menos de 12 meses | 7 estudios | N = 1.234 Tratamiento n = 157/623 Control n = 301/611 | RR = 0,49 (0,38; 0,64) | ND |
| TCA frente a placebo | | 5 estudios | N = 291 Tratamiento n = 39/155 Control n = 89/136 | RR = 0,40 (0,30; 0,54) | ND |
| Venlafaxina o duloxetina frente a placebo | | 2 estudios | N = 341 Tratamiento n = 33/172 Control n = 72/169 | RR = 0,45 (0,32; 0,64) | ND |
| ISRS frente a placebo | 12 meses o más | 10 estudios | N = 2115 Tratamiento n = 196/1.238 Control n = 337/877 | RR = 0,43 (0,34; 0,54) | ND |
| TCAs frente a placebo | | 3 estudios | N = 99 Tratamiento n = 17/46 Control n = 36/53 | RR = 0,40 (0,12; 1,36) | ND |
| Venlafaxina o duloxetina frente a placebo | | 1 estudio | N = 278 Tratamiento n = 62/136 Control n = 95/142 | RR = 0,68 (0,55; 0,85) | ND |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (10).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; ND: no hay datos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tabla 72. Resumen de los resultados de los estudios que comparan las recaídas en pacientes con adecuada respuesta, aleatorizados a tratamiento de mantenimiento o placebo con el mismo tratamiento de la fase aguda (análisis 2 x 2)

| Comparación | Meses de tratamiento previo a la aleatorización | Número de estudios | Número de participantes/Eventos totales | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|---|--------------------|---|----------------------------|---------|
| Pacientes con recaída de depresión (por tratamiento prealeatorización) ^a | Menos de 6 meses | 18 estudios | N = 3.715 Tratamiento n = 407/2.049 Control n = 741/1.666 | RR = 0,45 (0,38; 0,53) | ND |
| ISRS | | 11 estudios | N = 2.495 Tratamiento n = 256/1.392 Control n = 483/1.103 | RR = 0,43 (0,35; 0,52) | ND |
| ADT | | 1 estudio | N = 43 Tratamiento n = 4/22 Control n = 11/21 | RR = 0,35 (0,13; 0,92) | ND |
| Venlafaxina o duloxetina | | 1 estudio | N = 278 Tratamiento n = 62/136 Control n = 95/142 | RR = 0,68 (0,55; 0,85) | ND |

| Comparación | Meses de tratamiento previo a la aleatorización | Número de estudios | Número de participantes/ Eventos totales | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|---|--------------------|--|----------------------------|---------|
| Pacientes con recaída de depresión (por tratamiento prealeatorización) ^a | 6 meses o más | 18 estudios | N = 945 Tratamiento n = 99/475 Control n = 209/470 | RR = 0,43 (0,31; 0,61) | ND |
| ISRS | | 3 estudios | N = 414 Tratamiento n = 44/203 Control n = 78/211 | RR = 0,55 (0,31; 0,97) | ND |
| ADT | | 4 estudios | N = 190 Tratamiento n = 22/100 Control n = 59/90 | RR = 0,36 (0,24; 0,53) | ND |
| Venlafaxina o duloxetina | | 2 estudios | N = 341 Tratamiento n = 33/172 Control n = 167/169 | RR = 0,45 (0,32; 0,64) | ND |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (10).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; ND: no hay datos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

^a Todos los medicamentos

Tabla 73. Resumen de los resultados de los estudios que comparan las recaídas en pacientes respondedores aleatorizados a tratamiento de mantenimiento o placebo con el mismo tratamiento con menos de 12 meses de tratamiento aleatorizado

| Comparación | Meses de tratamiento aleatorizado | Número de estudios | Número de participantes/ Eventos totales | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|-----------------------------------|--------------------|---|----------------------------|---------|
| Pacientes con recaída de depresión (por tratamiento prealeatorización) ^a | Menos de 12 meses | 15 estudios | N = 3.007 Tratamiento n = 310/1.687 Control n = 553/1.320 | RR = 0,45 (0,37; 0,54) | ND |
| ISRS | | 9 estudios | N = 2.088 Tratamiento n = 194/1.226 Control n = 325/862 | RR = 0,44 (0,35; 0,55) | ND |
| ADT | | 1 estudio | N = 16 Tratamiento n = 0/7 Control n = 3/9 | RR = 0,18 (0,01; 2,98) | ND |
| Venlafaxina o duloxetina | | 1 estudio | N = 278 Tratamiento n = 62/136 Control n = 95/142 | RR = 0,68 (0,55; 0,85) | ND |
| Pacientes con recaída de depresión (por tratamiento prealeatorización) ^a | 12 meses o más | 12 estudios | N = 1.653 Tratamiento n = 196/837 Control n = 397/816 | RR = 0,45 (0,35; 0,57) | ND |
| ISRS | | 6 estudios | N = 1.095 Tratamiento n = 137/550 Control n = 258/545 | RR = 0,50 (0,37; 0,68) | ND |

| Comparación | Meses de tratamiento aleatorizado | Número de estudios | Número de participantes/ Eventos totales | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------------|--|----------------------------|---------|
| ADT | | 4 estudios | N = 217 Tratamiento n = 26/115 Control n = 67/102 | RR = 0,36 (0,25; 0,52) | ND |
| Venlafaxina o duloxetina | | 2 estudios | N = 341 Tratamiento n = 33/172 Control n = 167/169 | RR = 0,45 (0,32; 0,64) | ND |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (10).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; ND: no hay datos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

^a Todos los medicamentos

Tabla 74. Resumen de los resultados de los estudios que comparan las recaídas en pacientes con adecuada respuesta, aleatorizados a tratamiento de mantenimiento o placebo después de tratamiento diferente durante la fase aguda (análisis 2 x 2)

| Comparación | Tiempo de tratamiento previo a la aleatorización | Número de estudios | Número de participantes/Eventos totales | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|--|--------------------|---|----------------------------|---------|
| Pacientes con recaída de depresión (por tratamiento prealeatorización) ^a | Menos de 6 meses | 4 estudios | N = 183 Tratamiento n = 34/91 Control n = 68/92 | RR = 0,50 (0,31; 0,80) | ND |
| ADT | | 3 estudios | N = 157 Tratamiento n = 30/79 Control n = 55/78 | RR = 0,54 (0,30; 0,94) | ND |
| Pacientes con recaída de depresión (por tratamiento prealeatorización) ^a | 6 meses o más | 1 estudio | N = 139 Tratamiento n = 20/73 Control n = 43/66 | RR = 0,42 (0,28; 0,64) | ND |
| ISRS | | 1 estudio | N = 139 Tratamiento n = 20/73 Control n = 43/66 | RR = 0,42 (0,28; 0,64) | ND |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (10).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; ND: no hay datos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

^a Todos los medicamentos

Tabla 75. Resumen de los resultados de los estudios que comparan las recaídas en pacientes con adecuada respuesta, aleatorizados a tratamiento de mantenimiento o placebo después de tratamiento diferente durante la fase aguda (análisis 2 x 2), en menos de 12 meses de tratamiento aleatorizado

| Comparación | Tiempo de tratamiento desde aleatorización | Número de estudios | Número de participantes/Eventos totales | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|--|--|--------------------|---|----------------------------|---------|
| Pacientes con recaída de depresión (por tiempo de estudio aleatorizado) ^a | Menos de 12 meses | 2 estudios | N = 83 Tratamiento n = 17/39 Control n = 33/44 | RR = 0,45 (0,11; 1,80) | ND |
| ADT | | 2 estudios | N = 83 Tratamiento n = 17/39 Control n = 33/44 | RR = 0,45 (0,11; 1,80) | ND |
| Pacientes con recaída de depresión (por tiempo de estudio aleatorizado) ^a | 12 meses o más | 3 estudios | N = 239 Tratamiento n = 37/125 Control n = 78/114 | RR = 0,44 (0,32; 0,59) | ND |
| ISRS | | 1 estudio | N = 139 Tratamiento n = 20/73 Control n = 43/66 | RR = 0,42 (0,28; 0,64) | ND |
| ADT | | 1 estudio | N = 74 Tratamiento n = 13/40 Control n = 22/34 | RR = 0,50 (0,30; 0,84) | ND |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (10).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; ND: no hay datos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

^aTodos los medicamentos

Tabla 76. Resumen de los resultados de los estudios que comparan las recaídas en pacientes con adecuada respuesta, aleatorizados a tratamiento de mantenimiento o placebo. Pacientes con recaída de depresión (por tiempo de remisión)

| Categoría | Número de estudios | Número de participantes/Eventos totales | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|--------------------|---|----------------------------|---------|
| Por tiempo de remisión | 24 estudios | N = 3.356 Tratamiento n = 339/1.831 Control n = 673/1.525 | RR = 0,43 (0,39; 0,48) | ND |
| Pacientes aleatorizados (< 2 meses después de alcanzar la remisión) | 11 estudios | N = 2.180 Tratamiento n = 255/1.272 Control n = 409/908 | RR = 0,49 (0,43; 0,56) | ND |
| Pacientes aleatorizados (2-5 meses después de alcanzar la remisión) | 13 estudios | N = 1.563 Tratamiento n = 162/795 Control n = 355/768 | RR = 0,43 (0,37; 0,50) | ND |
| Pacientes aleatorizados (≥ 6 meses después de alcanzar la remisión) | 6 estudios | N = 656 Tratamiento n = 68/333 Control n = 152/323 | RR = 0,43 (0,34; 0,55) | ND |

Fuente: traducido y adaptado de NICE 90 (10).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; ND: no hay datos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En el anexo 13 se presentan los resultados detallados de las combinaciones de las comparaciones descritas adaptados de NICE 90 (10).

5.2 Evidencia en la guía CANMAT

En la guía CANMAT describen que diferentes estudios han demostrado que la medicación de mantenimiento previene de forma efectiva la recurrencia de los síntomas, con una duración de estos efectos de seis meses a cinco años (11). Estos datos son claros para el tratamiento con venlafaxina, en los cuales un estudio, con dos periodos de seguimiento de 12 meses cada uno, con aleatorización cada 12 meses a placebo o a este medicamento, reportó que los pacientes que recibieron la medicación en todo este tiempo tuvieron una tasa de recurrencia significativamente menor (nivel 2) (12). Sin embargo, también otros estudios reportaron que aquellas personas con factores de riesgo requirieron tratamiento de mantenimiento durante un mayor tiempo; el tiempo mínimo fue de dos años y el máximo, toda la vida (nivel 3) (4,13,14).

También refieren que si se toma la decisión de suspender un antidepresivo, este debería disminuirse de forma progresiva para evitar los síntomas de discontinuación (nivel 3) (15). Respecto a la psicoterapia, un estudio reportó que la terapia cognitiva comportamental también tiene efectos a largo plazo en la prevención de recaídas y recurrencias (16).

La recomendación de continuar el tratamiento de mantenimiento por mínimo dos años se da cuando los pacientes presentan alguno de los siguientes factores de alto riesgo de recaída: ancianos, episodios recurrentes (tres o más), episodios crónicos, episodios psicóticos, episodios graves, dificultad para tratar los episodios previos, comorbilidad significativa (psiquiátrica o médica), síntomas residuales (falta de remisión) durante el episodio actual e historia de recurrencia durante la interrupción de los antidepresivos

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

Se encontraron cuatro estudios que evaluaron de forma indirecta la duración del tratamiento con antidepresivos durante la fase de continuación o de mantenimiento. No se encontraron estudios que evaluaran el tiempo en el cual se debe realizar cada cita de seguimiento, en cada una de estas fases, para realizar una adecuada monitorización y detección temprana de los síntomas en caso de recaídas.

Hansen y colaboradores (13) realizaron un metaanálisis en el cual se incluyeron 5.967 sujetos en fase de continuación o mantenimiento, y con el cual buscaban evaluar la eficacia y la efectividad de los antidepresivos de segunda generación en la prevención de recaídas y la recurrencias de depresión

mayor durante las fases previamente nombradas. Los desenlaces de recaídas y recurrencias fueron medidos con los puntajes de las escalas HAM-D y MADRS. Los autores encontraron que había una relación favorable de continuar el tratamiento después de la fase aguda durante la fase de continuación (ECA con menos de un año de seguimiento, RR = 0,54 [IC 95%: 0,46; 0,62] para prevención de recaídas) y durante la fase de mantenimiento (ECA con menos de un año de seguimiento, RR = 0,56 [IC 95%: 0,48; 0,66] para prevención de recaídas). Sin embargo, refieren que estos resultados pueden tener un sesgo de publicación, pues la mayoría de los estudios fueron patrocinados por la industria.

En otro metaanálisis realizado por Kaymaz y colaboradores (17) se estudió cómo la duración de la fase de continuación influenciaba en la disminución de las recaídas. Se tomaron 30 ECA con $N = 4.890$ participantes, 2.749 que continuaron el medicamento y 2.141 que fueron aleatorizados a placebo; los pacientes recibieron ISRS o ADT. Las recaídas se midieron a través de los puntajes en las escalas HAM-D y MADRS. De manera global, la continuación del tratamiento antidepresivo durante 12 meses reduce el riesgo de recaída en comparación con el placebo (OR = 0,30 [IC 95%: 0,25; 0,35], $p < 0,001$), este resultado se mantuvo con esta tendencia en cada uno de los puntos de seguimiento (6 meses, 9 meses y 12 meses). En el estudio se evidenció una interacción positiva entre el modo de discontinuación y el número de episodios previos, así, en los pacientes con varias recurrencias previas, la discontinuación brusca se asoció con menor efecto preventivo del AD: OR = 0,32 (IC 95%: 0,27; 0,38), $p < 0,001$. Sin embargo, no brinda datos más allá de este tiempo que duró el seguimiento.

Por su parte, Gardarsdottir y colaboradores (18) hizo un seguimiento a una cohorte tomada de la encuesta del estudio DNSGP-2. En este estudio hicieron una medición indirecta del tiempo de recaída o recurrencia a través de la medición de cuando era iniciado un nuevo esquema farmacológico. El objetivo de este estudio era medir la relación entre la discontinuación temprana de los antidepresivos y el uso continuo de estos, con las recaídas y las recurrencias. De los participantes, 69,8% fueron mujeres y tenían una edad promedio de 49,7 años. Los autores realizaron dos análisis para determinar esta relación; el primer método de análisis describía seguimiento posterior a un tiempo fijo de seis meses de duración del tratamiento del episodio, mientras que en el segundo método se realizaba un cálculo personalizado del tiempo de tratamiento para cada sujeto, y a partir de allí realizaban el seguimiento.

Los resultados fueron muy dispares, de acuerdo con los dos diferentes métodos de análisis: cuando se utilizó el método 1, los discontinuadores tempranos parecen tener 58% más riesgo de recurrencia/recaída que aquellos que permanecen en uso continuo; mientras que con el método 2 se obtuvo un HR 0,77 IC 95% 0,49-1,21, indicando que no hay diferencia en el riesgo de recaída/recurrencia entre los dos grupos.

Bockting y colaboradores (19) presentaron los resultados del seguimiento de una cohorte de 172 pacientes ensamblada en un ECA, con el propósito de determinar la tasa de discontinuación de antidepresivo de mantenimiento en la práctica clínica cotidiana en pacientes con depresión recurrente y el riesgo asociado de recurrencia. El tiempo a la recurrencia de los pacientes que tomaron AD de forma continua no difirió de los pacientes que tomaron AD de forma intermitente desde la remisión (estadístico d Wald (1, n = 92) = 0.038, p = 0.846), con HR para la recurrencia de 1,05 (IC 95%: 0,63; 1,77), la recurrencia en el grupo de consumo continuo fue 60,4% y 63,6% en el grupo intermitente. La dosificación adecuada (20 o más mg de fluoxetina en uso continuo) no se relacionó con el tiempo hasta recurrencia, con HR = 0,911 (IC 95%: 0,4; 1,0), p = 0,8. La no adherencia en los usuarios continuos no se relacionó con el tiempo hasta recurrencia (HR = 0,52; [IC 95%: 0,1; 1,3]).

Por último, un metaanálisis (20) exploró la eficacia de la integración secuencial de la psicoterapia y la farmacoterapia para reducir el riesgo de recaída y recurrencia en depresión. Se incluyeron 8 estudios con 875 participantes, de los cuales 442 recibieron tratamiento secuencial y 433 hicieron parte del grupo control con el tratamiento usual (el cual fue variado). La mayoría de los participantes fueron de sexo femenino y tenían en total un promedio de edad de 44,5 años. Los desenlaces de recaídas y recurrencias fueron medidos a través de puntos de corte en escalas, y para el desenlace de ayuda para esta pregunta acerca de continuar el medicamento antidepresivo no se encontró ninguna ventaja en continuar el AD durante la terapia frente a bajarla hasta discontinuarlo (coeficiente = 0,10, IC 95% = -0,111 a 0,321), de acuerdo con el análisis de metarregresión global. Por lo tanto, plantean que la discontinuación del antidepresivo es viable luego de la remisión si se ofrece psicoterapia durante las fases de continuación y mantenimiento.

En la tabla de calidad de la evidencia 9 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 9. Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 21

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|---|-------------------------|
| Antidepresivos de segunda generación frente a Placebo | Recaídas (estudios con menos de 1 año de seguimiento) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Recaídas (estudios con 1 año o más de seguimiento) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Continuación con antidepresivos posterior a manejo de fase aguda frente a cambio a placebo | Recurrencia 3 meses | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Recurrencia 6 meses | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Recurrencia 9 meses | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Recurrencia 12 meses | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Continuación de la medicación antidepresiva después del manejo de fase aguda comparada con discontinuación temprana | Recaída | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Uso intermitente de antidepresivos (suspensión posterior a remisión con reanudación si se presenta recaída) comparado con uso continuo de antidepresivos | Recaídas o recurrencia | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La mayoría de los estudios presentados acá correspondían a estudios de cohorte anidados en experimentos clínicos o metaanálisis de experimentos clínicos. Para cada uno de los estudios incluidos se tuvieron en cuenta aspectos metodológicos relacionados con la evaluación adecuada de la relación entre exposición/intervención y el desenlace, además del análisis realizado para cada uno de ellos. La duración del seguimiento en estos estudios iba desde los 6 hasta los 24 meses.

La actualización de la evidencia no presentó cambios importantes respecto a la evidencia presentada en las guías fuente, aunque hay que tener en cuenta que es posible que exista un sesgo de publicación en los resultados y tienen un alto riesgo de sesgo por su diseño, pues los metaanálisis hacen notar que la mayoría de los estudios de seguimiento son patrocinados por la industria farmacéutica.

La mayoría de los estudios disponibles realizaron medición de la aparición de recaídas a través de una forma estandarizada, y la continuación del antidepresivo, cualquiera que este fuere, estuvo relacionada con una menor probabilidad de presentar recaídas o recurrencias en el tiempo del seguimiento. Respecto al tiempo en el cual estos medicamentos deben ser suspendidos, se evidenció que no hubo diferencia entre aquellos que continuaron con el medicamento entre 6 y 12 meses y los que tuvieron un periodo más largo con la medicación. Solamente ante casos específicos la suspensión de la medicación en un periodo de 12 meses o menos después de la remisión del cuadro se asoció con mayor aparición de la sintomatología. La evidencia disponible para la continuación del tratamiento más allá de dos años es limitada; sin embargo, si se trata de un paciente con un alto riesgo de presentar recaída o recurrencia se considera prudente tomar una decisión conjunta entre el equipo tratante y el paciente, de acuerdo con sus preferencias y los potenciales efectos secundarios del uso de medicamentos.

Por otro lado, el único estudio en el cual sus autores concluían que podía no haber diferencias entre continuar el medicamento durante un tiempo prolongado medía los desenlaces de una manera indirecta, a través de la cual no era posible saber con seguridad si el paciente había presentado o no una recaída o recurrencia.

Sobre la forma como debe hacerse la suspensión del antidepresivo, se evidenció que hacerlo de una forma brusca puede relacionarse en algunos pacientes con la reaparición de los síntomas. De esta forma, se concluye que la continuación del tratamiento con antidepresivos una vez alcanzada la remisión se relaciona con una menor probabilidad de reaparición de los síntomas, y que al momento de suspenderlos, debe hacerse de forma gradual.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea seguido en las fases de continuación y mantenimiento, y tratado adecuadamente, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal médico entrenado con los conocimientos necesarios para elegir el tratamiento indicado para el paciente con trastorno depresivo, así como para evaluar su efectividad en la remisión de los síntomas depresivos, y tomar la decisión de cambio de medicamento en caso de una falla terapéutica.
- Garantizar el acceso y la oportunidad del paciente a citas de control con el médico tratante, con el fin de tener un monitoreo continuo de la evolución del trastorno depresivo, y con base en esta, tomar decisiones de continuación o cambio de la farmacoterapia.
- Disponibilidad de una red de referencia y contrarreferencia que le permita al paciente con trastorno depresivo acceder a un servicio de salud mental especializado y recibir atención oportuna.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

La evidencia disponible señala que las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de la depresión del adulto en las fases de continuación y mantenimiento poseen un efecto benéfico. A pesar de esto, no hay una evidencia clara acerca de las características de ciertos grupos de pacientes que requieren un tiempo de tratamiento prolongados, así como tampoco hay claridad sobre los efectos secundarios a largo plazo de algunos antidepresivos que pueden afectar otros aspectos de la salud de los pacientes.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas.

Existen múltiples factores que pueden determinar el seguimiento con un determinado tratamiento antidepressivo en lugar de otro; es muy importante abordar las preferencias de los pacientes, debido a que también existen intervenciones no farmacológicas que pueden disminuir el riesgo de recurrencia y de recaída de estos episodios. Muchos de los factores que afectan en este punto ya fueron abordados en la fase aguda; sin embargo, hay que tener en cuenta que se debe tener una buena relación con el paciente y explicar de forma clara los beneficios de continuar la terapia farmacológica, a pesar de encontrarse asintomáticos, y ofrecerle las diferentes estrategias.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Se requieren investigaciones rigurosas acerca de cuáles pacientes se beneficiarían de tratamientos prolongados, y que además evalúen los efectos adversos de los antidepressivos a largo plazo.

13. Indicadores de adherencia sugeridos

Número de personas que han recibido tratamiento antidepressivo, de acuerdo con las GAI_depresión, a quienes se les cambia el esquema a las ocho semanas de iniciado el tratamiento $\frac{*100}{\text{Número de personas que no han respondido al tratamiento antidepressivo a las ocho semanas de iniciado el tratamiento}}$.

Referencias

1. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, et al. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*. 2002;181:208-13.
2. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
3. NIMH/NIH Consensus Development Conference Statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences. *Am J Psychiatry*. 1985;142:469-76.
4. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:653-61.
5. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry*. 1998;5:293-306.
6. Simon GE. Long-term prognosis of depression in primary care. *Bull World Health Organ*. 2000;78:439-45.
7. McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin FM, et al. Predictors of relapse in a prospective study of fluoxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1542-8.
8. Van Londen L, Molenaar RP, Goekoop JG, et al. Three- to 5-year prospective follow-up of outcome in major depression. *Psychol Med*. 1998;28:731-5.
9. Pintor L, Gastó C, Navarro V, et al. Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up. *J Affect Disord*. 2003;73:237-44.
10. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists; 2010.
11. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*. 2009;117(Suppl 1):S1-64.
12. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, 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;68:1246-1256.
13. Hansen R, Gaynes B, Thieda P, et al. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv*. 2008;59:1121-30.
14. Reynolds III CF, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*. 2006;354:1130-1138.

15. Schatzberg AF, Blier P, Delgado PL, et al. Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:27-30.
16. Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord*. 2009;117:S15-S25.
17. Kaymaz N, van Os J, Loonen AJ, et al. Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1423-36.
18. Gardarsdottir H, Egberts TC, Stolker JJ, et al. Duration of antidepressant drug treatment and its influence on risk of relapse/recurrence: immortal and neglected time bias. *Am J Epidemiol*. 2009;170:280-5.
19. Bockting CL, ten Doesschate MC, Spijker J, et al; DELTA study group. Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. *Psychother Psychosom*. 2008;77:17-26.
20. Guidi J, Fava G, Fava M, et al. Efficacy of the sequential integration of psychotherapy and pharmacotherapy in major depressive disorder: a preliminary meta-analysis. *Psych Med*. 2011;41:321-31.

Bibliografia

- Dickinson R, Knapp P, House AO, et al. Long-term prescribing of antidepressants in the older population: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. 2010;60:144-55.
- Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26:457-94.
- Piek E, van der Meer K, Nolen WA. Guideline recommendations for long-term treatment of depression with antidepressants in primary care--a critical review. *Eur J Gen Pract*. 2010;16:106-12.

Capítulo 22. Estrategias no farmacológicas para prevención de recaídas/recurrencias

1. Preguntas

37. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión después de la remisión de los síntomas, ¿cuál es la estrategia psicoterapéutica o psicosocial en las fases de continuación/mantenimiento, además del tratamiento farmacológico más efectivo, para reducir la frecuencia de recaídas/recurrencias y mejorar la calidad de vida?

2. Recomendaciones

22.1 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión que no han recibido TCC durante la fase aguda se recomienda ofrecerla en la fase de continuación, para prevenir recaídas.

Recomendación fuerte a favor de la intervención con TCC.

22.2 En adultos con diagnóstico de depresión, la TCC se puede ofrecer de forma concomitante con medicamentos, o de forma secuencial después de retirar el antidepresivo, para prevenir recaídas.

Recomendación fuerte a favor de la intervención con TCC.

22.3 Para pacientes adultos con diagnóstico de depresión con síntomas residuales, con 3 o más episodios previos, o alto riesgo de recurrencia/recaída, la TCC basada en conciencia plena (mindfulness) se recomienda como una opción de tratamiento adicional a la farmacoterapia.

Recomendación débil a favor de la intervención

22.4 La terapia cognitivo-conductual basada en conciencia plena debe realizarse en grupos de 8-15 pacientes, y consiste en sesiones semanales de 2 horas por 8 semanas y 4 sesiones de seguimiento durante los 12 meses que siguen a la finalización del tratamiento.

Recomendación fuerte a favor de la frecuencia y duración de la intervención con TCBCP

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos generales, especialistas y psicólogos con entrenamiento en clínica en el tratamiento de las fases de continuación y mantenimiento del episodio depresivo y el trastorno depresivo recurrente.

4. Fundamentación

A pesar de que un primer episodio depresivo puede tener remisión espontánea, el pronóstico a largo plazo es pobre, y las tasas de recaída y recurrencia son altas (50%-90%) en los pacientes con antecedente de episodios depresivos anteriores. Se calcula que más de la mitad tiene un nuevo episodio después de sufrir el primero; un 70%, después de dos episodios, y hasta un 90%, después de tres (1). Con cada nuevo episodio, el curso de la enfermedad empeora y se cronifica (2). El riesgo de recidiva durante la fase de continuación del tratamiento es mayor en mujeres, pacientes con comorbilidad médica, eventos vitales estresantes, mayor número de episodios depresivos, mayor duración e intensidad de los síntomas, presencia de elementos psicóticos, depresión resistente y síntomas residuales (3).

Las estrategias para disminuir la probabilidad de recaídas incluyen intervenciones farmacológicas y no farmacológicas; algunos autores plantean que los pacientes que dejan el tratamiento antidepressivo tienen mayor riesgo de recurrencia que aquellos que los mantienen por periodos prolongados (4), y que la combinación de tratamiento psicológico y farmacológico mejora el resultado clínico; además, en tratamientos de larga duración (> 12 semanas) mejora la adherencia (5). Existe una amplia gama de opciones de tratamiento, por lo cual es necesario determinar cuál de ellas es la más efectiva en la prevención de recaídas.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

La guía NICE 90 (6) tomó en consideración siete estudios ($N = 957$) para responder a la pregunta de prevención de recaídas en pacientes que habían recibido *terapia cognitivo conductual* (TCC), tres de los cuales compararon esta psicoterapia con uso de antidepressivos. Al comparar la efectividad de la TCC individual con el manejo clínico con antidepressivos, dos estudios (7,8) reportaron una diferencia significativa a favor de la TCC individual en la prevención de recaídas (RR = 0,54 [IC 95%: 0,37; 0,79]).

La combinación de TCC más antidepressivos comparada con solo antidepressivos no demostró

diferencias en riesgo de discontinuación (RR = 0,96 [IC 95%: 0,61; 1,2]) ni de recaídas (RR = 0,80 [IC 95%: 0,22; 2,85]) (9).

Al comparar TCC grupal frente a tratamiento usual, Bocking y colaboradores (10) reportaron mayor riesgo de discontinuación en el grupo que recibió TCC grupal (RR = 2,47 [IC 95%: 1,01; 6,05]); sin embargo, considera que esta evidencia es insuficiente, dado que proviene de un solo estudio y los límites del intervalo de confianza son muy amplios (tabla 78).

Igualmente, la guía NICE 90 (6) evalúa la evidencia de efectividad de la TCC grupal basada en *conciencia plena* (“*mindfulness*”) para prevenir recaídas con cuatro estudios (11-14). Los resultados muestran un mayor riesgo de discontinuación con el tratamiento combinado (RR = 19,11 [IC 95%: 2,58; 141,35]), pero un menor riesgo de recaídas (RR = 0,74 [IC 95%: 0,57; 0,96]).

En las tablas 77 y 78 se presenta el resumen de la evidencia de los estudios con psicoterapia para prevención de recaídas para los desenlaces de cambios en los puntajes de depresión y abandono del tratamiento.

Tabla 77. Resumen de la evidencia de estudios de prevención de recaídas

| Comparación | Número de estudios | Número de eventos/ número de participantes por grupo (%) | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|--|--------------------|--|----------------------------|----------|
| TCC frente a placebo más manejo clínico con antidepresivos | 3 estudios | 61/187 (32,6%) frente a 75/175 (42,9%) | RR = 0,69 (0,42; 1,12) | Baja |
| TCC más antidepresivos frente a antidepresivos | 1 estudio | 4/66 (6,1%) frente a 5/66 (7,6%) | RR = 0,80 (0,22; 2,85) | Baja |
| TCBCP frente a antidepresivos | 1 estudio | 29/61 (47,5%) frente a 37/62 (59,6%) | RR = 0,80 (0,57; 1,11) | Baja |
| TCBCP frente a placebo más manejo clínico en pacientes con 3 o más episodios | 1 estudio | 10/28 (35,7%) frente a 21/27 (77,7%) | RR = 0,46 (0,27; 0,79) | Moderada |

Abreviaturas: TCC: terapia cognitivo conductual; TIP: terapia interpersonal; TCBCP: terapia cognitiva basada en conciencia plena,

Tabla 78. Resumen de evidencia sobre abandono del tratamiento en estudios de intervenciones

psicoterapéuticas para prevención de recaídas

| Comparación | Número de estudios | Número de eventos/ número de participantes por grupo (%) | Tamaño del efecto (IC95%) | Calidad |
|--|--------------------|--|---------------------------|----------|
| TCC frente a placebo más manejo clínico con antidepresivos | 1 estudio | 16/97 (16,5%) frente a 6/90 (6,7%) | RR = 2,47 (1,01; 6,05) | Moderada |
| TCC más antidepresivos frente a antidepresivos | 1 estudio | 23/66 (34,8%) frente a 24/66 (36,4%) | RR = 0,96 (0,61; 1,52) | Baja |
| TCBCP frente a antidepresivos | 1 estudio | 2/61 (3,27%) frente a 6/62 (9,67%) | RR = 0,34 (0,07; 1,61) | Baja |

Abreviaturas: TCC: terapia cognitivo conductual; TIP: terapia interpersonal; TCBCP: terapia cognitiva basada en conciencia plena,

5.2 Evidencia de la guía CANMAT

Por su parte, la guía CANMAT (15) también recomienda la TCC como tratamiento de primera línea en la fase de mantenimiento del tratamiento de la depresión para prevención de recaídas con nivel de evidencia 1. Analiza el metaanálisis de Vittengl y colaboradores (16) que evaluó la profilaxis con TCC en prevención de recaídas más allá de la suspensión del tratamiento exitoso en fase aguda. Los pacientes que recibieron inicialmente TCC tuvieron menores tasas de recaídas, pero aquellos que interrumpieron la TCC en la fase aguda presentaron recaídas en un 54% a dos años. Este metaanálisis revisó también el impacto de la TCC de mantenimiento a razón de una sesión mensual en aquellos que habían respondido completamente a TCC inicialmente, pero no encontró evidencia de beneficio adicional en prevención de recaídas, y el resultado fue comparable con los antidepresivos.

También, reportan evidencia de que la TCC provee protección continuada contra la recaída después de que la TCC de mantenimiento se suspende. La tasa de recaídas fue del 31% en los siguientes 12 meses en los pacientes que recibieron TCC en fase aguda, seguido por sesiones de mantenimiento, comparado con el 76% en los pacientes que descontinuaron los antidepresivos después de la remisión del episodio; sin embargo, las tasas fueron similares si los pacientes continuaban los antidepresivos después de remitir (17).

Paykel y colaboradores (8) reportó que los beneficios de la profilaxis con TCC continuaron por 4,5 años después de finalizada, aunque no está claro si estos efectos se deben a los cambios en el proceso causal de la enfermedad o a la incorporación de estrategias compensatorias que los pacientes usan para regular el ánimo.

La activación comportamental, la terapia interpersonal y la TCC basada en conciencia plena son

recomendadas como estrategias de segunda línea, mientras que no encuentran suficiente evidencia para recomendar la entrevista motivacional, la psicoterapia psicodinámica, la terapia de aceptación y compromiso, la terapia enfocada en emociones, la biblioterapia y la terapia asistida por computador.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

La actualización de la evidencia realizada para el desarrollo de esta guía incluyó ocho estudios recientes. Bockting y colaboradores (18) evaluaron los efectos a largo plazo de la terapia cognitiva grupal (TCG) en 172 pacientes con depresión recurrente que hubieran remitido, y fueron seguidos por 5,5 años. Ochenta y ocho pacientes fueron aleatorizados a terapia cognitiva más tratamiento usual, y 84 a solo tratamiento usual. El 79% de los pacientes experimentó al menos una recaída en los 5,5 años. La potenciación con TC tuvo un efecto protector significativo, que se intensificó con el número de episodios depresivos previos. Para pacientes con cuatro o más episodios anteriores, el acumulado de recaída/recurrencia se redujo del 95%, en los que recibieron tratamiento usual, al 75%, en los que recibieron TC adicional (tamaño del efecto mediano). En los que presentaron menos de cuatro episodios previos, la diferencia fue del 20% a favor de la TC, con un tamaño de efecto pequeño, lo cual indicó que la TC breve iniciada después de la remisión de un episodio depresivo en diversos tipos de tratamiento en pacientes con múltiples episodios previos tiene efectos preventivos a largo plazo (tabla 79).

Jarret y colaboradores (19) construyeron un modelo predictivo para ayudar al clínico a decidir cuántas sesiones de psicoterapia son necesarias para evitar recaídas depresivas en adultos respondedores a la TC en fase aguda. La TCC de continuación incrementó el tiempo hasta la recaída a los ocho meses, comparado con el grupo control.

En relación con la TCC basada en conciencia plena (TCBCP), Kuyken y colaboradores (12) evaluaron si era comparable al uso de antidepresivos para prevenir recaídas en sujetos con historia de tres o más episodios depresivos previos, tratados con dosis terapéuticas de AD en los últimos seis meses y que estuvieran en remisión total o parcial del episodio más reciente. Encontraron que las tasas de recaída/recurrencia en 15 meses de seguimiento en el grupo de TCBCP fue del 47%, comparada con el 60% en el grupo control (razón de riesgo = 0,63, [IC 95%: 0,39; 1,04]) (tabla 79). Plantean que la TCBCP fue más efectiva que los antidepresivos de mantenimiento en reducir síntomas depresivos residuales y comorbilidad psiquiátrica, y en mejorar la calidad de vida en los dominios físico y psicológico. No existió diferencia en el promedio de costo anual entre los grupos. Las tasas de uso de antidepresivos en el grupo de TCBCP se redujeron significativamente, y 46 pacientes (75%) los discontinuaron completamente.

En otro tipo de intervención, Shimazu y colaboradores (20) exploraron el papel de la psicoeducación

familiar y la influencia de la expresividad emocional de la familia en pacientes con depresión que habían respondido a antidepresivos, en la probabilidad de recaídas. La psicoeducación consistió en lecturas didácticas sobre la enfermedad, resolución de problemas en grupo con estrategias de afrontamiento. El tiempo hasta la recaída fue mayor en el grupo que recibió psicoeducación ($p = 0,002$). A los nueve meses de seguimiento, el 8% del grupo de intervención recayó, comparado con el 50% del grupo control (RR = 0,17 [IC 95%: 0,04; 0,66], ajustado por edad, género, años de enfermedad, puntajes del HAM-D y emocionalidad expresada familiar). El NNT fue de 2,4 (IC 95%: 1,6; 4,9). Las tasas de remisión a los nueve meses fueron 83% y 33%, respectivamente, lo cual mostró diferencias significativas entre los grupos (*Fisher's exact test*, $P = 0,001$).

Sobre psicoeducación se encontró un estudio de calidad regular (21), que evaluó el efecto a largo plazo de la psicoeducación en medio de un modelo de intervención (adicionar al “cuidado usual” para depresión de médicos generales tres intervenciones experimentales: prevención con psicoeducación sola, tratamiento psiquiátrico más prevención con psicoeducación, y TCC breve seguida por prevención con psicoeducación). Incluyeron 267 pacientes con diagnóstico de depresión y una edad promedio de 42 años; el 65% eran mujeres. El seguimiento fue durante tres años. Las intervenciones incluyeron:

- a. Cuidado usual (UC).
- b. Programa de psicoeducación (PEP): primero tres sesiones cara a cara (90 min cada uno), plan de prevención de depresión. Luego, contacto telefónico por 20 minutos durante tres años.
- c. PEP potenciado por psiquiatría: una sesión de una hora con psiquiatra, seguido por PEP.
- d. PEP potenciado por terapia cognitivo-conductual: previo a PEP, 10-12 sesiones individuales de 45 minutos.

Los resultados del estudio se presentan en la tabla 79. No encontraron diferencias entre la intervención experimental y los controles en el riesgo de recurrencia desde la remisión, ni en el chance de recaída o recurrencia.

psicosociales para prevención de recaídas incluidos en la actualización de la evidencia

| Referencia | Comparación | Número de sujeto (por brazo) | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|----------------------|--|------------------------------|---|---|
| Bockting 2009 (18) | TCG breve más tratamiento usual frente a tratamiento usual | 88 frente a 84 | Tasa acumulativa de recaída/recurrencia en sujetos con ≥ 4 episodios previos | 75% (61%; 86%) frente a 95% (83%; 100%) |
| | | | Tasa acumulativa de recaída/recurrencia en sujetos con ≤ 4 episodios previos | 82% (67%; 93%) frente a 79% (64%; 90%) |
| | | | Riesgo recaída/recurrencia | HR = 0,56 (0,38; 0,82) |
| | | | Recaídas/recurrencias primeros 24 meses pos-TC-A | Wald χ^2 (3) = 15,39; $p < ,01$ |
| Kuyken 2008 (12) + | TCBCP más AD frente a AD de mantenimiento | 62 frente a 61 | Riesgo de recaída/recurrencia en 15 meses de seguimiento | RR = 0,63 (0,39; 1,04) |
| Shimazu 2011 (20) ++ | Psicoeducación familiar más tratamiento usual frente a grupo control | 24 frente a 30 | Riesgo de recaída a los 9 meses de la intervención | RR ajustado = 0,17 (0,04; 0,66) |
| | | | NNT para prevenir una recaída | 2,4 (1,6; 4,9) |
| Conradi 2007 (21) | CU frente a PEP | 72 frente a 112 | Riesgo de recurrencia desde la remisión | HR = 1,45 (0,93-2,24) |
| | | | Chance de recaídas o recurrencia | OR = 1,26 (0,64; 2,48) |
| | CU frente a PEP más psiquiatra | 72 frente a 39 | Riesgo de recurrencia desde la remisión | HR = 1,09 (0,60; 1,96) |
| | | | Chance de recaídas o recurrencia | OR = 0,77 (0,32; 1,82) |
| | CU frente a TCC más PEP | 72 frente a 44 | Riesgo de recurrencia desde la remisión | HR = 1,13 (0,64; 2,01) |
| | | | Chance de recaídas o recurrencia | OR = 0,71 (0,30; 1,63) |
| | PEP frente a PEP más psiquiatría | 112 frente a 39 | Riesgo de recurrencia desde la remisión | HR = 0,77 (0,45; 1,32) |
| | | | Chance de recaídas o recurrencia | OR = 0,61 (0,27; 1,37) |
| | PEP frente a PEP más TCC | 112 frente a 44 | Riesgo de recurrencia desde la remisión | HR = 0,79 (0,47; 1,33) |
| | | | Chance de recaídas o recurrencia | OR = 0,56 (0,26; 1,23) |

Abreviaturas: TCG: terapia cognitivo grupal; TCC-C: terapia cognitiva continuada; AD: antidepresivos; TCBCP: terapia cognitiva basada en conciencia plena *mindfulness*; PEP: programa de psicoeducación; CU: cuidado usual; TCC: terapia cognitivo conductual; RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*.

Guidi y colaboradores (22), en un metaanálisis de 7 ECA, examinaron la eficacia de la integración secuencial de la psicoterapia y la farmacoterapia para reducir el riesgo de recaída. Cuatrocientos cuarenta y dos pacientes recibieron tratamiento secuencial, y 443, tratamiento usual. El RR agrupado para recaída/recurrencia fue de 0,797 (IC 95%: 0,659; 0,964), lo que sugirió una ventaja relativa de

agregar psicoterapia a la farmacoterapia de forma secuencial frente a las condiciones control para prevenir el desenlace. El análisis de subgrupos tiende a favorecer la psicoterapia durante la fase de continuación de los antidepresivos, comparado con el uso de solo antidepresivos (tratamiento usual): RR = 0,842 (IC 95 %: 0,674; 1,051). Pacientes aleatorizados a psicoterapia mientras se descontinuaba el antidepresivo experimentaron menos recaída/recurrencia, comparado con los controles: RR = 0,65 (IC 95 %: 0,463; 0,912). No encontró ninguna ventaja en continuar el AD durante la terapia frente a bajarlo hasta descontinuar (coeficiente = 0,10 [IC 95%: -0,11; 0,32]). La terapia cognoscitivo comportamental estándar fue tan efectiva como las modificaciones realizadas a esta con conciencia plena y TCC para síntomas residuales, sola o suplementada con terapia de bienestar administrada secuencialmente (coeficiente = -0,137 [IC 95%: -0,327; 0,053]). Ni la duración del tratamiento ni la duración del seguimiento modificaron las tasa de recaída/recurrencia: coeficiente = -0,027 (IC 95 %: -0,423; 0,369); coeficiente = -0,002 (IC 95%: -0,666; 0,662), respectivamente.

Piet y colaboradores (23), en su metaanálisis de 6 ECA ($N = 593$), evaluaron el efecto de la TCBCP en la prevención de recaída/recurrencias en pacientes con depresión recurrente en remisión, comparada con tratamiento usual, placebo o antidepresivos en dosis de mantenimiento. El tamaño del efecto corresponde a una reducción del RR de recaídas del 34%: RRR¹⁹ = 0,66 (IC 95% 0,53, 0,82). Aunque el estudio permite discutir otras terapias alternativas, no logra demostrar que la TCBM es superior a los AD de mantenimiento. Por otra parte, la forma de acción de la intervención aún no está clara, y el análisis agrupó un número muy pequeño de estudios.

En la tabla de calidad de la evidencia 10 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 10. Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 22

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|---|-------------------------|
| Psicoterapia más farmacoterapia frente a farmacoterapia en pacientes con remisión o respuesta inicial | Recaída/Recurrencia | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Integración secuencial de psicoterapia (Terapia cognitiva basada en conciencia plena, Terapia cognitiva basada en síntomas residuales) frente al tratamiento usual | Recaídas durante la continuación de antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Recaídas después de la discontinuación de antidepresivo | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia cognitiva basada en conciencia plena frente a tratamiento usual | Recaída | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| Terapia cognitiva basada en conciencia plena | Recaída | |

¹⁹ RRR: Razón de riesgo relativo

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|---|-------------------------|
| frente a placebo | | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia cognitiva basada en conciencia plena frente a placebo o tratamiento usual | Recaída | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| Terapia cognitiva basada en conciencia plena frente a antidepresivos de mantenimiento | Recaída | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia cognitiva basada en conciencia plena frente a antidepresivos de mantenimiento (pacientes con más de 3 episodios previos) | Recaída | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| Terapia cognitiva basada en conciencia plena y antidepresivos frente a antidepresivos de mantenimiento | Recaída | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Terapia Cognitiva y tratamiento usual frente al tratamiento usual | Recaída/recurrencia | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia Cognitiva y tratamiento usual frente al tratamiento usual (pacientes de mayor riesgo) | Recaída/recurrencia | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Terapia Cognitiva y tratamiento usual frente al tratamiento usual (pacientes de menor riesgo) | Recaída/recurrencia | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia cognitivo conductual frente al tratamiento usual seguimiento a 2 años | Recaída o recurrencia (en el grupo que tomó medicación antidepresiva de manera intermitente) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Recaída o recurrencia (en el grupo que tomó medicación antidepresiva de manera continua) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Recaída o recurrencia (sin importar la toma de medicación antidepresiva: continua o intermitente) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Las dos guías fuente, NICE y CANMAT, presentan evidencia que sugiere la efectividad de la terapia cognitivo conductual como primera línea en la fase de mantenimiento para la prevención de recaídas, tanto sola como en combinación con antidepresivos, aun cuando el riesgo de discontinuación es mayor en el grupo de combinación. La activación comportamental, la terapia interpersonal y la TCC basada en conciencia plena son recomendadas como estrategias de segunda línea, ya que cuentan con menor evidencia. Por otro lado, Kuyken y colaboradores (12) reportaron que en pacientes con tres o más episodios depresivos, la terapia cognitivo conductual basada en conciencia plena era efectiva en reducir los síntomas residuales y prevenir recaídas.

Es preciso considerar que la calidad de la evidencia de los estudios de la actualización es pobre, dado que el número de estudios que componen los metaanálisis es pequeño, con tamaños de muestra modestos, algunos hallazgos requieren replicación, el tiempo de medición del desenlace fue muy corto en algunos estudios, impidiendo conocer si los resultados favorables se mantienen en el tiempo, y en el metaanálisis de Guidi (22) respecto al manejo secuencial de psicoterapia después de la remisión con

farmacoterapia, las intervenciones de control denominadas “tratamiento usual” no son homogéneas entre estudios. En algunos se usaron antidepresivos, en otros no, y la duración de los seguimientos fue muy variable. Sin embargo, haciendo estas salvedades, los resultados aportan información por considerar en las recomendaciones acerca de estrategias de prevención de recaídas en la guía.

Teniendo en cuenta la recomendación 13, en la que se indica inicio de psicoterapia en los pacientes con depresión moderada y grave, y en aquellos con depresión leve con síntomas persistentes, se asume que estos pacientes ya han recibido psicoterapia en fase aguda. Considerando la evidencia y el consenso de expertos, el grupo desarrollador de la guía plantea que a los pacientes que no hayan recibido terapia cognitivo conductual en fase aguda, se les ofrezca para prevención de recaídas, de forma concomitante con medicamentos o secuencial posterior al retiro de estos. Además, se considera que en pacientes con tres episodios o más, o alto riesgo de recurrencia/recaída, la terapia cognitivo conductual basada en conciencia plena (*mindfulness*) ofrece una opción terapéutica adicional en la prevención de recaídas.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente adulto con episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente reciba una intervención psicológica adecuada se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Profesionales debidamente entrenados en los diferentes tipos de intervenciones psicológicas o psicosociales.
- Las intervenciones deben basarse en los manuales de tratamiento correspondientes que contengan una guía estructurada acerca de los contenidos de la intervención, su duración y el número de sesiones.
- En caso de no estar disponibles, los manuales o protocolos de intervención deben ser desarrollados por los miembros de los cuerpos docentes expertos en el área.
- Los profesionales deben adquirir dichas competencias desde su entrenamiento académico.
- Para todas las intervenciones, los terapeutas deben recibir supervisión de alta calidad de modo regular.
- Debe monitorear la adherencia del paciente al tratamiento en cada sesión y contar con personal de apoyo para realizar seguimiento telefónico en caso de inasistencia.
- Se requiere la oportunidad de citas para la continuidad del tratamiento y el seguimiento oportuno.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

La evidencia disponible señala que las intervenciones psicológicas y psicosociales en el tratamiento de la depresión del adulto poseen un efecto benéfico y presentan un riesgo de discontinuación menor que los antidepresivos. Sin embargo, los beneficios de algunas intervenciones psicoterapéuticas son limitados o inciertos, dado que aún existen pocos estudios bien diseñados, o son de calidad inadecuada.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. En la discusión manifiestan que dados los múltiples factores que afectan la escogencia de los pacientes de un antidepresivo, es muy importante considerar los valores y preferencias de los pacientes. Típicamente, los pacientes buscan sentirse escuchados y acompañados. Tienden a preferir las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales, y valoran otros resultados diferentes a la mejoría sintomática específica de la enfermedad, como su retorno al funcionamiento habitual, una percepción de salud positiva y la interacción con otras personas que sufran la enfermedad. Sin embargo, el médico tratante deberá informar acerca de las diferentes opciones y sus respectivas fortalezas y limitaciones, basándose en la evidencia disponible.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Se requieren estudios clínicos de mejor calidad para evaluar la efectividad de las diferentes opciones psicoterapéuticas y otras intervenciones psicosociales en prevención de recaídas en pacientes con depresión recurrente.

Referencias

1. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1000-6.
2. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, et al. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:339-44.

3. Malhi GS, Adams D, Porter R, et al. Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2009;439:8-26.
4. Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1247-53.
5. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, et al. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:714-9.
6. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
7. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, et al. Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am J Psychiatry.* 1998;155:1443-5.
8. Paykel ES, Scott J, Cornwall PL, et al. Duration of relapse prevention after cognitive therapy in residual depression: follow-up of controlled trial. *Psychol Med.* 2005;35:59-68.
9. Perlis RH, Nierenberg AA, Alpert JE, et al. Effects of adding cognitive therapy to fluoxetine dose increase on risk of relapse and residual depressive symptoms in continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:474-80.
10. Bockting CL, Spinhoven P, Wouters LF, et al. Long-term effects of preventive cognitive therapy in recurrent depression: a 5.5-year follow-up study. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1621-8.
11. Crane C, Barnhofer T, Duggan DS, et al. Mindfulness-based cognitive therapy and self-discrepancy in recovered depressed patients with a history of depression and suicidality. *Cogn Ther Res.* 2008;32:775-787.
12. Kuyken W, Byford S, Taylor RS, et al. Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. *J Consult Clin Psychol.* 2008;76:966-78.
13. Ma SH, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention effects. *J Consult Clin Psychol.* 2004;72:31-40
14. Teasdale JD, Williams JMG, Soulsby JM, et al. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68:615-23.
15. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord.* 2009;117(Suppl 1):S1-64.
16. Vittengl JR, Clark LA, Dunn TW, et al. Reducing relapse and recurrence in unipolar depression: a comparative meta-analysis of cognitive-behavioral therapy's effects. *J Consult Clin Psychol.* 2007;75:475-88.
17. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy frente a medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;52:417-22.

18. Bockting CL, Spinhoven P, Wouters LF, et al; DELTA Study Group. Long-term effects of preventive cognitive therapy in recurrent depression: a 5.5-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:1621-8.
19. Jarrett RB, Vittengl JR, Clark LA. How much cognitive therapy, for which patients, will prevent depressive relapse? *J Affect Disord*. 2008;111:185-92.
20. Shimazu K, Shimodera S, Mino Y, et al. Family psychoeducation for major depression: randomised control trial. *Br J Psych*. 2011;198:385-90.
21. Conradi HJ, de Jonge P, Kluiters H, et al. Enhanced treatment for depression in primary care: long-term outcomes of a psycho-educational prevention program alone and enriched with psychiatric consultation or cognitive behavioral therapy. *Psychol Med*. 2007;37:849-62.
22. Guidi J, Fava G, Fava M, et al. Efficacy of the sequential integration of psychotherapy and pharmacotherapy in major depressive disorder: a preliminary meta-analysis. *Psych Med*. 2011;41:321-31.
23. Piet J, Hougaard E. The effect of mindfulness-based cognitive therapy for prevention of relapse in recurrent major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2011;31:1032-40.

Aspecto 5

Tratamiento de la depresión resistente y la depresión con psicosis: tratamientos farmacológicos, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneana, estimulación del nervio vago, terapia ocupacional y hospital día.

Capítulo 23. Tratamiento de la depresión refractaria o resistente²⁰

1. Preguntas

38.A En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria, ¿cuál es la efectividad, en términos de remisión de síntomas, de mejor calidad de vida, de recuperación funcional, y de disminución de las conductas suicidas, de: la terapia electroconvulsiva; la estimulación magnética transcraneana; la estimulación del nervio vago, y de otras estrategias farmacológicas como: cambio de antidepresivo, agregar otro antidepresivo, agregar hormona tiroidea, agregar litio, agregar otro modulador del afecto, agregar antipsicótico o clonidina, junto con el tratamiento estándar con antidepresivos o psicoterapia, comparados con el tratamiento estándar solo?

38.B En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria, ¿cuál es la seguridad, en términos de efectos adversos y de abandono del tratamiento, de: la terapia electroconvulsiva; la estimulación magnética transcraneana; la estimulación del nervio vago, y de otras estrategias farmacológicas como: cambio de antidepresivo, agregar otro antidepresivo, agregar hormona tiroidea, agregar litio, agregar otro modulador del afecto, agregar antipsicótico o clonidina, junto al tratamiento estándar con antidepresivos o psicoterapia, comparados con el tratamiento estándar solo?

2. Recomendaciones

²⁰ En el texto se emplearon los términos “*refractaria*” o “*resistente*” de forma indistinta.

23.1 Los pacientes adultos con depresión refractaria deben ser atendidos por un especialista en psiquiatría (ver recomendación 5).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

23.2 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria considere:

- Cambiar por un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.
- Si ya recibía un medicamento de esta familia (ISRS) cambie el medicamento por otro antidepresivo de nueva generación que sea de los mejor tolerados.
- Si el paciente no presenta respuesta a los cambios sugeridos anteriormente, considere el cambio a un antidepresivo de una clase farmacológica diferente, que puede no ser tan bien tolerado; por ejemplo, un ATC, la venlafaxina o un IMAO.

Recomendación débil a favor de la intervención

23.2.1 Todo cambio debe guiarse por los efectos secundarios y las posibles interacciones durante el período de cambio. Tenga especial cuidado cuando se cambia:

- De fluoxetina a otro antidepresivo, ya que la fluoxetina tiene una vida media larga (aproximadamente, 1 semana).
- De fluoxetina o paroxetina a un antidepresivo tricíclico, pues ambos inhibidores de la recaptación de serotonina inhiben el metabolismo de los tricíclicos, y, por lo tanto, se debe prescribir una dosis inicial más baja del antidepresivo tricíclico; sobre todo, si va cambiar de fluoxetina, por su larga vida media.
- A un nuevo antidepresivo serotoninérgico o IMAO, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico
- De un IMAO irreversible: es necesario un período de lavado de 2 semanas, y los otros antidepresivos no deben ser prescritos durante el mismo periodo.

Recomendación fuerte a favor de guiarse por efectos adversos e interacciones para el cambio de antidepresivos.

23.3 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria la combinación o potenciación del antidepresivo puede realizarse con:

- Un antipsicótico como risperidona, aripiprazol, olanzapina o quetiapina.
- Litio
- Algún otro antidepresivo.

Recomendación débil a favor de la intervención.

23.3.1 Considere el uso de hormona tiroidea como estrategia de potenciación en pacientes adultos con diagnóstico de depresión refractaria si hay hipotiroidismo subclínico

Recomendación débil a favor de la intervención.

23.4 No se recomienda usar de forma rutinaria en pacientes con diagnóstico de depresión refractaria las siguientes estrategias farmacológicas:

- Potenciación de un antidepresivo con una benzodiacepina.
- Potenciación de un antidepresivo con bupirona, carbamazepina, lamotrigina o valproato.
- Potenciación de un antidepresivo con clonidina.

Recomendación débil en contra de la intervención.

23.5 Considere la posibilidad de terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación para el tratamiento agudo de la depresión grave cuando está en peligro la vida y se requiere una respuesta rápida, o cuando otros tratamientos han fracasado.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

23.5.1 Se puede considerar la terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación para los adultos con depresión moderada si la depresión no ha respondido a los múltiples tratamientos farmacológicos ni al tratamiento psicoterapéutico.

Recomendación débil a favor de la intervención.

23.6 No se recomienda el uso de rutina de la estimulación magnética transcraneana y estimulación del nervio vago en pacientes adultos con depresión refractaria.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Puntos de buena práctica clínica

- ✓ Considere la combinación de medicamentos para potenciación del antidepresivo si:
 - El paciente está informado y dispuesto a tolerar la suma de efectos adversos.
 - Se han documentado las razones que fundamentan la combinación.

- ✓ Cuando se utilizan combinaciones de medicamentos (que sólo debe ser iniciado normalmente por un psiquiatra):
 - Debe seleccionar los medicamentos que se sabe son seguros cuando se usan juntos.
 - Debe tener en cuenta el aumento de efectos secundarios que esto normalmente causa.
 - Documentar las razones de la combinación elegida.
 - Vigilar la aparición de efectos adversos.
 - Realice los exámenes clínicos y de laboratorio indicados para el seguimiento del tratamiento de acuerdo con el medicamento prescrito.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos psiquiatras en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente resistente al tratamiento.

4. Fundamentación

El objetivo del tratamiento en depresión es la remisión completa de los síntomas con una completa restauración funcional. Estudios controlados aleatorizados que comparan placebo con antidepresivos han encontrado que cerca del 50% de los cuadros depresivos responden a los medicamentos, y entre 35% y 40% logran la remisión después de ocho semanas. La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de una remisión sostenida en términos de gravedad de los síntomas depresivos o de alteración de la funcionalidad, con un tratamiento adecuado tanto en duración como en dosis (1). Aunque no existe una definición consensuada de depresión refractaria, comúnmente se considera que corresponde a una falla en el tratamiento o falta de mejoría (reducción de los puntajes de las escalas de depresión) después de un tratamiento adecuado con dos o más antidepresivos (2). Cuando un paciente

no mejora después de haber optimizado la dosis del antidepresivo, de debe evaluar nuevamente el diagnóstico (considerando opciones como trastorno bipolar, trastornos de personalidad o comorbilidad con trastorno por uso de sustancias psicoactivas) y el tratamiento, para verificar la adherencia y descartar efectos secundarios (3).

Las opciones de tratamiento para depresión refractaria incluyen la adición de una psicoterapia basada en la evidencia (4); estrategias farmacológicas, como cambio de antidepresivo (monoterapia), adición de otro antidepresivo (combinación) y terapia de aumento, término utilizado para describir la adición de un medicamento que no se considera un antidepresivo, como el litio y la hormona tiroidea; y tratamientos de neuroestimulación, como la terapia electroconvulsiva o la estimulación magnética transcraneal (5), que consiste en la inducción de una corriente eléctrica por un campo magnético alterno pulsante. La característica principal es el uso de la electricidad para generar un cambio rápido del campo electromagnético, que atraviesa fácilmente el cuero cabelludo e induce una despolarización del tejido de conducción neural (6).

Teniendo en cuenta que la depresión refractaria es una condición que afecta hasta un 30% de los pacientes con cuadros depresivos crónicos, se asocia con altas tasas de suicidio, de recaídas y de consultas a los servicios de salud (7), es fundamental brindarle al profesional información actualizada que le permita instaurar tratamientos efectivos y seguros para manejar esta condición.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

5.1.1 Aumento de la dosis antidepresiva

Se consideró que hay poca evidencia que apoye el uso de esta estrategia farmacológica; sin embargo, dado que hay diferencias genéticas en el metabolismo de los medicamentos antidepresivos, de forma que algunos pacientes podrían tener metabolismo rápido a estos compuestos, necesitarían un dosis mayor para obtener una respuesta adecuada, por lo que juzgan prudente considerar aumentar la dosis de medicamentos en los pacientes que han tenido respuesta parcial y en quienes los efectos secundarios no son problemáticos. En la tabla 80 se presenta el resumen de los resultados de un estudio con sertralina y otro con duloxetina incluidos en la guía NICE 90 (8).

Tabla 80. Resumen de la evidencia de la alternativa aumento de la dosis para el manejo de pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento

| Comparación | Número de estudios | No de participantes Número de eventos/Total | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|--|--------------------|---|---|----------------------------|----------|
| Sertralina 100 mg frente a sertralina 200 mg | 1 | N = 197 Tratamiento n = 30/99 Control n = 45/98 | No hay respuesta | RR = 0,66 (0,46; 0,95) | Moderada |
| | 1 | N = 197 Tratamiento n = 62/99 Control n = 70/98 | No hay remisión | RR = 0,88 (0,72; 1,07) | Moderada |
| | 1 | N = 197 Tratamiento n = 10/99 Control n = 15/98 | Abandono del tratamiento | RR = 0,66 (0,31; 1,40) | Baja |
| | 1 | N = 198 Tratamiento n = 6/99 Control n = 5/99 | Abandono del tratamiento por efectos adversos | RR = 1,20 (0,38; 3,80) | Baja |
| | 1 | N = 197 Tratamiento n = 45/99 Control n = 54/98 | Número de pacientes reportando efectos adversos | RR = 0,82 (0,62; 1,09) | Baja |
| Duloxetina 60 mg frente a duloxetina 120 mg | 1 | N = 255 Tratamiento n = 73/131 Control n = 76/124 | No hay respuesta | RR 0,91 (0,74; 1,12) | Baja |
| | 1 | N = 255 Tratamiento n = 92/131 Control n = 88/124 | No hay remisión | RR 0,99 (0,84; 1,16) | Moderada |
| | 1 | N = 255 Tratamiento n = 26/131 Control n = 34/124 | Abandono del tratamiento | RR 0,72 (0,46; 1,13) | Moderada |
| | 1 | N = 255 Tratamiento n = 6/131 Control n = 7/124 | Abandono del tratamiento por efectos adversos | RR 0,81 (0,28; 2,35) | Baja |

Fuente: adaptada de NICE 90 (8).

Abreviaturas: RR = riesgo relativo; tratamiento n: número de pacientes en tratamiento; control n: número de pacientes en grupo control.

5.1.2 Cambio a otro antidepresivo

Dada la escasez de evidencia respecto al cambio de antidepresivos en la guía fuente se incluyeron estudios sobre eficacia en los que se comparaban antidepresivos; sin embargo, se requiere precaución para extrapolar este tipo de estudios a aquellos pacientes que no han respondido de forma secuencial a varios manejos farmacológicos. Los estudios analizados sugieren que es posible que haya una pequeña ventaja sobre el cambio antidepresivo a venlafaxina o escitalopram; sin embargo, la evidencia no es lo suficientemente fuerte para realizar una recomendación al respecto. En la tabla 81 se presentan los resultados de dos estudios abiertos en pacientes que no respondieron a un tratamiento con antidepresivos y fueron aleatorizados a recibir venlafaxina u otro antidepresivo (9,10), y en la tabla 82 se presenta el resumen de los resultados de los ECA cegados incluidos en la guía NICE 90 (8).

Tabla 81. Resumen de la evidencia de ECA abiertos sobre cambio de antidepresivo en pacientes que no responden al tratamiento previo

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes Número de eventos/Total | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|---|--------------------|---|---|----------------------------|
| Venlafaxina frente a otros antidepresivos | 2 | N = 3.990 Tratamiento n = 1.051/2.080 Control n = 1.113/1.910 | No hay remisión | RR = 0,87 (0,82; 0,92) |
| | 2 | N = 3.990 Tratamiento n = 598/2.080 Control n = 642/1.910 | Abandono del tratamiento | RR = 0,86 (0,78; 0,94) |
| | 2 | N = 3.990 Tratamiento n = 273/2.080 Control n = 172/1.910 | Abandono del estudio por efectos adversos | RR = 1,31 (0,81; 2,13) |
| | 2 | N = 3.990 Tratamiento n = 481/2.080 Control n = 459/1.910 | Efectos adversos | RR = 0,97 (0,89; 1,07) |

Fuente: adaptada de NICE 90 (8).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; tratamiento n: número de pacientes en tratamiento; control n: número de pacientes en grupo control.

Tabla 82. Resumen de la evidencia de ECA ciegos sobre cambio de antidepresivo en pacientes que no responden al tratamiento previo

| Comparación | No de estudios | Número de participantes Número de eventos/Total | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|--|----------------|---|--|----------------------------|----------|
| Cambio a venlafaxina frente a fluoxetina | 1 | N = 119 Tratamiento n = 46/59 Control n = 50/60 | No hay respuesta | RR = 0,94 (0,78, 1,12) | Moderada |
| | | N = 119 Tratamiento n = 30/59 Control n = 41/60 | No hay remisión | RR = 0,74 (0,55, 1,01) | Moderada |
| | | N = 119 Tratamiento n = 15/59 Control n = 12/60 | Abandono de tratamiento | RR = 1,27 (0,65, 2,48) | Baja |
| | | N = 119 Tratamiento n = 1/59 Control n = 3/60 | Abandono de tratamiento por efectos adversos | RR = 0,34 (0,04, 3,17) | Baja |
| Cambio a venlafaxina frente a otro (citalopram o paroxetina) | 2 | N = 519 Tratamiento n = 157/255 Control n = 173/264 | No hay respuesta | RR = 0,91 (0,73, 1,14) | Baja |
| | | N = 519 Tratamiento n = 133/255 Control n = 144/264 | No hay remisión | RR = 0,91 (0,67, 1,24) | Baja |
| | | N = 529 Tratamiento n = 58/261 Control n = 50/268 | Abandono de tratamiento | RR = 1,19 (0,85, 1,67) | Baja |
| | | N = 529 Tratamiento n = 16/261 Control n = 14/268 | Abandono de tratamiento por efectos adversos | RR = 1,17 (0,58, 2,36) | Baja |
| | | N = 526 Tratamiento n = 157/260 Control n = 169/266 | Número de efectos adversos | RR = 0,95 (0,83, 1,09) | Alta |
| Sertralina a imipramina | 1 estudio | N = 168 Tratamiento n = 65/117 | No hay respuesta | RR = 1,35 (0,94, 1,95) | Baja |

| Comparación | No de estudios | Número de participantes Número de eventos/Total | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|----------------------------------|----------------|---|--------------------------|----------------------------|----------|
| frente a imipramina a sertralina | | Control $n = 21/51$ | | | |
| | 1 estudio | $N = 168$ Tratamiento $n = 29/117$ Control $n = 5/51$ | Abandono del tratamiento | RR = 2,53 (1,04, 6,16) | Moderada |

Fuente: adaptada de NICE 90 (8).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; tratamiento n : número de pacientes en tratamiento; control n : número de pacientes en grupo control.

5.1.3 Combinación de un antidepresivo con otro antidepresivo

La evidencia sugiere que la combinación de antidepresivos disminuye los síntomas de depresión comparado con el uso de uno solo de estos medicamentos en una dosis usual; sin embargo, no hay evidencia que compare la mejoría sintomática si se usan dosis altas de un solo medicamento comparado con el uso de combinación. Pese a ello, con el uso de medicación combinada se presentan más efectos secundarios. En la tabla 83 se resumen los estudios incluidos en la guía NICE 90 para la estrategia terapéutica de combinación de antidepresivos.

Tabla 83. Resumen de la evidencia de la estrategia de potenciación con otro antidepresivo en pacientes con depresión resistente

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes Número de eventos/Total | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|--|--------------------|---|---|----------------------------|-----------------|
| Tranilcipromina frente a venlafaxina ER más mirtazapina (STAR*D) | 1 | $N = 109$ Tratamiento $n = 54/58$ Control $n = 44/51$ | No remisión | RR = 1,08 (0,95; 1,23) | ND ^a |
| | | $N = 109$ Tratamiento $n = 27/58$ Control $n = 11/51$ | Abandono del tratamiento | RR = 2,16 (1,19; 3,90) | ND ^a |
| | | $N = 109$ Tratamiento $n = 24/58$ Control $n = 11/51$ | Abandono del tratamiento por efectos adversos | RR = 1,92 (1,05; 3,52) | ND ^a |
| AD más mirtazapina frente a AD más placebo | 1 estudio | $N = 26$ Tratamiento $n = 4/11$ Control $n = 12/15$ | No hay respuesta | RR = 0,45 (0,20; 1,03) | Moderada |
| | 1 estudio | $N = 26$ Tratamiento $n = 6/11$ Control $n = 13/15$ | No hay remisión | RR = 0,63 (0,35; 1,12) | Moderada |
| | 1 estudio | $N = 26$ Tratamiento $n = 1/11$ Control $n = 2/15$ | Abandono del tratamiento | RR = 0,68 (0,07; 6,61) | Baja |
| Amitriptilina más moclobemida frente a AD más placebo | 1 estudio | $N = 39$ Tratamiento $n = 20$ Control $n = 19$ | Cambio en la escala al final del seguimiento | SMD = 0,63 (1,28; 0,01) | Moderada |

Fuente: adaptada de NICE 90 (8).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; SMD: diferencia de medias estandarizada; AD: antidepresivo; ND: no hay datos *n*: número de pacientes en tratamiento; control *n*: número de pacientes en grupo control.

^aECA abierto de múltiples fases, observacional.

5.1.4 Tratamiento antidepresivo más potenciación con antipsicótico

En general, hubo un efecto moderado con un beneficio modesto en los pacientes que recibían tratamiento de aumento con antipsicótico; sin embargo, con un mayor riesgo de abandono por efectos secundarios. El efecto del manejo con antipsicótico solo fue similar, aunque no clínicamente significativo. En la tabla 84 se resumen los resultados de los estudios incluidos en la guía.

Tabla 84. Resumen de la evidencia de la estrategia de potenciación con antipsicóticos en pacientes con depresión resistente

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes Número de eventos/Total | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|--------------------|--|--|----------------------------|----------|
| Fluoxetina más olanzapina frente a fluoxetina | 2 | <i>N</i> = 591 Tratamiento <i>n</i> = 183/389 Control <i>n</i> = 82/202 | No hay respuesta | RR = 0,88 (0,74; 1,05) | Moderada |
| | 2 | <i>N</i> = 591 Tratamiento <i>n</i> = 209/389 Control <i>n</i> = 69/202 | No hay remisión | RR = 1 (0,69; 1,47) | Muy baja |
| | 2 | <i>N</i> = 591 Tratamiento <i>n</i> = 90/389 Control <i>n</i> = 40/202 | Abandono de tratamiento | RR = 1,12 (0,79; 1,59) | Baja |
| | 2 | <i>N</i> = 591 Tratamiento <i>n</i> = 39/389 Control <i>n</i> = 7/202 | Abandono de tratamiento por efectos adversos | RR = 2,41 (1,07; 5,43) | Alta |
| | 1 | <i>N</i> = 288 Tratamiento <i>n</i> = 129/146 Control <i>n</i> = 119/142 | Número de efectos adversos | RR = 1,05 (0,96; 1,16) | Moderada |
| AD más aripiprazol frente a AD más placebo | 2 | <i>N</i> = 741 Tratamiento <i>n</i> = 251/372 Control <i>n</i> = 259/362 | No hay respuesta | RR = 0,94 (0,81; 1,10) | Moderada |
| | 2 | <i>N</i> = 741 Tratamiento <i>n</i> = 278/372 Control <i>n</i> = 307/362 | No hay remisión | RR = 0,88 (0,82; 0,95) | Alta |
| | 1 | <i>N</i> = 354 Tratamiento <i>n</i> = 22/182 Control <i>n</i> = 161/172 | Abandono de tratamiento | RR = 1,30 (0,71; 2,39) | Baja |
| | 2 | <i>N</i> = 741 Tratamiento <i>n</i> = 13/373 Control <i>n</i> = 6/362 | Abandono de tratamiento por efectos adversos | RR = 2,01 (0,76; 5,33) | Moderada |
| AD más olanzapina frente a | 3 | <i>N</i> = 426 Tratamiento <i>n</i> = 124/210 Control <i>n</i> = 155/216 | No hay respuesta | RR = 0,81 (0,67; 1,00) | Baja |

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes Número de eventos/Total | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|--|--------------------|--|--|----------------------------|----------|
| AD más placebo | 3 | N = 406 Tratamiento n = 146/ 200 Control n = 172/206 | No hay remisión | RR = 0,87 (0,79; 0,97) | Alta |
| | 3 | N = 426 Tratamiento n = 53/210 Control n = 43/216 | Abandono de tratamiento | RR = 1,29 (0,90; 1,84) | Moderada |
| | 2 | N = 406 Tratamiento n = 27/200 Control n = 5/206 | Abandono de tratamiento por efectos adversos | RR = 5,53 (2,17; 14,08) | Alta |
| AD más risperidona frente a AD más placebo | 3 | N = 471 Tratamiento n = 167/255 Control n = 166/216 | No hay respuesta | RR = 0,86 (0,77; 0,97) | Alta |
| | 3 | N = 406 Tratamiento n = 196/256 Control n = 190/216 | No hay remisión | RR = 0,88 (0,81; 0,96) | Alta |
| | 2 | N = 371 Tratamiento n = 35/205 Control n = 22/166 | Abandono de tratamiento | RR = 1,21 (0,64; 2,29) | Muy baja |
| | 2 | N = 371 Tratamiento n = 16/205 Control n = 10/166 | Abandono de tratamiento por efectos adversos | RR = 1,13 (0,27; 4,74) | Baja |
| AD más quetiapina frente a AD más placebo | 1 | N = 58 Tratamiento n = 15/29 Control n = 21/29 | No hay respuesta | RR = 0,71 (0,47; 1,08) | Baja |
| | 1 | N = 58 Tratamiento n = 20/29 Control n = 24/29 | No hay remisión | RR = 0,83 (0,62; 1,12) | Moderada |
| | 1 | N = 58 Tratamiento n = 11/29 Control n = 14/29 | Abandono de tratamiento | RR = 0,79 (0,43; 1,43) | Baja |
| | 1 | N = 58 Tratamiento n = 8/29 Control n = 2/29 | Abandono de tratamiento por efectos adversos | RR = 4,00 (0,93; 17,25) | Baja |

Fuente: adaptada de NICE 90 (8).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; tratamiento n: número de pacientes en tratamiento; control n: número de pacientes en grupo control.

5.1.5 Tratamiento antidepresivo más potenciación con litio

Hay evidencia de que la potenciación farmacológica con litio añade una mejoría clínica importante; sin embargo, se encuentra un alto abandono del tratamiento, aunque no se pueda atribuir a efectos secundarios, por falta de evidencia (tabla 85).

Tabla 85. Resumen de la evidencia de la estrategia de potenciación con litio en pacientes con depresión resistente

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes/ Eventos totales | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|--------------------------------------|--------------------|---|--------------------------|-------------------------------|----------|
| AD más litio frente a AD más placebo | 6 estudios | $N = 173$ Tratamiento $n = 56/87$ Control $n = 68/86$ | No hay respuesta | RR = 0,83 (0,66; 1,03) | Moderada |
| | 3 estudios | $N = 216$ Tratamiento $n = 57/107$ Control $n = 53/109$ | No hay remisión | RR = 1,26 (0,73; 2,17) | Baja |
| | 8 estudios | $N = 356$ Tratamiento $n = 55/178$ Control $n = 31/178$ | Abandono del tratamiento | RR = 1,79 (1,23; 2,60) | Alta |

Fuente: adaptada de NICE 90 (8).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; tratamiento n : número de pacientes en tratamiento; control n : número de pacientes en grupo control.

5.1.6 Tratamiento antidepresivo más potenciación con hormona tiroidea (triyodotironina-T3)

Hay poca evidencia sobre la cual pudieran hacer una recomendación respecto al uso de T3 como terapia de aumento. Se debe tener precaución en los pacientes con enfermedades cardiacas, en particular cuando el antidepresivo que se usa es tricíclico por los efectos adversos cardiovasculares que estos producen. El reporte incluido es el del brazo del estudio STAR*D (10), que comparaba AD más T3 frente a AD más placebo, en el cual se incluyeron 37 pacientes. Encontraron un riesgo relativo de no respuesta de 0,51 (IC 95% [0,27; 0,94]).

5.1.7 Tratamiento antidepresivo más potenciación con anticonvulsivantes

5.1.7.1 Carbamazepina

No hay ECA sobre el uso de este medicamento como terapia de potenciación, y dado los efectos

adversos de este medicamento y las interacciones farmacológicas con un gran número de otros medicamentos, no recomendaron de forma rutinaria su uso como terapia de potenciación.

5.1.7.2 Valproato

No hay ECA sobre el uso de este medicamento en depresión unipolar, solo un estudio abierto con 33 pacientes; por lo que consideraron que, dada la falta de evidencia que respalde su uso, las interacciones farmacológicas y su potencial teratogénico, no es recomendable su uso rutinario como monoterapia ni como terapia de potenciación en pacientes con trastorno depresivo que no hayan respondido a otros tratamientos.

5.1.7.3 Lamotrigina

Por falta de evidencia a favor, no consideraron recomendar el uso de este medicamento en depresión unipolar. Sin embargo, por su perfil en pacientes con epilepsia y trastorno bipolar, sugiere que valdría la pena realizar estudios en pacientes con trastorno depresivo. No hay evidencia sobre el uso de otros anticonvulsivantes como gabapentin o topiramato para el tratamiento de depresión.

5.1.8 Tratamiento antidepresivo más potenciación con benzodiazepinas

Aunque esta alternativa no fue incluida al momento de elaborar la pregunta, el GDG consideró conveniente presentar la evidencia relacionada con esta estrategia terapéutica, debido al uso indiscriminado de la combinación de antidepresivos con benzodiazepinas.

En la guía fuente no encontraron evidencia sobre el beneficio de adicionar benzodiazepinas tanto en la eficacia como en la tolerabilidad para el tratamiento de depresión que no responde al tratamiento farmacológico convencional. En la tabla 86 se presenta un resumen de los estudios incluidos en la guía NICE 90.

5.1.9 Tratamiento antidepresivo más potenciación con buspirona

No hay ECA sobre la terapia de potenciación con buspirona. Solamente el estudio STAR*D (10) muestra que hubo más abandono del tratamiento debido a efectos secundarios en el grupo que recibía buspirona (RR = 0,61; IC 95% [0,41; 0,89]). Por lo que consideraron que no hay evidencia clínica relevante para recomendar la buspirona como terapia de potenciación de depresión refractaria.

Tabla 86. Resumen de la evidencia de la estrategia de potenciación con benzodiazepinas en pacientes con depresión resistente

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes/ Eventos totales | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|---|--------------------|--|--|-------------------------------|---------|
| Fluoxetina más clonazepam frente a fluoxetina más placebo | 2 estudios | <i>N</i> = 133 Tratamiento <i>n</i> = 29/68 Control <i>n</i> = 34/65 | No hay respuesta | RR = 0,82 (0,59; 1,15) | ND |
| | 1 estudio | <i>N</i> = 52 Tratamiento <i>n</i> = 10/27 Control <i>n</i> = 13/25 | No hay remisión | RR = 0,71 (0,38; 1,32) | ND |
| Antidepresivo más benzodiacepina frente a antidepresivo más placebo | 4 estudios | <i>N</i> = 196 Tratamiento <i>n</i> = 9/107 Control <i>n</i> = 89 | Abandono de tratamiento | RR = 0,76 (0,31; 1,89) | ND |
| | 3 estudios | <i>N</i> = 115 Tratamiento <i>n</i> = 6/66 Control <i>n</i> = 2/49 | Abandono de tratamiento por efectos adversos | RR = 1,89 (0,38; 9,51) | ND |
| | 1 estudio | <i>N</i> = 20 Tratamiento <i>n</i> = 8/10 Control <i>n</i> = 9/10 | Pacientes que reportaron efectos adversos | RR = 0,89 (0,61; 1,29) | ND |

Fuente: adaptada de NICE 90 (8).

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; ND: no hay datos; tratamiento *n*: número de pacientes en tratamiento; control *n*: número de pacientes en grupo control.

5.1.10 Terapia electroconvulsiva (TEC)

En reporte de la evaluación de tecnología para *terapia electroconvulsiva* (11), adoptado por NICE 90, concluyeron que la TEC era una intervención efectiva para el tratamiento de la depresión en adultos y resaltan los siguientes aspectos:

- La TEC real tiene un mayor beneficio a corto plazo que la TEC simulada.
- La TEC tiene un mayor beneficio que el uso de ciertos antidepresivos.
- Se ha reportado mayor efectividad con la aplicación bilateral que la unilateral.
- Que la combinación de TEC con farmacoterapia no ha mostrado un mayor beneficio a corto plazo que la TEC sola.
- Las alteraciones cognitivas ocurren, pero solo a corto plazo.
- Estudios preliminares mostraron una mayor eficacia de la TEC, comparado con estimulación magnética transcraneana (EMTC).

Los estudios que incluyeron en la actualización comparaban la aplicación unilateral frente a la bilateral; varios de ellos incluían en la población pacientes con manía. La evidencia de la actualización sugiere el uso de TEC en pacientes con depresión grave, o como una opción terapéutica en aquellos con depresión moderada o grave que no han respondido al tratamiento farmacológico ni psicoterapéutico. No hay evidencia sobre la prevención de efectos secundarios cognoscitivos, según la dosis y el posicionamiento

de los electrodos. Hay poca evidencia que muestra que la terapia de mantenimiento con TEC exhibe igual eficacia que el tratamiento farmacológico, y tampoco parece haber un efecto acumulativo cognoscitivo en estos casos. Por lo tanto, la terapia de mantenimiento con TEC se considera solo en circunstancias excepcionales.

5.2 Evidencia de la guía CANMAT

Información complementaria.

5.2.1 Estimulación magnética transcraneana (EMTC)

No hay evidencia suficiente que justifique el uso de este procedimiento en el tratamiento de la depresión. La evidencia no muestra que haya efectos adversos graves, por lo que se sugiere investigar este tipo de procedimiento con diferentes esquemas, intensidad, entre otros, para el manejo del trastorno depresivo mayor (12).

5.2.2 Estimulación del nervio vago

La evidencia sobre la seguridad y eficacia de este procedimiento para el tratamiento de la depresión refractaria es inadecuada tanto en calidad como en cantidad, por lo que no se considera como recomendación dentro de las opciones terapéuticas (12).

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

En la actualización de la evidencia se encontraron dos estudios sobre estimulación magnética transcraneana, uno un ECA (13) y el otro un metaanálisis (14), una revisión sistemática sobre el uso de psicoterapia (15) y un metaanálisis sobre el uso de antipsicóticos de segunda generación en pacientes con depresión mayor y distimia (16).

6.1 Estimulación magnética transcraneana (EMTC)

En el ECA de Bares y colaboradores (13) aleatorizaron a 60 pacientes (48 mujeres y 12 hombres) con una edad promedio de 44,7 años (DS 11,4), con diagnóstico de trastorno depresivo mayor sin síntomas psicóticos y con al menos un criterio de resistencia a recibir estimulación magnética repetitiva transcraneal prefrontal derecha (1Hz) más placebo ($n = 29$), o venlafaxina ER más estimulación simulada ($n = 31$). En el seguimiento a cuatro semanas no encontraron diferencias significativas en el cambio en la escala MADRS entre el grupo de venlafaxina (puntaje inicial: 26,7 y puntaje a las cuatro semanas: 18,6, $p = 0,0001$), comparado con el grupo rTMS (puntaje inicial: 27,5 y puntaje a las cuatro

semanas: 20,0 $p = 0,0001$), tampoco diferencias entre grupos en cuanto a los cambios en las escalas BDI ni CGI.

Obtuvieron una tasa de respuesta a las cuatro semanas para la TMS de 33,3% y para el uso de venlafaxina, de 38,7% (RR calculado = 0,86; IC 95% [0,43; 1,72]), y una tasa de remisión para la TMS de 18,5%, y para el uso de venlafaxina de 22,6% (RR calculado = 0,82; IC 95% [0,29; 2,28]). Dentro de los efectos adversos se encontró que la mayoría de los pacientes en ambos grupos no reportaron efectos, con la excepción de cefalea y náusea transitoria; no hubo presentación de convulsiones ni inducción de síntomas maniacos o hipomaniacos (13).

En el estudio de Lam y colaboradores (14) analizaron los resultados de 1.092 pacientes provenientes de 24 estudios primarios, en el que la intervención incluía estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTC) con grupos control; los estudios realizaron seguimiento en un rango de una a cuatro semanas. La heterogeneidad de los resultados fue significativa (χ^2 , $p < 0,05$; I^2 : 30%). El NNT para alcanzar respuesta fue de 6 y para remisión de 7. Las tasas agrupadas fueron: 25% respuesta y 17% remisión para rTMS activa, y 9% respuesta y 6% remisión para condiciones simuladas. Respecto a los eventos adversos, se encontraron solo 19 abandonos por evento adverso: 11 en el grupo rTMS activa y 8 en las condiciones simuladas, y el número de abandonos por cualquier razón fue bajo: 4% en rTMS y 6% en control. En la tabla 87 se presentan los resultados para los diferentes desenlaces.

Tabla 87. Resumen de la actualización de la evidencia de EMTC para el tratamiento de pacientes con depresión resistente

| Comparación | Número de estudios | Número de sujetos | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|---|----------------------------|
| EMTC real frente a EMTC simulada | 22 | 996 | Diferencia de riesgo para respuesta clínica | 17% (10%; 23%) NNT 6 |
| EMTC real frente a EMTC simulada | 16 | 795 | Diferencia de riesgo para remisión | 14% (6%; 21%) NNT 7 |
| EMTC real frente a EMTC simulada | 24 | 1.092 | Diferencia de riesgo para abandono | -0,01 (-0,04; 0,01). |

Fuente: adaptado y traducido de Lam (14)

Abreviaturas: EMTC: estimulación magnética transcraneana; NNT: número necesario a tratar.

6.2 Psicoterapia para el tratamiento de la depresión resistente

Aunque entre las alternativas incluidas en la pregunta no se consideró la psicoterapia, el GDG juzgó pertinente la inclusión de los resultados de una revisión sistemática que analizó la psicoterapia como una estrategia para el tratamiento de pacientes con depresión resistente (15). Los autores analizaron 6

ECA, uno de los cuales tenía dos brazos que fueron analizados por separado, donde la psicoterapia fue evaluada como estrategia de potenciación en cinco estudios y como sustitución al antidepresivo en dos estudios. El número de pacientes incluidos fue de 592, y el seguimiento variaba entre 8 y 104 semanas. Los resultados mostraron en el estudio de STAR*D que los participantes mejoraron en ambas condiciones: el análisis postratamiento no encontró diferencias entre los grupos en el porcentaje de remisiones para la TCC más citalopram 23,1% frente a citalopram más otro antidepresivo de 33,3% ($p > 0,05$); la tasa de retención fue de 91% en el grupo de psicoterapia y 81% en el de antidepresivos. En el brazo de sustitución del STAR*D, los pacientes ($n = 36$) descontinuaron el citalopram y continuaron con las 16 sesiones de TCC por 12 semanas, o fueron cambiados a bupropion, sertralina o venlafaxina ($n = 86$), en lo que ambos grupos mejoraron de forma similar: con terapia cognitiva 25% y con antidepresivos 27,9%; la tasa de retención fue de 83% en terapia cognitiva y 73% con antidepresivos.

Los otros dos estudios de buena calidad analizados con tamaño de muestra moderado mostraron beneficio en terapia cognitiva comparado con solo antidepresivos, los participantes mejoraron en ambos brazos, pero las diferencias no fueron significativas. En los otros tres estudios no encontraron diferencias en las intervenciones (15). Con los estudios incluidos en la revisión no les fue posible realizar un metaanálisis.

6.3 Potenciación con antipsicóticos

En el metaanálisis de Komosa y colaboradores (16), en el que se incluyeron 28 estudios con 8.487 participantes, los cuales fueron aleatorizados para la evaluación de potenciación del tratamiento con antidepresivos a los siguientes medicamentos: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y amisulpiride. Catorce estudios incluyeron participantes con depresión mayor refractaria a tratamientos previos, cuatro estudios incluyeron participantes con trastorno depresivo episodio único o recurrente, y dos estudios incluyeron participantes con depresión mayor con características psicóticas, lo que implica heterogeneidad en los resultados.

En la tabla 88 se presentan los resultados para los diferentes desenlaces de las comparaciones de cada antipsicótico. En general, se encontraron diferencias significativas estadísticamente, pero con un tamaño del efecto desde el punto de vista clínico moderado con aripiprazol y risperidona, y bajos con olanzapina y quetiapina, como estrategia de potenciación del tratamiento con antidepresivos; sin embargo, los efectos adversos fueron mayores, y representaron una mayor probabilidad de abandonar el tratamiento por los efectos colaterales, cambios de peso significativos y sedación con olanzapina, quetiapina. En el caso de la risperidona, solo fue significativa la diferencia en el promedio de las concentraciones séricas de prolactina. Con amisulpiride no se encontró respuesta ni diferencias significativas en cuanto abandono por cualquier causa.

Tabla 88. Resumen de la actualización de la evidencia de estudios de potenciación con antipsicóticos para el tratamiento de la depresión refractaria

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes Número de eventos/Total | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|---|--------------------|--|--|---|
| Aripiprazol más AD frente a placebo más AD | 3 | N = 1.092 348/552 frente a 421/540 | No respuesta al tratamiento | OR = 0,48 (0,37; 0,63) |
| | 3 | N = 1.092 394/552 frente a 453/540 | No remisión | OR = 0,48 (0,36; 0,64) |
| | 3 | N = 1.092 83/552 frente a 69/540 | Abandono el estudio por cualquier razón | OR = 1,21 (0,86; 1,71) |
| | 3 | N = 1.092 24/552 frente a 9/540 | Abandono el estudio por efectos adversos | OR = 2,59 (1,18; 5,71) |
| | 3 | N = 1.092 8/552 frente a 8/540 | Abandono del estudio por falta de eficacia | OR = 0,98 (0,36; 2,66) |
| | 2 | N = 743 303/375 frente a 230/368 | Tener por lo menos un efecto adverso | OR = 2,53 (1,81; 3,52) |
| | 3 | N = 1.092 123/552 frente a 22/540 | Efectos extrapiramidales (acatisia) | OR = 6,77 (4,22; 10,84) |
| Olanzapina más antidepresivos frente a placebo más antidepresivos | 5 | N = 808 373/599 frente a 150/209 | No respuesta al tratamiento | OR = 0,70 (0,48; 1,02) |
| | 4 | N = 793 441/589 frente a 172/204 | No remisión | OR = 0,60 (0,39; 0,92) |
| | 4 | N = 807 143/599 frente a 42/208 | Abandono del estudio por cualquier razón | OR = 1,22 (0,82; 1,83) |
| | 4 | N = 792 70/589 frente a 7/203 | Abandono del estudio por efectos adversos | OR = 3,51 (1,58; 7,80) |
| | 4 | N = 792 25/589 frente a 13/203 | Abandono del estudio por falta de eficacia | OR = 0,62 (0,30; 1,28) |
| | 1 | N = 217 128/146 frente a 60/71 | Tener por lo menos un efecto adverso | OR = 1,30 (0,58; 2,93) |
| | 1 | N = 302 21/200 frente a 9/102 | Efectos extrapiramidales | OR = 1,21 (0,53; 2,75) |
| | 1 | N = 217 11/146 frente a 0/71 | Ganancia de peso ≥10% | OR = 4,77 (1,82; 12,5) |
| | 2 | N = 519 346 frente a 173 | Cambio de peso en Kg | DM = 4,58 (4,06 ; 5,09) (p < 0,00001) |
| | 2 | N = 575 88/443 frente a 8/132 | Sedación | OR = 3,53 (1,64; 7,60) |
| Quetiapina más antidepresivos frente a placebo más antidepresivos | 3 | N = 995 299/657 frente a 190/338 | No respuesta al tratamiento | OR = 0,66 (0,51; 0,87) |
| | 3 | N = 847 328/509 frente a 261/338 | No remisión | OR = 0,52 (0,38; 0,71) |
| | 1 | N = 58 11/29 frente a 13/29 | Abandono del estudio por cualquier razón | OR = 0,75 (0,26; 2,14) |
| | 3 | N = 995 81/657 frente a 9/338 | Abandono del estudio por efectos adversos | OR = 5,59 (1,47; 21,26) |
| | 1 | N = 58 0/29 frente a 9/29 | Abandono del estudio por falta de eficacia | OR = 0,04 (0,00; 0,66) |
| | 1 | N = 446 19/298 frente a 5/148 | Efectos extrapiramidales | OR = 1,95 (0,71; 5,32) |
| | 3 | N = 995 31/657 frente a 5/338 | Ganancia de peso ≥10% | OR = 3,06 (1,22; 7,68) |
| | 3 | N = 959 | Cambio de peso en Kg | DM = 1,11 |

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes Número de eventos/Total | Desenlace | Tamaño del efecto (IC 95%) |
|---|--------------------|--|--|--|
| | | 636 frente a 323 | | (0,56; 1,66) (<i>p</i> = 0,000078) |
| | 3 | <i>N</i> = 995 176/657 frente a 24/338 | Sedación | OR = 8,79 (4,90; 15,77) |
| Risperidona más antidepresivos frente a placebo más antidepresivos | 2 | <i>N</i> = 371 122/205 frente a 122/166 | No respuesta al tratamiento | OR = 0,57 (0,36; 0,89) |
| | 2 | <i>N</i> = 371 147/205 frente a 146/166 | No remisión | OR = 0,39 (0,22; 0,6) |
| | 4 | <i>N</i> = 637 121/340 frente a 106/297 | Abandono del estudio por cualquier razón | OR = 1,04 (0,59; 1,83) |
| | 2 | <i>N</i> = 517 13/264 frente a 6/253 | Abandono del estudio por efectos adversos | OR = 2,11 (0,79; 5,68) |
| | 2 | <i>N</i> = 517 71/264 frente a 71/253 | Abandono del estudio por falta de eficacia | OR = 0,95 (0,59; 1,51) |
| | 2 | <i>N</i> = 371 117/205 frente a 99/166 | Tener por lo menos un efecto adverso | OR = 0,75 (0,48; 1,16) |
| | 1 | <i>N</i> = 243 4/123 frente a 2/120 | Efectos extrapiramidales | OR = 1,98 (0,36; 11,04) |
| | 2 | <i>N</i> = 243 12/187 frente a 3/153 | Ganancia de peso ≥7% | OR = 3,32 (0,99; 11,12) |
| | 4 | <i>N</i> = 633 333 frente a 300 | Cambio de peso en Kg | DM -0,09 (-2,22; 2,04) |
| | 2 | <i>N</i> = 637 12/340 frente a 9/297 | Sedación | OR = 1,10 (0,31; 3,99) |
| | 2 | <i>N</i> = 256 130 frente a 126 | Aumento en la prolactina | DM = 29,42 (19,49; 39,34) |
| Amisulpiride más antidepresivos frente a placebo más antidepresivos | 1 | <i>N</i> = 277 35/138 frente a 25/139 | No respuesta al tratamiento | OR = 1,55 (0,87; 2,76) |
| | 1 | <i>N</i> = 277 20/138 frente a 18/139 | Abandono del estudio por cualquier razón | OR = 1,14 (0,57; 2,26) |
| | 1 | <i>N</i> = 277 5/138 frente a 6/139 | Abandono del estudio por efectos adversos | OR = 0,83 (0,25; 2,80) |
| | 1 | <i>N</i> = 277 5/138 frente a 5/139 | Abandono del estudio por falta de eficacia | OR = 1,01 (0,29; 3,56) |
| | 1 | <i>N</i> = 277 36/138 frente a 48/139 | Tener por lo menos un efecto adverso | OR = 0,67 (0,40; 1,12) |

Fuente: adaptado y traducido de Komossa (16).

Abreviaturas: AD: antidepresivo; *N* = número de sujetos; OR: odds ratio; DM: diferencia de medias.

En la tabla de calidad de la evidencia 11 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 11 Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 22

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|---|-------------------------|
| Potenciación con Antipsicóticos | | |
| Aripiprazol más AD frente a. | Ausencia de respuesta clínicamente importante | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia | |
|--|--|---|---------------|
| placebo más AD | Remisión | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| | Abandonos por falta de efectividad | ⊕⊕⊖⊖ BAJA | |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| | Ideación suicida | ⊕⊕⊖⊖ BAJA | |
| | Eventos adversos: Efectos extrapiramidales en general | ⊕⊕⊖⊖ BAJA | |
| | Eventos adversos: Efectos extrapiramidales - Acatisia | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| | Eventos adversos: Efectos extrapiramidales - temblor | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos: ganancia de peso significativa | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| | Eventos adversos: cambio desde el peso basal | ⊕⊕⊖⊖ BAJA | |
| | Sedación | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| Olanzapina más AD frente a placebo más AD | Ausencia de respuesta clínicamente importante | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| | Remisión | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| | Abandonos por falta de efectividad | ⊕⊕⊖⊖ BAJA | |
| | Eventos adversos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos: muertes | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos: efectos extrapiramidales (temblor) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos: ganancia de peso significativa reportada espontáneamente | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| | Eventos adversos: ganancia de peso, cambio desde el peso basal en kg | ⊕⊕⊖⊖ BAJA | |
| | Eventos adversos: sedación | ⊕⊕⊖⊖ BAJA | |
| | Quetiapina más AD frente a placebo más AD | Ausencia de respuesta clínicamente importante | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Remisión | | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| Ausencia de cambio clínicamente importante en el puntaje (MADRS) | | ⊕⊕⊖⊖ BAJA | |
| Puntaje final MADRS | | ⊕⊕⊖⊖ BAJA | |
| Ausencia de cambio clínicamente importante en el puntaje (HAM-D) | | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| Puntaje final HAM-D | | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| Abandono por eventos adversos | | ⊕⊕⊖⊖ BAJA | |
| Abandonos por falta de efectividad | | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| Eventos adversos: Efectos extrapiramidales | | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| Eventos adversos: Ganancia de peso significativa (≥7% de ganancia desde el peso basal) | | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| Eventos adversos: Ganancia de peso, cambio desde el peso basal en Kg | | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| Eventos adversos: Sedación | | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA | |
| Risperidona más AD frente a placebo más AD | | Ausencia de respuesta clínicamente importante | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | | Remisión | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Recaídas | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos : Efectos extrapiramidales (mediano plazo) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos: acatisia (corto plazo) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos: distonía (corto plazo) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos: temblor (corto plazo) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos: Ganancia de peso significativa ≥7% de ganancia desde el peso basal | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| | Eventos adversos: Ganancia de peso reportada espontáneamente | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|---|--------------------------------|
| | Eventos adversos: Ganancia de peso (corto plazo) , cambio desde el peso basal en Kg | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Eventos adversos: Ganancia de peso (mediano plazo) , cambio desde el peso basal en Kg | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Eventos adversos: Sedación (corto plazo) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Eventos adversos: Sedación (mediano plazo) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Cambio de tratamiento | | |
| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
| Cambio de medicación a terapia cognitiva frente a Cambio de medicación a medicación diferente | Remisión (seguimiento a 8 semanas) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Cambio de medicación a terapia cognitiva frente a Cambio de medicación a medicación diferente | Abandonos por intolerancia | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Estimulación Magnética Transcraneana | | |
| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
| Estimulación magnética transcraneana frente a Venlafaxina ER | Remisión | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Estimulación magnética transcraneana frente a Venlafaxina ER | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| Estimulación magnética transcraneana repetitiva frente a Estimulación magnética simulada | Respuesta clínica | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Estimulación magnética transcraneana repetitiva frente a Estimulación magnética simulada | Remisión | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Potenciación con psicoterapia | | |
| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
| Terapia de aumento a la medicación con citalopram con terapia cognitiva frente a Terapia de aumento a la medicación con citalopram con medicación adicional | Remisión | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Terapia de aumento a la medicación con citalopram con terapia cognitiva frente a Terapia de aumento a la medicación con citalopram con medicación adicional | Eventos adversos serios | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Terapia de aumento a la medicación con citalopram con terapia cognitiva frente a Terapia de aumento a la medicación con citalopram con medicación adicional | Eventos adversos serios (psiquiátricos) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Terapia de aumento a la medicación con citalopram con terapia cognitiva frente a Terapia de aumento a la medicación con citalopram con medicación adicional | Abandonos por intolerancia | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En el estudio de Komossa y colaboradores (16) se encontraron diferencias en los resultados de la efectividad del aripiprazol; sin embargo, este metaanálisis tiene limitaciones, por la heterogeneidad de las poblaciones incluidas. Para los otros antipsicóticos no se observan diferencias significativas en la actualización de los estudios.

En cuanto a la EMTC, la actualización de la evidencia no es diferente respecto a los hallazgos previos, las diferencias no son clínicamente significativas para los desenlaces críticos y la evidencia tiene limitaciones en cuanto a su calidad.

Se incluyeron en la evaluación dos intervenciones relevantes; por un lado, el uso de benzodiazepinas como estrategia de potenciación, la cual no aporta beneficios a los pacientes, y por el otro, la psicoterapia (TCC), que no tuvo diferencias respecto a la intervención control en una muestra pequeña de pacientes que no respondían adecuadamente al tratamiento y que escogían la intervención.

La evidencia respecto a intervenciones, como aumento de dosis, cambio de antidepresivo, uso de litio y la hormona tiroidea es limitada. No hay evidencia sobre el uso de otros moduladores del afecto (anticonvulsivantes), ni clonidina, ni de estimulación del nervio vago. La TECAR ha sido reportada como efectiva para el tratamiento de la depresión resistente, y no encontraron estudios nuevos que modificaran la evidencia presentada en la guía NICE 90 (8).

Por lo anterior, el grupo desarrollador de la guía, a partir de los resultados de la evidencia descritos, plantea que los pacientes con depresión refractaria deben ser atendidos por un especialista en psiquiatría, debido a las dificultades y riesgos que implica el manejo de estos pacientes. Todo cambio de tratamiento debe guiarse por los efectos secundarios y posibles interacciones durante el periodo de cambio. Se deben plantear estrategias farmacológicas y no farmacológicas para el manejo de la depresión refractaria. La primera estrategia descrita es la de aumento de la dosis de medicamentos, la cual es recomendada en los pacientes que han tenido respuesta parcial y en quienes los efectos secundarios no son problemáticos. Otra estrategia es la de cambio de agente farmacológico, en pacientes que venían recibiendo tratamiento con inhibidor selectivo de recaptación de serotonina u otro antidepresivo; si no se ha obtenido respuesta, se debe considerar cambio a un antidepresivo distinto de esta misma familia, u otro de nueva generación que sea mejor tolerado, y luego a un antidepresivo de una clase farmacológica diferente.

En el manejo por especialista, otra estrategia farmacológica que puede considerarse, si el paciente está informado y está dispuesto a tolerar la suma de efectos adversos, es la combinación de medicamentos para potenciación del antidepresivo. Al seleccionar los medicamentos se deben conocer los riesgos que tiene el uso concomitante, y se debe tener en cuenta la potenciación de los efectos adversos. Esta combinación o potenciación del antidepresivo puede realizarse con: un antipsicótico como el aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona, litio, u otro antidepresivo. Aunque se encontró que el riesgo de abandono es mayor, por los efectos adversos.

Existen otras estrategias que no se recomiendan de forma rutinaria, por el riesgo que esto implica, dado los efectos adversos de estos medicamentos y las interacciones farmacológicas con un gran número de otros medicamentos, como es el caso de la carbamazepina. En cuanto al aumento de un antidepresivo con lamotrigina, valproato, gabapentin, topiramato, pindolol, clonidina, buspirona, atomoxetina y hormona tiroidea, no se encontró evidencia suficiente que permita recomendar la estrategia de aumento. Respecto a las benzodiazepinas, no se recomienda durante más de dos semanas, ya que representa un riesgo de dependencia.

Respecto al tratamiento no farmacológico, se encontró suficiente evidencia para recomendar al especialista el uso de terapia electroconvulsiva para el tratamiento agudo de la depresión grave en los casos en que está en peligro la vida y se requiere una respuesta rápida, o cuando otros tratamientos han fracasado.

Al evaluar las otras dos modalidades terapéuticas no farmacológicas, es decir, la estimulación magnética transcraneana y la estimulación del nervio vago, no se encontró evidencia de calidad ni en cantidad para recomendarlas dentro del manejo de la depresión refractaria.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente sea manejado adecuadamente, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para evaluar al paciente y poder establecer un plan de tratamiento junto con el paciente.
- Disponibilidad de una red de referencia y contrarreferencia que le permita al paciente recibir manejo especializado.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Poder alcanzar una adecuada respuesta para los pacientes con depresión que no han respondido

previamente a otros tratamientos implica para los pacientes, la familia, la sociedad y el sistema de salud un beneficio en cuanto a reintegración a las actividades familiares, laborales y sociales. Se consideran los riesgos propios de cada intervención, que deben ser discutidos entre el médico, el paciente y sus acudientes, según cada caso y tratamiento particular; además, se deben discutir los riesgos del no tratamiento.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular no se hizo manifiesta algún valor o preferencia en particular.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Se requieren más estudios de mejor calidad para las diferentes alternativas terapéuticas y en particular para las no farmacológicas.

13. Indicadores de adherencia sugeridos

Número de personas que han recibido tratamiento antidepresivo de acuerdo con las GAI_depresión, a quienes se les cambia el esquema a las ocho semanas de iniciado el tratamiento *100/Número de personas que no han respondido al tratamiento antidepresivo a las ocho semanas de iniciado el tratamiento.

Referencias

1. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am.* 2003;26:457-94.
2. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord.* 2009;117(Suppl 1):S26-43.
3. Trivedi MH, Rush AJ, Gaynes BN, et al. Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and clinical practice: STAR(*)D measurement-based care. *Neuropsychopharmacol.* 2007;32:2479-80.
4. Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *J Affect Disord.* 2009;117:(Suppl 1):S15-25.
5. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord.* 2009;117:S44-53.
6. George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry.* 2011;168:356-64.
7. Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, et al. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:688-95.
8. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
9. Baldomero EB, Ubago JG, Cercós CL, et al. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depress Anxiety.* 2005;22:68-76.
10. Rush AJ, Trivedi M, Fava M. Depression, IV: STAR*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry.* 2003;160:237.
11. NICE. Guidance on the Use of Electroconvulsive Therapy. Technology Appraisal 59. 2003. London: NICE.
12. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord.* 2009;117(Suppl 1):S1-64.
13. Bares M, Kopecek M, Novak T, et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-center, randomized study. *J Affect Disord.* 2009;118:94-100.

14. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2008 Sep;53(9):621-31.
15. Trivedi RB, Nieuwsma JA, Williams JW Jr. Examination of the utility of psychotherapy for patients with treatment resistant depression: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2011 Jun;26(6):643-50.
16. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, et al. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. 2012. *Cochrane Database Syst Rev*.2012:CD008121.

Capítulo 24. Tratamiento de la depresión psicótica

1. Preguntas

39.A En pacientes adultos con diagnóstico de depresión grave con psicosis, ¿cuál es el esquema más efectivo de tratamiento entre antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos y terapia electroconvulsiva, junto con el tratamiento estándar, comparados entre ellos, para la remisión de los síntomas psicóticos y depresivos?

39.B En pacientes adultos con diagnóstico de depresión grave con psicosis, ¿cuál es el tratamiento más seguro, en términos de efectos adversos y de abandonos de los tratamientos, entre antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos y terapia electroconvulsiva, junto con el tratamiento estándar, comparados entre ellos?

2. Recomendaciones

24.1 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión con síntomas psicóticos se recomienda la combinación de antipsicótico y antidepresivo considerando perfil de efectos secundarios.

Recomendación fuerte a favor de la intervención con combinación de antipsicótico y antidepresivo

24.2 En pacientes adultos que no tengan contraindicación para el uso de antidepresivos tricíclicos, se recomienda de preferencia usarlos en el manejo de pacientes con depresión psicótica.

Recomendación débil a favor de la intervención con antidepresivos tricíclicos.

24.3 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión no se recomienda el manejo con antipsicótico como monoterapia.

Recomendación fuerte en contra de la intervención con antipsicóticos como monoterapia para depresión.

24.4 En pacientes adultos con diagnóstico de depresión con síntomas psicóticos se recomienda usar la terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación como tratamiento de primera línea en pacientes que tengan contraindicación para el uso de medicación, o de segunda línea en quienes

no hayan respondido al manejo farmacológico.

Recomendación fuerte a favor de la intervención con terapia electroconvulsiva.

24.5 Los pacientes adultos con depresión psicótica deben ser atendidos por un especialista en psiquiatría (ver recomendación 5).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Por consenso de expertos.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos psiquiatras en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente grave con psicosis.

4. Fundamentación

La depresión con síntomas psicóticos es más frecuente en pacientes de edad avanzada, aumenta la probabilidad de recaídas y recurrencia, y cursa con alteraciones psicomotoras y un importante compromiso funcional. Aunque no es claro el porcentaje de pacientes deprimidos que pueden presentar síntomas psicóticos, algunos estudios reportan una prevalencia cercana al 14% (1). Esta entidad es subdiagnosticada, debido a que los elementos psicóticos suelen ser sutiles o intermitentes. Respecto a su clasificación en los manuales diagnósticos, existen controversias respecto a si se trata de un síndrome diferente o representa un subtipo de depresión más grave; sin embargo, la evidencia sugiere que la gravedad por sí sola no explicaría las diferencias en los síntomas, características biológicas y respuesta al tratamiento (2), y se plantea que existe una variación individual en la susceptibilidad a la psicosis durante los episodios del estado de ánimo, y la gravedad no es el único factor determinante (3).

En lo referente al tratamiento, se plantea que la combinación de un antidepresivo y un antipsicótico es significativamente más efectiva que el uso único del antipsicótico, pero no es más efectiva que la monoterapia con antidepresivo (4).

El estudio sistemático de la depresión con síntomas psicóticos se ha visto limitado, porque existen pocos estudios controlados sobre su tratamiento agudo y no existen estudios de mantenimiento a largo plazo. El objetivo de contestar estas preguntas es brindar información actualizada que le permita al clínico instaurar un tratamiento seguro y efectivo para la depresión grave con síntomas psicóticos que

disminuya las posibles complicaciones y costos en salud.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia de la guía NICE 90

En la revisión de la guía NICE 90 (5), en lo concerniente al tratamiento de la depresión psicótica, fueron incluidos seis estudios (6-11). De la evaluación de los estudios se concluyó que hay evidencia que soporta la superioridad de la sertralina sobre la paroxetina en términos de alcanzar remisión de la depresión (5) (tabla 89). Los resultados de la combinación de amitriptilina más perfenazina frente al manejo con amitriptilina como monoterapia, y de la comparación de fluvoxamina frente a venlafaxina no fueron conclusivos. La evidencia para determinar si la aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento con perfenazina más tricíclicos es superior a la monoterapia con tricíclicos, al igual que entre paroxetina y sertralina, era insuficiente (tablas 90 y 91).

Recomiendan que en pacientes con depresión con síntomas psicóticos se considere la combinación de antipsicótico con el manejo antidepresivo que viene recibiendo el paciente. Puntualizan que se desconoce la dosis y duración óptima del tratamiento (5).

Tabla 89. Resumen de los resultados sobre remisión de la depresión en pacientes con diagnóstico de depresión con síntomas psicóticos de la guía de NICE 90 (5)

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes/ Eventos por grupo | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|--|--------------------|---|-------------------------------|---------|
| Amitriptilina más perfenazina frente a amitriptilina | 1 | N = 41 Tratamiento n = 8/22 Control n = 12/19 | RR = 0,58 (0,30; 1,10) | ND |
| Paroxetina frente a sertralina | 1 | N = 32 Tratamiento n = 11/14 Control n = 5/18 | RR = 2,83 (1,28; 6,25) | ND |
| Fluvoxamina frente a venlafaxina | 1 | N = 28 Tratamiento n = 3/14 Control n = 7/14 | RR = 0,43 (0,14; 1,33) | ND |

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; ND: no hay datos (evidencia no actualizada de la guía 2003, no emplearon GRADE).

Tabla 90. Resumen de los resultados sobre el abandono del tratamiento tempranamente en

pacientes con diagnóstico de depresión con síntomas psicóticos de la guía de NICE 90 (5)

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes/Eventos por grupo | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|--|--------------------|--|------------------------------|---------|
| Amitriptilina más perfenazina frente a amitriptilina | 1 | N = 41 Tratamiento n = 4/22 Control n = 2/20 | RR = 1,73 [0,35, 8,41] | ND |
| Paroxetina frente a sertralina | 1 | N = 32 Tratamiento n = 5/14 Control n = 0/18 | RR = 13,93 [0,83, 232,54] | ND |
| Fluvoxamina frente a venlafaxina | 1 | N = 28 Tratamiento n = 0/14 Control n = 2/14 | RR = 0,20 [0,01, 3,82] | ND |

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; ND: no hay datos (evidencia no actualizada de la guía 2003, no emplearon GRADE).

Tabla 91. Resumen de los resultados sobre el abandono del tratamiento por efectos secundarios en pacientes con diagnóstico de depresión con síntomas psicóticos de la guía de NICE 90 (5)

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes/Eventos por grupo | Tamaño del efecto (IC 95%) | Calidad |
|----------------------------------|--------------------|--|------------------------------|---------|
| Paroxetina frente a sertralina | 1 | N = 32 Tratamiento n = 5/14 Control n = 0/18 | RR = 13,93 (0,83; 232,54) | ND |
| Fluvoxamina frente a venlafaxina | 1 | N = 28 Tratamiento n = 0/14 Control n = 2/14 | RR = 0,20 (0,01; 3,82) | ND |

Abreviaturas: RR: riesgo relativo; ND: no hay datos (evidencia no actualizada de la guía 2003, no emplearon GRADE).

5.2 Evidencia de la CANMAT

La guía canadiense, basada en evidencia nivel 1, recomienda la combinación de antidepresivo con antipsicótico para el manejo de la depresión psicótica (12). En la revisión sistemática de Wijkstra y colaboradores (13) concluyeron que la combinación fue superior a la monoterapia con antipsicóticos, pero no al uso de antidepresivos como monoterapia; sin embargo, esta última comparación solo se basó en dos ECA. Por esta razón, el grupo canadiense sugiere que se emplee la combinación, a menos de que exista contraindicación expresa para el uso de antipsicóticos (14).

Esta guía considera como tratamiento de primera línea para el tratamiento de la depresión psicótica la terapia electroconvulsiva (TEC) o un antipsicótico más antidepresivo (14,15) (nivel 1 de evidencia).

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

6.1 Remisión y respuesta

El ECA de Meyers y colaboradores (16) comparó la tasa de remisión de pacientes con depresión mayor con características psicóticas tratados con una combinación de medicación antipsicótica atípica (olanzapina) más inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (sertralina), con pacientes tratados con monoterapia antipsicótica, y comparó la respuesta según edad.

En el estudio hubo una alta tasa de abandonos, en ambos grupos, especialmente en el grupo de monoterapia con olanzapina. Esos abandonos fueron explicados en su mayoría por voluntad del sujeto (12,4% frente a 10% en el grupo de combinación, frente a monoterapia, respectivamente) y por falta de respuesta (7,8% frente a 16,9% en el grupo de combinación frente a monoterapia, respectivamente). Esta alta tasa de abandono limita la extrapolación de los resultados finales del estudio a la comunidad.

Se incluyeron 259 sujetos (129 en el grupo de sertralina más olanzapina, y 130 en el grupo de olanzapina más placebo), mayores de 18 años, ambulatorios u hospitalizados, con diagnóstico de depresión mayor unipolar, con formas psicóticas según DSM-IV-TR. La intervención consistió en sertralina (150 mg mínimo) más olanzapina (10 mg mínimo), frente a olanzapina (10 mg mínimo) más placebo, y el seguimiento se hizo durante 12 semanas (tabla 92).

El efecto del tratamiento por el tiempo fue significativo (OR: 1,28; [IC 95%: 1,12;1,47]; $p = 0,001$), lo que muestra que el aumento en las tasas de remisión en el curso del estudio fue mayor en el grupo de olanzapina más sertralina que en la monoterapia con olanzapina. La mayor eficacia de la terapia de combinación se observó a partir de la semana ocho. Además, el efecto del tratamiento fue similar entre jóvenes (OR, 1,25; [IC 95%: 1,05-1,50]; $p = 0,02$) y viejos (OR, 1,34; [IC 95%: 1,09-1,66]; $p = 0,01$).

Al año siguiente se publicó otro experimento clínico aleatorizado (17) que buscaba determinar si los pacientes con depresión psicótica unipolar deberían ser tratados con la combinación de un antidepresivo y un antipsicótico, o con un antidepresivo solo. En el estudio, el tamaño de muestra fue pequeño y el cegamiento se rompió a la segunda semana de tratamiento. La intervención estudiada fue imipramina (niveles plasmáticos de *of* 200-300 ng/ml) frente a venlafaxina (375 mg/día), frente a venlafaxina más quetiapina (375 mg/día/600 mg/día), e incluyeron 122 sujetos (imipramina 42, venlafaxina 39, imipramina más quetiapina 41), seguidos durante siete semanas. La respuesta medida en HAMD para los pacientes que recibieron la combinación de antipsicótico y antidepresivo fue superior al uso de antidepresivo solo (tabla 92).

Por su parte, otro estudio de Wijstra (18) tuvo como objetivo evaluar en qué extensión las tasas de respuesta y remisión, como también la tolerabilidad, fueron mantenidas durante el seguimiento, y si diferían entre condiciones de tratamiento en sujetos que participaron en un ensayo clínico para determinar la efectividad para el tratamiento de depresión psicótica con venlafaxina, imipramina y venlafaxina más quetiapina. Se trata de un estudio de cohortes a partir de un experimento clínico de efectividad del tratamiento de depresión con psicosis, que comparaba imipramina, venlafaxina o venlafaxina más quetiapina.

En el estudio, la evaluación de los desenlaces no fue ciega, lo cual puede influir en los resultados. Tuvieron en cuenta para el análisis 59 sujetos (20 imipramina, 13 venlafaxina y 26 venlafaxina más quetiapina), los cuales fueron seguidos por cuatro meses (18).

Se encontró que siguieron siendo respondedores el 94% del grupo de imipramina, el 100% de venlafaxina y el 96% de la combinación. La tasa de remisión durante el seguimiento aumentó de 59,3% en la semana 7, a 86,8% en la semana 22: 88% en el grupo de imipramina, 92% en el grupo de venlafaxina y 83% en el grupo de venlafaxina más quetiapina. Mientras que la tasa de recaídas fue de 3,8%, una en el grupo de imipramina y uno en el grupo de combinación (18).

Tabla 92. Resumen de resultados de ECA de intervenciones farmacológicas para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de depresión con psicosis

| Referencia | Grupo | Desenlace | OR o porcentaje | IC 95% o valor <i>p</i> |
|------------------------|---|--------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Meyers 2009 (16) | Olanzapina más sertralina | Remisión | 41,9% | 0,002 |
| | Olanzapina más placebo | | 23,9% | |
| | Olanzapina más sertralina | Al menos una caída | 15,5% | 0,46 |
| | Olanzapina más placebo | | 10% | |
| | Olanzapina más sertralina | Mareo ortostático | 15,5% | 0,84 |
| | Olanzapina más placebo | | 10% | |
| | Olanzapina más sertralina | Aumento de la ideación suicida | 3,1% | Fisher = 0,21 |
| | Olanzapina más placebo | | 0,7% | |
| Wijstra 2010-2 (17,18) | Imipramina frente a venlafaxina | Respuesta en HAMD | 2,43 ^a | 0,94, 6,28 |
| | Venlafaxina más quetiapina frente a imipramina | | 1,76 | 0,72, 4,30 |
| | Venlafaxina más quetiapina frente a venlafaxina | | 4,02 | 1,56; 10,32 |

Abreviaturas: HAMD: Hamilton Depression Rating Scale.

^a OR ajustado por sexo y duración del episodio actual.

En el 2009 se publicó un metaanálisis (4) que comparó la efectividad clínica del tratamiento farmacológico para pacientes con depresión psicótica con el uso de antidepresivo en monoterapia, monoterapia con antipsicótico y combinación de antidepresivos y antipsicóticos, comparados entre sí y

con placebo, y examinó las diferencias potenciales de respuesta a cada tratamiento en relación con la no respuesta a tratamientos previos en el episodio actual. El reporte cuenta con pocos estudios primarios, cuyos tamaños de muestra son pequeños, y tiene un alto riesgo de sesgo de publicación.

Incluyeron 548 pacientes provenientes de diez estudios con depresión con psicosis, según criterios RDC, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV y DSM-IV-R. Las intervenciones efectivas fueron: la imipramina la fluvoxamina y la mirtazapina, la combinación de antipsicótico con antidepressivo que la monoterapia con uno u otro, y la sertralina más que la paroxetina. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 93 (4).

Tabla 93. Resumen de los resultados del metaanálisis de Wijkstra y colaboradores (4) de la eficacia del manejo farmacológico para depresión psicótica

| Comparación | Número de estudios | Número de participantes Número de eventos por grupo | Desenlace | RR (IC 95%) |
|--|--------------------|---|--|-------------------------------------|
| Amitriptilina frente a placebo | 1 | N = 27 4/14 frente a 0/13 | HRSD < 13 más no psicosis o < 19/2 más 1/3 del puntaje HRSD al ingreso más no psicosis | 8,40 (0,50; 142,27) |
| Imipramina frente a fluvoxamina | 4 | N = 48 16/25 frente a 7/23 | HRSD 17 < 50% | 2,10 (1,06; 4,17) |
| Imipramina frente a mirtazapina | 1 | N = 30 9/15 frente a 3/15 | HRSD 17 < 50% | 3,00 (1,01; 8,95) |
| Sertralina frente a paroxetina | 1 | N = 32 3/18 frente a 3/14 | HRSD17 < 8 más DDERS = 0 | 3,37 (1,19; 9,57) |
| Fluvoxamina frente a venlafaxina | 1 | N = 22 9/11 frente a 6/11 | HRSD 17 < 8 más DDERS = 0 | 1,5 (0,82; 2,75) |
| Tricíclicos frente a no tricíclicos | 1 | N = 78 25/40 frente a 10/38 | HRSD 17 < 50% | 2,36 (1,32; 4,23) |
| Olanzapina frente a placebo | 2 | N = 201 32/101 frente a 28/100 | HRSD 24 < 50% | 1,13 (0,74; 1,73) |
| Amitriptilina frente a Perfenazina | 1 | N = 36 7/19 frente a 3/17 | HRSD 17 < 7 y no delirios | 2,09 (0,64; 6,82) |
| Fluoxetina más Olanzapina frente a placebo | 2 | N = 148 25/48 frente a 28/100 | HRSD 24 < 50% | 1,86 (1,23; 2,82) |
| Amitriptilina más Perfenazina frente a Amitriptilina | 1 | N = 41 14/22 frente a 7/19 | HRSD 17 < 7 y no delirios | 1,73 (0,89; 3,37) |
| Amitriptilina más Perfenazina frente a Perfenazina | 1 | N = 39 14/22 frente a 3/17 | HRSD 17 < 7 y no delirios | 3,61 (1,23; 10,56) |
| Fluoxetina más Olanzapina frente a Olanzapina | 2 | N = 149 25/48 frente a 32/101 | HRSD 24 < 50% | 1,64 (1,10; 2,44) |

Siglas y abreviaturas: HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; DDERS: Dimensions of Delusional Experience Rating; Scale; RR: *risk ratio*; IC: intervalo de confianza.

No hay datos de comparación entre antipsicóticos. En ningún estudio se incluyeron desenlaces relacionados con calidad de vida. Adicionalmente, se analizó un metaanálisis publicado en junio de 2012, que se ubicó después del cierre de las búsquedas, que incluyó ocho estudios de fase aguda, con 762 pacientes, el cual comparó la efectividad de la terapia combinada con antidepresivo y antipsicótico con la monoterapia con cualquiera de estas dos alternativas (19).

Los estudios aleatorizados que compararon el tratamiento combinado con antidepresivo más antipsicótico, comparado con monoterapia con antidepresivo, fueron cinco estudios, que incluyeron 337 pacientes. Con el desenlace ineficacia se encontró superioridad de la combinación sobre la monoterapia con antidepresivo ($n = 378$; RR = 0,76; [IC 95%: 0,59; 0,98]; $p = ,03$; $I^2 = 34\%$). No se encontraron diferencias en las tasas de discontinuación entre los estudios ($n = 342$; RR = 0,89; [IC 95% 0,62-1,29]; $p = ,55$; $I^2 = 0\%$) (19).

Los estudios aleatorizados que compararon el tratamiento combinado con antidepresivo más antipsicótico, comparado con monoterapia con antipsicótico, fueron cuatro estudios, que incluyeron 447 pacientes. El desenlace de interés fue ineficacia definida por el estudio. Se encontró una diferencia significativa a favor de la combinación ($N = 447$; RR = 0,73; [IC 95%: 0,63;0,84]; $p < ,0001$; $I^2 = 0\%$), tanto con el uso de antidepresivos tricíclicos en combinación con antipsicótico de primera generación ($n = 39$; RR = 0,52; [IC 95%: 0,27; 0,97]; $p = 0,04$), como con el uso de inhibidores de la recaptura de serotonina con antipsicótico de segunda generación ($n = 408$; RR = 0,74; [IC 95%: 0,64; 0,86]; $p < ,0001$; $I^2 = 0\%$). No se encontró diferencia en la suspensión del tratamiento en los diferentes estudios ($N = 447$; RR = 0,82; [IC 95%: 0,62; 1,08]; $p = ,16$; $I^2 = 26\%$) (19).

El estudio concluye la superioridad de la combinación con antipsicótico y antidepresivo sobre el uso de la monoterapia con cualquiera de las dos alternativas.

6.2 Seguridad

Respecto a la seguridad, en el estudio de Meyers y colaboradores (16) reportaron que la tasa de abandono fue menor en el grupo de olanzapina más sertralina que en el grupo de olanzapina más placebo: 37,2% frente a 53,1%; (χ^2 : 6,58; $p = 0,01$), y la tasa de abandono por efectos adversos intolerables en el grupo de olanzapina más sertralina fue de 3,1%, y en el de olanzapina más placebo, de 6,9% ($\chi^2 = 1,98$, $p = 0,16$). En la comparación de efectos adversos entre menores y mayores de 60 años no se observaron diferencias, excepto en que los jóvenes tenían mayor frecuencia de ganancia de peso (65,0% frente a 45,1%, χ^2 : 10,21, $P = ,001$) y menos frecuencia de edema de pies (4,3% frente a 13,4%, $\chi^2 = 6,33$, $P = 0,01$).

En lo concerniente a los efectos adversos del estudio de Wijkstra y colaboradores (17), encontraron que la presencia de boca seca fue más frecuente en el grupo de imipramina comparado con el de venlafaxina (57,1% frente a 30,8%, $p = 0,03$), la somnolencia fue más frecuente en los pacientes tratados con venlafaxina más quetiapina que en los tratados con venlafaxina (26,8% frente a 2,6%, $p < 0,01$) y la fatigabilidad fue más frecuente en el grupo de venlafaxina más quetiapina que en el de venlafaxina (34,2% frente a 7,7%, $p < 0,01$). No encontraron diferencia en la frecuencia de los demás efectos adversos (visión borrosa, manos frías, estreñimiento, mareo, cefalea, insomnio, fallas de memoria, nerviosismo, inquietud, mal sabor, diaforesis o temblor) entre los grupos de tratamiento.

En el otro reporte de Wijkstra y colaboradores (18) sobre la seguridad, describieron que los pacientes que recibían venlafaxina más quetiapina tenían mayor incremento en el peso (3,8 kg [DE = 4]) que los que recibían imipramina (0,8 kg [DE = 3]) o venlafaxina (0,5 kg [DE = 4]). No encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en la presentación de diversos efectos adversos.

Un estudio de cohortes realizado en pacientes tratados para depresión psicótica con olanzapina evaluó si el aumento de la edad está asociado con una disminución en la ganancia de peso con el tratamiento después de controlar por variables de confusión, si el incremento en la dosis de olanzapina cuando es medida en miligramos de exposición acumulada se correlaciona con la ganancia de peso y, finalmente, si la proporción de participantes que completan 12 semanas de tratamiento experimentan aumento de peso de forma clínicamente significativa (27% a partir del peso inicial) (20). Este estudio se montó a partir de información de un experimento clínico aleatorizado de manejo de depresión psicótica en que fueron seguidos 118 sujetos, 61 menores de 60 años y 57 con 60 años o más, por un periodo de 12 semanas.

En este análisis secundario de un ensayo clínico doble ciego también se usó sertralina, pero se desconoce el efecto de esta última en el desenlace. Aunque hubo pérdidas en el seguimiento y baja potencia estadística para evaluar interacción entre edad y peso. En el análisis estadístico ajustaron por las siguientes potenciales variables de confusión: edad, etnia, sexo, puntaje en la escala de Hamilton de 24 ítems, subtipo de depresión (atípica o melancólica), abuso de sustancias a lo largo de la vida, fumar, uso de antipsicóticos atípicos al inicio (por al menos dos semanas en el último mes), pérdida de peso en el mes anterior a la entrada al estudio, ganancia de peso estimada en el mes anterior antes de entrar al estudio e índice de masa corporal (IMC) (20).

El estudio concluye que cada diez años de incremento en edad está asociado con un menor aumento de peso con olanzapina en 0,6 kg (IC 95%: -0,10; -0,01, $p = 0,01$), y que el incremento de 1.000 mg en la dosis acumulada de olanzapina está asociado con un aumento de peso con olanzapina en 3,6 kg (IC 95%: 2,7; 4,5), $p < 0,0001$. No se encontró interacción entre edad y dosis acumulada de olanzapina (20).

El 61% de los jóvenes y el 58% de los ancianos tuvieron aumento de peso clínicamente significativo (ganancia del 7% o más) al finalizar el estudio a las 12 semanas ($\chi^2 = 0,07$, d.f. = 1, $p = 0,78$). Mientras que el 20% de los jóvenes y el 16% de los ancianos experimentaron “marcado” aumento de peso a las 12 semanas (15% o más) ($\chi^2 = 0,19$, d.f. = 1, $p = 0,67$) (20).

6.3 Tasas de abandono del tratamiento

Las tasas de abandono varían entre un 9% y un 41%, según la intervención, pero no encontraron diferencias significativas en las tasas de abandono entre los diversos tratamientos en el metaanálisis de Wijkstra y colaboradores (4) (véase evaluación de calidad de los estudios en el anexo 4, perfiles de evidencia).

En la tabla de calidad de la evidencia 12 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 12. Actualización de la evidencia capítulo de recomendación 24

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|----------------------------------|-------------------------|
| Amitriptilina frente a perfenazina | Respuesta | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Amitriptilina frente a placebo | Repuesta | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Amitriptilina y perfenazina frente a amitriptilina | Respuesta | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Amitriptilina y perfenazina frente a Perfenazina | Respuesta | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Amoxapina frente a Amitriptilina y perfenazina | Respuesta | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Antidepresivos tricíclicos frente a otros antidepresivos | Respuesta en síntomas depresivos | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos clásicos frente a Antidepresivos tricíclicos | Remisión/respuesta | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Antidepresivos frente a placebo | Respuesta | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Antipsicótico frente a placebo | Respuesta | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Antipsicótico y antidepresivo frente a | Respuesta | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|--|-------------------------|
| antipsicótico | Abandono | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| Fluoxetina y olanzapina frente a olanzapina | Respuesta | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Fluoxetina y olanzapina frente a placebo | Respuesta | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Fluvoxamina frente a venlafaxina | Respuesta | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Imipramina frente a fluvoxamina | Respuesta | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandono | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Imipramina frente a venlafaxina y quetiapina | Remisión | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Respuesta | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Ausencia de síntomas psicóticos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Intentos de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| | Remisión | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Respuesta | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Recaídas | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA | |
| Imipramina frente a venlafaxina | Remisión 7 semanas | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Respuesta 7 semana | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Ausencia de síntomas psicóticos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Eventos adversos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Remisión 22 semanas | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Respuesta 22 semanas | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Recaídas 22 semanas | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Imipramina frente a mirtazapina | Respuesta en síntomas depresivos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Olanzapina frente a placebo | Respuesta | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Remisión | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono por efectos adversos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono por falta de efectividad | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Eventos adversos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Eventos adversos (ganancia de peso) | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Eventos adversos (cambio desde peso basal) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Eventos adversos (sedación) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Respuesta en síntomas depresivos depresión psicótica | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandonos | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|---|--------------------------------------|-------------------------|
| Olanzapina y sertralina frente a olanzapina y placebo | Remisión | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por falta de mejoría | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por eventos adversos | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Abandonos por respuesta insuficiente | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Eventos adversos (aumento de peso) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Eventos adversos (somnia/sedación) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Eventos adversos (caídas) | ⊕⊕⊖⊖ BAJA |
| | Ideación suicida | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Sertralina frente a paroxetina | Respuesta | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Abandono | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| Venlafaxina frente a venlafaxina y quetiapina | Remisión 7 semanas | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Respuesta v | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| | Ausencia de síntomas psicóticos | ⊕⊕⊕⊖ MODERADA |
| | Intento de suicidio | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| | Eventos adversos (ganancia de peso) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA |
| | Respuesta 22 semanas | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Recaída 22 semanas | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |
| | Remisión 22 semanas | ⊕⊖⊖⊖ MUY BAJA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En las guías fuente recomiendan la combinación de antidepresivo y antipsicótico para el manejo de la depresión psicótica. NICE puntualiza que se desconoce la duración óptima y las dosis de tratamiento y en la guía canadiense se recomienda la Terapia electroconvulsiva (TEC) o un antipsicótico más antidepresivo con nivel 1 de evidencia. Con la información disponible para las guías fuente se concluyó que la combinación fue superior a la monoterapia con antipsicóticos pero no al uso de antidepresivos como monoterapia.

Existen limitaciones importantes para la generación de recomendaciones de terapia para este grupo de pacientes por el hecho de ser una entidad poco frecuente con la cual se han realizado pocos estudios, la mayoría de ellos con limitaciones metodológicas.

Para la actualización de la evidencia se incluyeron cinco artículos que incluyeron experimentos clínicos, estudios de cohortes y dos meta-análisis. En general la calidad de los estudios se calificó como muy baja teniendo en cuenta que los tamaños de muestra por lo general fueron pequeños, la falta de cegamiento en algunos estudios y en otros casos por tratarse de análisis secundarios.

Como conclusión de la actualización partiendo del meta-análisis más reciente que sintetizó la información más actualizada (19) se concluyó la superioridad de la combinación de antidepresivos y antipsicóticos sobre cualquiera de las dos alternativas por lo que nuestra recomendación se elaboró en ese sentido.

En la sesión de formulación de recomendaciones se discutió los hallazgos de la literatura y la inclusión de la terapia electroconvulsiva basados en la recomendación de la guía fuente ya que no se encontró literatura actualizada sobre el tema.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente con depresión psicótica reciba un tratamiento adecuado, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Personal entrenado con los conocimientos necesarios para dar recomendaciones pertinentes al paciente y sus familiares para el manejo farmacológico y la terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación.
- Acceso a las estrategias farmacológicas consideradas.
- Acceso a TECAR.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

La estrategia terapéutica será seleccionada de acuerdo con las características individuales del paciente, para limitar los riesgos derivados de uso de medicamentos, según los hallazgos de seguridad ya expuestos.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión "FUNIDEP" como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. En el caso específico de la depresión psicótica opinaron que por el compromiso de la capacidad de juicio del paciente se deben tener en cuenta adicionalmente las preferencias de las familias en las decisiones terapéuticas.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

Se recomienda realizar estudios con seguimientos a más largo plazo para evaluar efectividad y seguridad de las medidas farmacológicas enunciadas en la fase de mantenimiento. Así mismo, será relevante evaluar la efectividad y seguridad de otras combinaciones de antipsicóticos atípicos con antidepresivos de manejo usual en la actualidad. No hay evidencia, por lo cual se requerirían más estudios para evaluar si hay diferencias en eficacia entre los distintos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También, se requiere investigación más actualizada respecto a la efectividad y seguridad de la terapia electroconvulsiva, referente al estándar de tratamiento actual de combinación de antipsicótico más antidepresivo.

Referencias

1. Johnson J, Horwath E, Weissman MM. The validity of major depression with psychotic features based on a community study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:1075-81.
2. Rothschild AJ. Challenges in the treatment of depression with psychotic features. *Biol Psychiatry*. 2003;53:680-90.
3. Forty L, Jones L, Jones I, et al. Is depression severity the sole cause of psychotic symptoms during an episode of unipolar major depression? A study both between and within subjects. *J Affect Disord*. 2009;114:103-9.
4. Wijkstra J, Burger H, van den Broek WW, et al. Long-term response to successful acute pharmacological treatment of psychotic depression. *J Affect Disord*. 2009;114:103-9.
5. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2010.
6. Anton RF Jr, Burch EA Jr. Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1203-8.
7. Bellini L, Gasperini M, Gatti F, et al. A double-blind study with fluvoxamina versus desipramine combined with placebo or haloperidol in delusional depression. *Critical Issues in the treatment of affective disorders*. 1994;9:32-36.

8. Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:597-604.
9. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, et al. The Pharmacological treatment of delusional depression *Am J Psychiatry*. 1985;142:430-6.
10. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, et al. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1631-3.
11. Zanardi R, Franchini L, Serreti A, et al. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:26-9.
12. Dannon PN, Lowengrub K, Gonopolski Y, et al. Current and emerging somatic treatment strategies in psychotic major depression. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:73-80.
13. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, et al. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2006;188:410-5.
14. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord*. 2009;117:S44-53
15. Petrides G, Fink M, Husain MM, et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from Core J Ect. 2001;17:244-53.
16. Meyers BS, Flint AJ, Rothschild AJ, et al. A Double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline versus olanzapine plus placebo for psychotic depression the study of pharmacotherapy of psychotic depression (STOP-PD). *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:838-47.
17. Wijkstra J, Lijmer J, Balk F, et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD004044. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009
18. Wijkstra J, Burger H, van den Broek WW, et al. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121:190-200.
19. Farahani A, Correll CU. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:486-96.
20. Smith E, Rothschild AJ, Heob M, et al. Weight gain during olanzapine treatment for psychotic depression: effects of dose and age. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23:130-7.

Capítulo 25. Tratamiento con terapia ocupacional

1. Preguntas

40. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿el deterioro funcional, las comorbilidades médicas o la resistencia al tratamiento son indicadores de inicio de tratamiento con terapia ocupacional?

41. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión, ¿es el tratamiento con terapia ocupacional más el tratamiento estándar (antidepresivos o psicoterapia) comparado con tratamiento estándar solo más efectivo en términos de respuesta, remisión de síntomas, mejoramiento de la calidad de vida, recuperación funcional o disminución del riesgo suicida, intento de suicidio o suicidios?

2. Recomendaciones

25.1 En todo paciente adulto hospitalizado por depresión grave se recomienda intervención de terapia ocupacional (En pacientes psicóticos se iniciará una vez los síntomas no interfieran con el desarrollo de las actividades).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

25.2 Se recomienda terapia ocupacional en adultos con depresión resistente al tratamiento o con deterioro funcional significativo, según criterio clínico.

Recomendación débil a favor de la intervención.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos psiquiatras en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente resistente o grave con psicosis.

4. Fundamentación

La depresión es una de las condiciones médicas de mayor impacto negativo sobre los resultados de trabajo, incluso por encima de enfermedades tan debilitantes como la artritis reumatoide y la enfermedad isquémica del corazón. Los empleados deprimidos tienen un mayor riesgo a corto y largo plazos de ausentarse por enfermedad y de reclamar más pensiones por invalidez que los no

deprimidos. De las diez enfermedades crónicas más comunes, la depresión es la que más se asocia con reducción de la productividad en el lugar de trabajo. No ser capaz de trabajar en el mercado debido a la depresión puede conducir dificultades en los ámbitos económico y social. Esto, a su vez, puede tener un impacto negativo adicional sobre el curso de la depresión, iniciando una espiral descendente. La carga financiera de incapacidad para el trabajo relacionado con la depresión para la sociedad es considerable, y solo seguirá aumentando (1).

La terapia ocupacional tiene como objetivo principal que las personas puedan participar en las actividades de la vida cotidiana, incluyendo la capacidad de trabajar. Esta rama de la salud mental se encarga de intervenciones de base comunitaria, dirigidas a mejorar la participación en las ocupaciones que incluyen adaptación al medio ambiente, estrategias de afrontamiento e intervenciones profesionales, que mejoran el autocuidado, la productividad y el ocio (2).

La restauración de las capacidades funcionales es un elemento clave en el tratamiento de estos pacientes. Los terapeutas ocupacionales logran este resultado mediante el trabajo con las personas y comunidades para mejorar su capacidad de participar en las ocupaciones (utilizado en términos de actividades, y no solo se refiere al empleo) que quieren, necesitan o se espera que hagan. De acuerdo con la Federación Mundial de Terapeutas Ocupacionales, los objetivos de la *terapia ocupacional* (TO) son: “[...] promover, desarrollar, restaurar y mantener las capacidades necesarias para hacer frente a las actividades diarias, para prevenir la disfunción. La rehabilitación debe centrarse en la identificación y la superación de la salud, los obstáculos de carácter personal, psicológico y sociolaboral” (1,3).

Por lo anterior, es necesario evaluar la eficacia de la terapia ocupacional en el paciente con diagnóstico de depresión, con el propósito de disminuir la variabilidad en la práctica clínica y ofrecer alternativas terapéuticas eficaces, y determinar en qué momento se debe indicar este tipo de intervención. En el anexo 14 se presenta un documento en el que se profundiza sobre el empleo de la terapia ocupacional para el tratamiento de la depresión.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

No se obtuvo evidencia relacionada con la pregunta.

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

En el análisis de la evidencia sobre la efectividad de terapia ocupacional en pacientes con depresión se incluyeron dos ECA. El primero (4), es un estudio piloto que evalúa la efectividad del programa de tratamiento multimodal y multidisciplinario en depresión resistente, en el que se analizaron 64

pacientes: 30 en tratamiento habitual (TAU) y 34 en tratamiento experimental denominado Re-ChORD, que consiste en un tratamiento intensivo, limitado en tiempo, para pacientes ambulatorios, de cuatro meses de duración. Los componentes principales son el manejo farmacológico, psicoterapia interpersonal basada en grupos y terapia ocupacional grupal, comparada con el tratamiento habitual. La duración del seguimiento fue de cuatro meses y el desenlace principal fue la remisión (definida como Ham-D 17 \leq 7 a los 4 meses), y cambios en los puntajes de BDI-II y HSCL (Hopkins Symptom Checklist). Analizaron con regresión logística las diferencias significativas de los desenlaces. La frecuencia de remisión grupo TAU fue de 13,3% (4 sujetos) y en el grupo Re-ChORD, de 35,3% (12 sujetos); el RR calculado fue de 2,6 (IC 95%: 0,95; 7,34), y la frecuencia en respuesta al tratamiento de 16,7% (5) en TAU frente a 35,3% (12) en Re-ChORD (RR calculado 2,1 [IC 95%: 0,84; 5,32]).

En el otro ECA, Schene y colaboradores (5) evaluaron la costo efectividad de la adición de la terapia ocupacional al tratamiento usual. Incluyeron 62 pacientes, 30 en tratamiento usual más terapia ocupacional y 32 pacientes en el grupo control. Los pacientes fueron seguidos 3, 6, 12 y 42 meses. Las medidas de desenlace fueron presencia de depresión (DSM-IV y escala BDI), retorno al trabajo, estrés laboral y costos del cuidado en salud mental. Los investigadores encontraron diferencias significativas haciendo un análisis solo de la variable tiempo entre los 0 y 6 meses ($p = 0,007$); y al evaluar la variable tiempo entre los 0 y 12 meses ($p < 0,001$). En los seis primeros meses, el 63% de los pacientes con tratamiento usual no tenía criterios de depresión según el DSM-IV, mientras que en el grupo de intervención con TO la remisión fue del 39% ($p = 0,007$), y en el mes 12 fue de 71% y 56%, respectivamente ($p = 0,23$); el HR de retorno al trabajo de los sujetos que no trabajaban al inicio del estudio fue de 2,71 (IC 95%: 1,16; 6,29) a favor del grupo de intervención con TO, el promedio en reasumir actividades laborales fue de 207 días para la intervención y 299 para el grupo control. En los modelos de regresión no encontraron que la variable tratamiento o la interacción entre tratamiento y tiempo fueran significativas.

En la tabla de calidad de la evidencia 13 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 13 para el capítulo de recomendación 25.

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|-------------------------|--------------------------------|
| Terapia ocupacional más tratamiento usual frente a tratamiento usual | Remisión a los 3 meses | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Terapia ocupacional más tratamiento usual frente a tratamiento usual | Remisión a los 6 meses | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Terapia ocupacional frente a tratamiento usual | Remisión a los 4 meses | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Terapia ocupacional frente a tratamiento usual | Respuesta a los 4 meses | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En las guías fuente no se encontró evidencia acerca de la efectividad de la terapia ocupacional en depresión. De la búsqueda de novo solo se incluyeron dos estudios de buena calidad regular, en los cuales los resultados de uno de los estudios muestran una tendencia a la mejoría en los pacientes que reciben terapia ocupacional además del tratamiento estándar, hallazgos que no fueron significativos, y en el segundo estudio los resultados muestran datos contrarios (los pacientes sin la intervención remitieron más que los intervenidos), hallazgo que se puede explicar porque los pacientes con cuadros clínicos más graves quedaron asignados en el grupo de intervención. Con esta evidencia no es posible concluir que la terapia ocupacional más tratamiento estándar sea mejor que el tratamiento habitual para la depresión.

Sin embargo, se considera que la importancia en la práctica clínica de la terapia ocupacional más el tratamiento habitual para depresiones refractarias o psicótica puede ser útil en el tratamiento de estos pacientes, por los efectos que puede producir la terapia, como: disminución de síntomas depresivos, mejoría en la autoestima, comunicación, relaciones familiares y sociales, mayor independencia en las actividades de la vida diaria, mayor participación en actividades de ocio y tiempo libre, restauración del funcionamiento ocupacional y cambios motivacionales que favorecerían en últimas una recuperación en la calidad de vida.

El GDG consideró que no hay evidencia que soporte el uso de terapia ocupacional en pacientes con diagnóstico de depresión y, por lo tanto, su indicación dependerá de la condición clínica de cada paciente y estará sujeto a criterio del psiquiatra tratante. Sin embargo, se consideró que la única indicación para el uso de rutina se da como parte de las intervenciones que recibe un paciente con depresión grave que se encuentra en tratamiento intrahospitalario por su trastorno.

8. Requisitos estructurales

Para garantizar la prestación de una adecuada atención del paciente con depresión severa que esté hospitalizado, así como en el caso de que sea prescrita por el especialista tratante la terapia ocupacional, se debe tener disponibilidad de los siguientes recursos:

- Instalaciones físicas adecuadas que permitan realizar las diferentes actividades de terapia ocupacional organizadas para los pacientes.
- Terapeutas ocupacionales entrenados con los conocimientos necesarios para la evaluación y manejo de pacientes con depresión.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

El uso de terapia ocupacional adicional a la intervención terapéutica habitual en la depresión puede promover la restauración de las capacidades funcionales; este es un elemento clave en el tratamiento de dichos pacientes. El objetivo principal de la terapia ocupacional es que las personas puedan participar en las actividades de la vida cotidiana, incluyendo la capacidad de trabajar. Todos estos, elementos indispensables para retornar a una vida funcional y estable. Además, produce beneficios en el manejo de la depresión a corto y largo plazos. Sin embargo, este tipo de intervención se debe aplicar en casos muy específicos, de acuerdo con el criterio clínico. No se considera que la intervención pueda producir daño alguno.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular no se hizo manifiesta algún valor o preferencia en particular.

11. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

12. Recomendaciones para investigación

El uso de terapia ocupacional más tratamiento estándar es una alternativa para los pacientes con enfermedad mental; sin embargo, no existe evidencia de calidad sobre los posibles beneficios en este

tipo de intervención, tanto en términos de mejoría de los síntomas, prevención de riesgo, seguimiento a largo plazo ni implicaciones económicas. Por ello se considera que este es un campo en el que se pueden realizar múltiples tipos de estudios, tanto clínicos como económicos.

Referencias

1. Hees HL, Koeter MW, de Vries G, et al. Effectiveness of adjuvant occupational therapy in employees with depression: design of a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2010;10:558.
2. Hand C, Law M, McColl MA. Occupational therapy interventions for chronic diseases: a scoping review. *Am J Occup Ther*. 2011;65:428-36.
3. Désiron HA, de Rijk A, Van Hoof E, Donceel P. Occupational therapy and return to work: a systematic literature review. *BMC Public Health*. 2011;2;11:615.
4. Murray G, Michalak EE, Axler A, et al. Relief of chronic or resistant depression (Re-ChORD): a pragmatic, randomized, open-treatment trial of an integrative program intervention for chronic depression. *J Affect Disord*. 2010;243-8.
5. Schene AH, Koeter MW, Kikkert MJ, et al. Adjuvant occupational therapy for work-related major depression works: randomized trial including economic evaluation. *Psychol Med*. 2007;351:62.

Capítulo 26. Tratamiento en el hospital día

1. Preguntas

42. ¿Cuál es la efectividad en términos de remisión de síntomas, mejoría de calidad de vida, recuperación funcional o disminución del riesgo suicida, intento de suicidio y suicidios de realizar hospitalización diurna en pacientes con diagnóstico de depresión en tratamiento que presentan riesgo de suicidio, síntomas psicóticos, descuido de sí mismo o deterioro funcional importante, comparado con el manejo ambulatorio?

2. Recomendaciones

26.1 No se recomienda la hospitalización diurna para el manejo de adultos con diagnóstico de depresión.

Recomendación débil en contra de la intervención.

3. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos psiquiatras en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de episodio depresivo o el trastorno depresivo recurrente resistente o grave con psicosis.

4. Fundamentación

La hospitalización diurna (también conocida como hospital día) es una intervención utilizada en la psiquiatría desde la década de los años cuarenta; su auge aumentó notoriamente en Norteamérica después de los años sesenta (1). Aunque las investigaciones que han estudiado el tema de esta intervención no son numerosas, parece ser claro que disminuye los costos, al compararse con la hospitalización o internación convencional. Se ha demostrado que esta última es además innecesaria en muchos casos. Las funciones principales de la hospitalización diurna son: actuar como una alternativa a la hospitalización en pacientes con trastornos agudos; disminuir la duración de estas hospitalizaciones; rehabilitar y mantener el tratamiento de pacientes con trastornos crónicos, y apoyar el tratamiento de pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos ambulatorios (1). Se ha afirmado que la hospitalización diurna promueve una recuperación más rápida, mejora el funcionamiento social, reduce las dificultades familiares de los pacientes, disminuye la duración de las hospitalizaciones y

reduce las tasas de recurrencia. Así mismo, ha sido criticada porque podría causar una “institucionalización” de los pacientes, al impulsarlos a asistir por largos periodos (1).

Se ha estudiado la hospitalización diurna en el contexto general de los trastornos mentales severos (1), categoría en la que entran los pacientes con depresión que tienen además síntomas psicóticos, ideación suicida o deterioro funcional importante, por lo que es fundamental establecer la eficacia en este grupo de pacientes.

5. Resumen de hallazgos y relación con las recomendaciones de las guías fuente

5.1 Evidencia guía NICE 90

En la guía fuente describen que no hay evidencia suficiente para determinar si hay una diferencia clínica importante entre el tratamiento en hospitalización diurna comparado con el tratamiento ambulatorio en la reducción del riesgo de suicidio, mejoría del estado mental o mejoramiento del funcionamiento social. Por ello no se realiza una recomendación respecto a implementar este tipo de intervención en los pacientes con diagnóstico de depresión que se encuentran en tratamiento (2).

6. Resumen de hallazgos de actualización de la evidencia

En la actualización de la evidencia sobre la efectividad de hospitalización diurna en pacientes con diagnóstico de depresión se encontró un metaanálisis realizado por Marshall y colaboradores (3), en el que se analizaron diez estudios clínicos aleatorizados, que sumaron 2.685 pacientes, que incluía adultos entre 30-50 años, de ambos sexos, en el que había pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y trastornos del ánimo, donde las intervenciones evaluadas fueron los efectos de la hospitalización diurna para tratamiento de pacientes agudos en términos de viabilidad (definida como el porcentaje de reducción en admisiones a hospitalización que podrían lograrse por referir a los pacientes a hospital día), adherencia, duración, readmisiones, desempleo, calidad de vida y satisfacción, comparado con tratamiento de internación estándar en personas con enfermedad psiquiátrica aguda. El tiempo de seguimiento de los pacientes fue entre 2 y 24 meses.

No encontraron diferencias entre hospitalización diurna y manejo intrahospitalario para el desenlace calidad de vida reportada por los pacientes con diferentes tipos de enfermedad mental, según un 1 ECA, $n = 1.117$, la diferencia ponderada de medias fue de 0,01 (IC 95%: -0,13; 0,15). Tampoco encontraron diferencias en número de pérdidas en el seguimiento en 5 ECA, $n = 1.694$, RR 0,94 (IC 95%: 0,82; 1,08) (3).

La duración de la hospitalización índice fue más larga en pacientes en hospital día que en internación, hallazgo consolidado de 4 ECA, $n = 1.582$, con una diferencia de medias ponderada de 27,47 días (IC 95%: 3,96; 59,98). La duración de la hospitalización fue más larga en hospital día que en internación, 3 ECA, $n = 265$, con diferencia de medias ponderada de 2,34 días (IC 95%: 1,97; 2,70). Tampoco hubo diferencias en término de readmisiones en 5 ECA, $n = 667$, RR = 0,91 (IC 95%: 0,72; 1,15), en desempleo 1 ECA, $n = 179$, RR = 0,88 (IC 95%: 0,66; 1,19) ni en la satisfacción respecto al tipo de tratamiento en 1 ECA, $n = 1.117$, diferencia de medias ponderada 0,06 (IC 95%: -0,18; 0,30).

En la tabla de calidad de la evidencia 14 se presenta el resumen de la evaluación de las comparaciones entre las intervenciones para cada desenlace de la evidencia incluida en la actualización para elaborar la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo 4.

Tabla de calidad de la evidencia 14. Actualización de la evidencia para el capítulo de recomendación 26

| Comparación | Desenlace | Calidad de la evidencia |
|--|--|-------------------------|
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Funcionamiento social a los 12 meses | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Funcionamiento social a los 24 meses | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Muerte (suicidio y eventos adversos) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Muerte (otras causas) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Muerte (todas las causas) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Funcionamiento social al egreso | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Funcionamiento social a los 3 meses | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Funcionamiento social a los 12 meses | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Muerte por todas las causas | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Muerte (suicidios y eventos adversos) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Muerte (estimativo global, todas las causas) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Calidad de vida al egreso | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Calidad de vida a los 3 meses | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |
| Hospitalización diurna frente a Hospitalización convencional en unidades psiquiátricas | Calidad de vida a los 12 meses | ⊕⊕⊕⊕ BAJA |

7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En la guía fuente se encontró que no hay evidencia que apoye el uso de hospitalización diurna en términos de ventaja respecto a la eficacia, el riesgo de suicidio, ni funcionamiento social, comparado con el manejo ambulatorio para los pacientes con depresión.

En la actualización de la evidencia se encuentra que en el metaanálisis de Marshall y colaboradores (3) incluyen pacientes con trastornos mentales diversos, que limitarían la aplicabilidad de los resultados a los pacientes con depresión; por otro lado, los resultados no son concluyentes, es decir, no fue posible encontrar diferencias entre hospitalización diurna y manejo intrahospitalario en cuanto al desenlace de calidad de vida.

Por lo tanto, el GDG consideró que no hay evidencia en la literatura que soporte el uso de hospitalización diurna en pacientes con diagnóstico de depresión en tratamiento que presenten riesgo de suicidio, síntomas psicóticos, descuido de sí mismo o deterioro funcional importante, y por lo tanto no se recomienda su uso, sin embargo consideró que la prescripción de este tipo de manejo queda a criterio del especialista, según la condición clínica del paciente.

8. Requisitos estructurales

En caso de ordenarse una hospitalización diurna, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Instalaciones físicas adecuadas que permitan realizar las diferentes actividades diurnas organizadas para los pacientes.
- Equipo multidisciplinario entrenado con los conocimientos necesarios para evaluar al paciente, que debe incluir mínimo: terapeuta ocupacional, psicólogo, trabajador social, enfermera profesional y auxiliares, y médico especialista en psiquiatría.

9. Consideraciones sobre beneficios y riesgos

Las consideraciones de riesgo y beneficio sobre la intervención deben ser realizadas por el especialista tratante en caso de ordenar la hospitalización parcial a la luz de los casos particulares. Con la evidencia disponible no son evidentes los beneficios de este tipo de intervención para el tratamiento de pacientes con depresión.

10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la elaboración de las recomendaciones participó la Fundación Unidos Contra la Depresión “FUNIDEP” como representantes de los pacientes. Los delegados aportaron en el desarrollo de las mismas. Para esta recomendación en particular no se hizo manifiesta algún valor o preferencia en particular.

11. Implicaciones sobre los recursos

La hospitalización diurna es una alternativa de tratamiento para los pacientes con enfermedad mental; sin embargo, no existe evidencia de buena calidad sobre los posibles beneficios en este tipo de intervención, tanto en términos de mejoría de los síntomas, prevención de riesgo, seguimiento a largo plazo ni implicaciones económicas. Por ello se considera que es un campo en el cual se pueden realizar múltiples tipos de estudios, tanto clínicos como económicos.

12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si hay nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

13. Recomendaciones para investigación

La hospitalización diurna es una alternativa de tratamiento para los pacientes con enfermedad mental; sin embargo, no existe evidencia de buena calidad sobre los posibles beneficios en este tipo de intervención, tanto en términos de mejoría de los síntomas, prevención de riesgo, seguimiento a largo plazo ni implicaciones económicas. Por ello se considera que es un campo en el que se pueden realizar múltiples tipos de estudios, tanto clínicos como económicos, particularmente en el contexto del sistema de salud colombiano.

Referencias

1. Marshall M, Crowther R, Almaraz-Serrano A, et al. Systematic reviews of the effectiveness of day care for people with severe mental disorders: (1) Acute day hospital versus admission; (2) Vocational rehabilitation; (3) Day hospital versus outpatient care. *Health Technol Assess.* 2001;5:1-75.
2. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) (National Clinical Practice Guideline

- 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists; 2010.
3. Marshall M, Crowther R, Sledge WH, Rathbone J, Soares-Weiser K. Day hospital versus admission for acute psychiatric disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD004026

Glosario

A

Abandono del tratamiento. Terminación del tratamiento por parte del paciente y sin mutuo acuerdo con su médico, a pesar de la necesidad terapéutica de continuar en manejo.

Adherencia terapéutica. Acción y el efecto de adherirse o apegarse a los lineamientos establecidos en un protocolo, o una intervención farmacológica o no farmacológica. Implica la participación activa y voluntaria del paciente en el curso de la intervención, aceptada de mutuo acuerdo, con el fin de producir un resultado deseado.

Ansiolíticos. Grupo heterogéneo de sustancias empleadas en el tratamiento de la ansiedad. Estas incluyen los sedantes tradicionales, las benzodiazepinas y algunos antihistamínicos y anticolinérgicos.

Antidepresivos. Cualquiera de las sustancias, sean químicas o farmacológicas, utilizadas para tratar síndromes depresivos.

Antidepresivos de acción dual (inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina).

Antidepresivos que bloquean la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina. Combinan la inhibición potente del transportador de serotonina (SERT) de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, con inhibición en diferentes grados del transportador de noradrenalina (NET). Un tercer mecanismo que tienen estos antidepresivos es el aumento de la dopamina en la corteza prefrontal, lo cual, teóricamente, les da otra ventaja farmacológica en el tratamiento de depresión.

Antidepresivos inhibidores de la recaptación de noradrenalina y de dopamina. El bupropión es el agente prototípico de este grupo. Actúa mediante inhibición del transportador de dopamina (DAT) y el de norepinefrina (NET). Su efecto antidepresivo parece estar explicado por la acción inhibitoria más potente de sus metabolitos activos.

Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina. Inhibidores selectivos del transportador de norepinefrina (NET). Tienen un mayor grado de ocupación del NET, lo cual parece ser necesario para una óptima eficacia antidepresiva, en ausencia de inhibición de los transportadores de serotonina o de dopamina con los que puedan tener acciones sinérgicas.

Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Antidepresivos que comparten la característica de ser inhibidores potentes y selectivos de la recaptación de serotonina. Inhiben el SERT. Actúan tanto en la terminal axónica presináptica, como, a escala somatodendrítica, en la neurona serotoninérgica.

Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y antagonistas 5HT. Grupo de antidepresivos que se caracterizan por inhibir la recaptación de serotonina e inhibir receptores serotoninérgicos como el 5HT_{2A} y el 5HT_{2C}.

Antidepresivos noradrenérgicos y específicos serotoninérgicos. Antidepresivos que aumentan los niveles de serotonina y de noradrenalina mediante el bloqueo de receptores α_2 presinápticos, lo cual resulta en desinhibición de la liberación de serotonina y de noradrenalina.

Antidepresivos tricíclicos. Llamados así por su estructura química de tres anillos, son antidepresivos clásicos que actúan bloqueando las bombas de recaptación de noradrenalina, o de noradrenalina y serotonina. La mayoría bloquea tanto la recaptación de noradrenalina como la de serotonina (inhibiendo sus transportadores NET y SERT, respectivamente). Además, algunos de estos medicamentos tienen acciones antagonistas sobre receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C}.

Antipsicótico. Término aplicado a diferentes clases químicas de drogas utilizadas en el tratamiento sintomático de las psicosis y de estados de agitación psicomotora.

Antipsicóticos atípicos. Desde el punto de vista clínico, se definen por sus propiedades clínicas atípicas, que los distinguen de los antipsicóticos convencionales (producen menores síntomas extrapiramidales y son mejores para síntomas negativos). Con una perspectiva farmacológica, se los puede definir según sus mecanismos de acción: antagonistas serotonina-dopamina; antagonistas D₂ con rápida disociación; agonistas parciales D₂; agonistas parciales de serotonina en receptores 5HT_{1A}.

Antipsicóticos típicos. Las acciones terapéuticas de los antipsicóticos típicos (convencionales) se deben al bloqueo de los receptores D₂ en la vía dopaminérgica mesolímbica: disminuyen la hiperactividad de esta vía, lo cual guarda relación con el control de los síntomas psicóticos positivos. El bloqueo de dichos receptores en las demás vías dopaminérgicas se asocia a los efectos adversos de tales medicamentos.

Atención ambulatoria. Modalidad de atención en la cual toda actividad, procedimiento o intervención se realizan sin necesidad de internar u hospitalizar al paciente.

Atención hospitalaria. Modalidad de atención que requiere internar al paciente, según el criterio médico del profesional tratante.

Atención primaria. Asistencia sanitaria esencial accesible a todos los individuos y las familias de la comunidad a través de medios aceptables para ellos, con su plena participación y a un costo asequible para la comunidad y el país.

B

Benzodiacepina. Cualquiera de un grupo de aminas aromáticas lipofílicas que actúan sobre el receptor GABA y son utilizadas clínicamente como ansiolíticos, hipnóticos, y anticonvulsivantes.

Biodisponibilidad. Cantidad relativa y velocidad con la que un fármaco alcanza sin cambios la circulación sistémica, y está disponible para hacer efecto.

C

Calidad de Vida. Percepción del individuo sobre su propia vida dentro del contexto de la cultura y el sistema de valores en los cuales vive en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus patrones y sus preocupaciones.

Cáncer. Es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo.

Casos y controles. Diseño de estudio en el que compara un grupo que presenta un desenlace de interés con un grupo de personas sin dicho desenlace.

Cefalea. Dolor de cabeza por cualquier causa.

Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D). Es una escala corta de autorreporte, diseñada para medir síntomas depresivos en la población general. Los ítems de la escala corresponden a síntomas asociados a la depresión. Fue desarrollada para su utilización en estudios epidemiológicos de sintomatología depresiva en la población general, y mide el estado actual de los síntomas depresivos, con énfasis en el componente afectivo y el estado de ánimo depresivo.

Centro de atención primaria de salud. Centro que a menudo es el primer punto de contacto con el sistema de salud. Los centros de atención primaria de salud generalmente proporcionan la evaluación y el tratamiento inicial a los problemas de salud más comunes, y derivan aquellos que requieren diagnósticos y tratamientos más especializados a los dispositivos con profesionales más calificados.

CIE-10. La clasificación internacional de enfermedades, en su décima revisión, es la clasificación diagnóstica internacional estándar para fines epidemiológicos, de gestión de salud y de uso clínico. Estos incluyen el análisis de la situación sanitaria general de los grupos de población y el seguimiento de la incidencia y la prevalencia de enfermedades y otros problemas de salud en relación con otras variables, como las características y las circunstancias de las personas afectadas, la asignación de recursos y la calidad de los servicios. Se utiliza para clasificar las enfermedades y otros problemas de salud registrados; por ejemplo, en registros de salud y en certificados de defunción.

Cohorte. Población definida que se sigue en la totalidad de un estudio.

Combinación. Cuando dos o más psicofármacos tienen las mismas indicaciones autorizadas y se prescriben de forma concomitante puede hablarse de terapia de combinación. Puede utilizarse para evitar efectos secundarios, tratar síntomas específicos, y obtener mayor respuesta terapéutica, o como medida transitoria para cambiar de un tratamiento a otro.

Confiabilidad. Reproducibilidad, capacidad de una prueba diagnóstica para obtener los mismos resultados en mediciones sucesivas en condiciones similares.

Contraindicación terapéutica. Se la define como una situación específica en la cual no es posible utilizar un antidepresivo, debido a que puede causar un efecto dañino para el paciente. Puede ser relativa o absoluta, dependiendo de si existe un riesgo potencialmente mortal.

Control del insomnio. Posibilidad de obtener un sueño lo suficientemente largo y bueno que resulte reparador al siguiente día.

Creatinina. Sustancia generada a partir del metabolismo de la creatina, y que se halla normalmente en la sangre, la orina y el tejido muscular.

Cuadro hemático. Registro escrito o gráfico del recuento sanguíneo diferencial que pone énfasis en el tamaño, la forma, las características especiales y el número de elementos sólidos de la sangre.

D

Demencia. Síndrome debido a una enfermedad del cerebro, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, y en la que hay déficits de múltiples funciones corticales superiores; entre ellas, la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio; la conciencia, por otra parte, permanece clara. El déficit cognoscitivo se acompaña por lo general, y ocasionalmente es precedido, de un deterioro en el control emocional, del comportamiento social o de la motivación. Este síndrome se presenta en la enfermedad de Alzheimer, en la enfermedad cerebrovascular y en otras condiciones que afectan al cerebro de forma primaria o secundaria.

Depresión mayor-Trastorno depresivo. La característica esencial de un trastorno depresivo o un trastorno depresivo mayor es un curso clínico caracterizado por uno o más episodios depresivos mayores, sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos. Para realizar el diagnóstico de un trastorno depresivo mayor no se tienen en cuenta los episodios de trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (debidos a los efectos fisiológicos directos de una droga, un medicamento o la exposición a un tóxico) ni los trastornos del estado de ánimo debidos a enfermedad médica. Además, los episodios no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Depresión resistente. NICE la define como aquella cuyos síntomas se mantienen tras dos o más ensayos con antidepresivos, y considera no respondedores en tratamiento agudo a aquellos pacientes que no responden a un único ensayo de tratamiento. Con criterios más restrictivos, otros autores definen depresión resistente como el fracaso en alcanzar la remisión tras un ensayo adecuado de tratamiento de tres clases de antidepresivos diferentes en las dosis y el tiempo adecuados.

Dosis terapéutica. Cantidad de droga o de medicamento que un médico prescribe según las necesidades clínicas de su paciente.

DSM IV. Corresponde a la cuarta versión del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* de la Asociación Americana de Psiquiatría, cuyo objetivo es propiciar una guía útil para la práctica clínica, mediante la exposición de criterios concisos que expresen una clasificación de los trastornos mentales, así como facilitar la investigación y mejorar la comunicación entre los clínicos y los investigadores, y servir de herramienta para la enseñanza de la psicopatología.

E

Episodio depresivo leve. Un enfermo con un episodio depresivo leve suele encontrarse afectado por los síntomas y tiene alguna dificultad para llevar a cabo su actividad laboral y social, aunque es probable que no las deje por completo.

Episodio depresivo mayor. Período de al menos dos semanas, durante el cual el paciente tiene un número suficiente de síntomas como para reunir los criterios diagnósticos de enfermedad (DSM-IV/CIE-10). Un episodio no termina hasta que el paciente no se recupera.

Episodio depresivo moderado. Una persona en la categoría de depresión moderada-grave tiene dificultades importantes para realizar su trabajo usual y sus actividades escolares, domésticas o sociales, debido a los síntomas de depresión. Al considerar si la persona tiene depresión moderada o grave resulta esencial evaluar si la persona no solo tiene síntomas, sino también dificultades en el funcionamiento diario, debido a los síntomas.

Episodio depresivo grave. Durante un episodio depresivo grave el enfermo suele presentar una angustia o agitación considerables, a menos que la inhibición sea una característica marcada. Es probable que la pérdida de estimación de sí mismo, y que los sentimientos de inutilidad o de culpa sean importantes; el riesgo de suicidio es de relevancia en los casos particularmente graves. No es probable que el enfermo sea capaz de continuar con su actividad laboral, social o doméstica más allá de un grado muy limitado. Se divide en grave, y con o sin síntomas psicóticos. Se presupone que los síntomas somáticos están presentes casi siempre a lo largo de un episodio depresivo grave.

Efecto adverso. Cualquier efecto nocivo o no intencional de una medicación, de una prueba diagnóstica o de una actuación con fines terapéuticos.

Ejercicio. Realización de cualquier actividad física con el fin de mantener en forma el organismo y mejorar la salud, o como medio para restablecer el estado de salud de determinados órganos y funciones corporales.

Electrocardiograma. Registro gráfico de la actividad eléctrica del miocardio, con el fin de detectar las anomalías en la transmisión del impulso cardíaco a través del tejido conductor del músculo.

Ensayo clínico controlado. Tipo de diseño de investigación en el cual las personas son aleatoriamente asignadas a dos o más grupos: uno experimental y otro de comparación o control. Se les hacen seguimientos para evaluar desenlaces y comparar diferencias en cuanto a la efectividad del tratamiento.

Entrevista clínica estructurada. Proceso de acopio y registro de datos clínicos del paciente, de forma secuencial.

Equivalentes depresivos-Depresión enmascarada. Aquellas manifestaciones de los trastornos depresivos donde los síntomas somáticos se presentan en un primer plano, o, lo que es lo mismo, donde los síntomas psíquicos están retirados a un segundo plano. Se trata de un concepto más fenomenológico (es decir, de la forma de manifestarse la enfermedad) que nosológico (del fondo de la entidad en sí).

Especificidad. Proporción de individuos sanos que tienen resultados verdaderos negativos en una prueba diagnóstica.

Estimulación magnética transcraneal. Estimulación focal de las capas superficiales de la corteza cerebral mediante un cambio rápido del campo magnético aplicado, utilizando una bobina externa.

Estimulación del nervio vago. Tipo de terapia en la cual un pequeño impulso eléctrico es aplicado mediante un neuroestimulador conectado a un electrodo bipolar unido al nervio vago izquierdo. Una batería generadora de impulsos es implantada de forma subcutánea en la parte superior del hemitórax izquierdo, y un alambre es tunelizado bajo la piel y conectado al nervio vago izquierdo en el cuello. En la actualidad existen estudios sobre su utilización en depresión resistente.

Escala de Beck para depresión (*Beck depression inventory*). Escala de autoevaluación que valora, fundamentalmente, los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión.

Escala de Zung para depresión (*Zung self rated depression scale*). Escala desarrollada para evaluar el grado de depresión en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo. Es un cuestionario autoaplicado conformado por 20 frases relacionadas con la depresión, formuladas la mitad de ellas en términos positivos, y la otra mitad, en términos negativos. Tienen gran peso en ella los síntomas

somáticos y los cognitivos, con ocho ítems para cada grupo; la escala se completa con dos ítems referentes al estado de ánimo, y otros dos, a síntomas psicomotores.

Estudio observacional. Estudio en el cual el investigador no influye sobre la probabilidad de presentar o no una condición, o de estar o no expuesto a un factor de interés.

F

Factor de riesgo. Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

Falla terapéutica. Una reducción menor que el 50% en los síntomas depresivos basales.

Fibromialgia. Síndrome crónico caracterizado por dolor musculoesquelético generalizado, asociado a sensibilidad a la palpación en puntos específicos del cuerpo, en ausencia de enfermedad orgánica evidente. Muy a menudo se lo asocia a fatiga persistente, alteraciones cognitivas, rigidez en articulaciones, trastornos del sueño y episodios depresivos. Parece funcionar como un trastorno de procesamiento central anómalo del dolor, que implica el aumento de los estímulos aferentes periféricos; especialmente, los de tipo nociceptivo.

G

General health questionnaire (GHQ). Cuestionario desarrollado como una medida general para evaluar distrés psicológico. Mide una variedad de constructos, tales como depresión y ansiedad. Las versiones principalmente utilizadas para propósitos de identificación son GHQ-28 y GHQ-12.

Geriatric depression scale GDS-Yesavage. La escala original es una escala autoaplicable de 30 preguntas con respuestas dicotómicas (sí/no), específicamente diseñada para la población anciana, con una sensibilidad y especificidad elevadas, y que guarda una buena correlación con otras escalas clásicas utilizadas para el tamizaje de depresión. Sheikh y Yesavage propusieron una versión abreviada de la GDS, formada por 15 preguntas (10 positivas y 5 negativas), que solo requiere 5-7 minutos para ser completada, con el objeto de reducir los problemas de fatiga y pérdida de atención que se suelen presentar en este grupo de edad.

Grupos de soporte-de apoyo. Los grupos de apoyo suelen ser convocados por un profesional y estar compuestos por personas que comparten algún tipo de problema que altera o modifica aspectos de su funcionamiento normal. La pertenencia a estos grupos proporciona nuevos lazos y relaciones sociales a sus miembros, y ello les interactuar con personas que tienen problemas, carencias o experiencias comunes.

H

Hamilton rating scale for depression (HAM-D). Escala heteroaplicada, diseñada para medir la intensidad o la gravedad de la depresión; es una de las más empleadas para monitorizar la evolución de los síntomas en la práctica clínica y en la investigación.

Hipertiroidismo. Trastorno caracterizado por hiperactividad de la glándula tiroides, la cual segrega cantidades anormalmente altas de hormonas tiroideas, que aceleran los procesos metabólicos orgánicos.

Hipotiroidismo. Estado que se caracteriza por el descenso de la actividad de la glándula tiroides. Puede ser secundario a la extracción quirúrgica de parte de la glándula o de toda ella, a la sobredosis de medicación antitiroidea, al descenso de la acción de la hormona estimulante de la tiroides por el hipotálamo o la hipófisis, o a la atrofia de la propia glándula.

Hospital anxiety depression scale (HADS). Escala de medición de la depresión y la ansiedad desarrolladas para personas con problemas físicos de salud. La Subescala de depresión tiene 7 ítems, con un punto de corte de 8-10 puntos.

I

Indicación terapéutica. Razón para prescribir una medicación o instaurar un tratamiento.

Insomnio. Trastorno caracterizado por una cantidad o calidad del sueño no satisfactorias, y que persiste durante un período considerable.

Intento de suicidio. Todo acto por el que un individuo se causa a sí mismo una lesión o un daño, con un grado variable de la intención de morir, cualquiera sea el grado de intención letal o de conocimiento del verdadero móvil.

Intervalo de confianza. Rango de valores en los cuales está contenido el valor cierto para la población con una “confianza” establecida (convencionalmente, del 95%).

L

Limitaciones metodológicas. Hallazgos del diseño o el reporte de un estudio clínico, y de los cuales se sabe que están asociados a riesgo de sesgo o a falta de validez.

M

Medicamento. Toda droga producida o elaborada de alguna forma farmacéutica reconocida, y que se utiliza para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento, la curación o la rehabilitación de las enfermedades de los seres vivos.

Médico de atención primaria de salud. Médico general, médico de cabecera u otro médico no especialista que trabaja en un centro de atención primaria.

Metaanálisis. Método de combinación de resultados de múltiples estudios. Permite la síntesis y el resumen de los datos encontrados. Se utiliza para evaluar la efectividad de una terapia o planear nuevas alternativas de investigación.

Mindfulness TCC (Terapia cognitivo conductual basada en conciencia plena). Programa de capacitación basado en habilidades de grupo, y diseñado para promover entre los pacientes el aprendizaje de las habilidades que impidan la recurrencia de la depresión. Tiene por objeto permitir que los pacientes aprendan a ser más conscientes de las sensaciones corporales, los pensamientos y los sentimientos asociados a la recaída depresiva (patrones automáticos), y que se relacionen de manera constructiva con dichas experiencias respondiendo de forma sana frente ellas, y descentrándose de los pensamientos y los sentimientos negativos. Se deriva de la unión de las técnicas de *mindfulness* para reducir el estrés, que ha probado disminuir la angustia en pacientes con enfermedades crónicas, y TCC para depresión aguda, que ha probado ser efectiva para prevenir recaídas en depresión.

Montgomery Asberg rating scale (MADRS). Escala heteroaplicada de 10 ítems que evalúan, sobre todo, síntomas cognitivos y de alteración del estado de ánimo. Fue diseñada específicamente para evaluar el cambio en la intensidad de la sintomatología depresiva como resultado de la intervención terapéutica.

N

Nivel de complejidad de atención: I, II, III (baja, mediana y alta complejidad de atención). Primer nivel de complejidad: requerido para la atención de todos los eventos y los problemas de salud susceptibles de ser atendidos por un médico u odontólogo general o personal técnico o auxiliar, de forma ambulatoria u hospitalaria.

Segundo nivel de complejidad: instituciones que prestan atención de eventos susceptibles de ser atendidos por especialistas como pediatras, cirujanos generales, médicos internistas, ortopedistas y ginecoobstetras, las 24 horas del día, de forma ambulatoria u hospitalaria; cuenta con laboratorios de mayor complejidad que los del primer nivel.

Tercer nivel de complejidad: institución que presta atención de eventos susceptibles de ser atendidos por especialistas como neurocirujanos, cirujanos vasculares, neumólogos, nefrólogos, dermatólogos, etc., las 24 horas del día; cuenta, además, con servicios de radiología intervencionista, medicina nuclear y unidades especiales, tales como cuidados intensivos y unidad renal.

Nivel de evidencia. Clasificación que se asigna según la validez de los resultados de una investigación, y que, junto con otros elementos, permite estipular el grado de recomendación.

No POS. Medicamentos, dispositivos, intervenciones o procedimientos no incluidos en el plan obligatorio de salud (POS).

O

Odds ratio diagnóstico. Medida del rendimiento global de una prueba diagnóstica. Se lo define como el cociente entre la razón de probabilidad para un resultado positivo (LR+) y la razón de probabilidad para un resultado negativo (LR-): $LR+/LR-$. Similarmente al [OR](#), cuanto más distinto sea de 1, mayor es el rendimiento de la prueba.

P

Patient health questionnaire-9 (PHQ-9). Versión autoadministrada del instrumento PRIME-MD para el diagnóstico de trastornos mentales comunes. El PHQ-9 es el módulo de depresión, que puntúa cada uno de los nueve criterios DSM-IV como “0” (nada) a “3” (casi todos los días). Puede establecer diagnóstico de trastorno depresivo, así como graduar la severidad de los síntomas de depresión.

Perfil de seguridad. El de un medicamento es el margen que permite usarlo sin la aparición de eventos adversos o problemas relacionados con su utilización.

Plan Obligatorio de Salud Contributivo (POS-C). Conjunto de servicios de atención en salud al que tiene derecho, en caso de necesitarlo, todo afiliado al régimen contributivo, y cuya prestación debe ser garantizada por las entidades promotoras de salud a todos sus afiliados.

Plan Obligatorio de Salud Subsidiado (POS-S). Conjunto de servicios de atención en salud al que tiene derecho, en caso de necesitarlo, todo afiliado al régimen subsidiado, y cuya prestación debe ser garantizada por las entidades promotoras de salud subsidiadas a todos sus afiliados.

Potenciación o terapia de aumento. Introducción de un fármaco con otra indicación a un tratamiento preestablecido. Puede implicar la inclusión en el tratamiento de un fármaco que no se considera principalmente un psicofármaco; por ejemplo, complementar con una terapia de hormonas tiroideas el tratamiento con un psicofármaco autorizado para tratar la depresión.

Psicoeducación. En el campo de la salud mental se la puede definir como un aprendizaje experiencial acerca de sí mismo, del proceso o del trastorno que se padece y de la mejor forma de afrontar las consecuencias de dicho trastorno. Busca hacer partícipe al usuario de lo que se sabe científicamente sobre su problema, y que este conocimiento lo aplique a la mejoría de su vida, la de su desarrollo personal y la de su núcleo familiar. Al mismo tiempo que se imparte información se ofrece apoyo psicológico y social, como parte inherente del proceso de educación.

Psicosis. Trastorno mental en el que los pensamientos, la respuesta afectiva, la capacidad para reconocer la realidad y la capacidad para comunicar y relacionarse con los demás están alterados de tal manera que interfieren enormemente con la capacidad para tratar con la realidad. Las características clásicas de la psicosis incluyen alteración del sentido de realidad, alucinaciones, ideas delirantes e ilusiones.

Psicoterapia. Término que abarca diversos métodos de tratamiento de las alteraciones mentales y emocionales por medio de técnicas psicológicas. Las psicoterapias son muy numerosas y provienen de distintos orígenes teóricos, pero su denominador común es que ocurren en la interacción personalizada y singular entre el terapeuta y su paciente.

Psicoterapia grupal. Enfoque con un fuerte componente psicoeducativo, centrado en la enseñanza a los pacientes de las técnicas y las estrategias para hacer frente a los problemas que, se supone, están relacionados con su depresión. Tales estrategias incluyen la mejoría de las habilidades sociales, el abordaje de los pensamientos negativos, el aumento de las actividades placenteras y el entrenamiento de relajación. Los grupos son altamente estructurados, y, por lo general, consisten en seis a diez adultos y dos líderes de grupo.

Psicoterapia interpersonal. Terapia desarrollada inicialmente para depresión, pero utilizada en la actualidad para otros trastornos. Su enfoque se centra en las relaciones actuales y en los procesos interpersonales. Es una terapia limitada en el tiempo, y se enfoca en las dificultades que surgen en la experiencia diaria de las relaciones interpersonales y la resolución de dificultades durante un episodio depresivo mayor. Las principales tareas se relacionan con ayudar a los pacientes a aprender a vincular su afecto con sus contactos interpersonales y reconocer que, mediante el adecuado manejo de las situaciones interpersonales, puede mejorar su estado depresivo y la forma de relacionarse con otros.

Psicoterapia psicodinámica. Intervención psicológica que se deriva de un modelo psicodinámico/psicoanalítico, y donde el terapeuta y el paciente exploran y ganan *insight* sobre los conflictos y sobre cómo tales conflictos están representados en las situaciones actuales y en las relaciones, incluida la relación terapéutica (transferencia y contratransferencia). Esto genera una oportunidad para que los pacientes exploren sus sentimientos y sus conflictos conscientes e inconscientes, los cuales se originan en el pasado, mediante un enfoque técnico en la interpretación y el trabajo a través de los conflictos.

Psicotrópico. Droga que actúa sobre el sistema nervioso central produciendo efectos neuropsicofisiológicos.

Q

QALY. Medida de desenlace en salud, la cual asigna a cada periodo un peso de 0-1, donde 0 expresa un estado de salud equivalente a la muerte, y 1, salud óptima.

QOL. Calidad de vida. Se refiere al grado de comodidad, disfrute y capacidad para gozar en las actividades cotidianas.

R

Razón de probabilidades. Razón que se calcula para cada valor particular de una prueba no dicotómica. Corresponde a la división de la probabilidad de un resultado específico en presencia de enfermedad por la probabilidad de un resultado igual, en personas sin enfermedad. La interpretación final permite conocer cuántas veces es más (o menos) probable que se pueda encontrar un resultado determinado de una prueba en personas enfermas, en comparación con el hecho de que se encuentre en personas sin enfermedad.

Recaída. Empeoramiento de un episodio aparentemente controlado, hasta alcanzar de nuevo criterios de nivel diagnóstico, y que ocurre durante la remisión y antes de la recuperación.

Recuperación. Fin de un episodio depresivo; es una remisión superior a un determinado periodo (6-8 meses consecutivos), en la que el paciente está asintomático. El término suele usarse para designar la recuperación del episodio, no de la enfermedad. Denota una vuelta a la normalidad o al estado habitual, lo cual es el objetivo primario del tratamiento de los episodios depresivos agudos.

Recurrencia. Aparición de un nuevo episodio, definido mediante criterios diagnósticos según los sistemas internacionales de clasificación, que ocurre con posterioridad a un periodo de recuperación.

Relajación. Proceso que tiene por objeto disminuir la actividad fisiológica, la tensión muscular, y, por ende, la ansiedad; la disminución de la actividad fisiológica debe disminuir la sensación subjetiva de ansiedad. Existen diferentes técnicas de relajación que tienen en común cuatro elementos: ambiente silencioso, objeto para centrarse, actitud pasiva y posición cómoda.

Remisión de síntomas depresivos. Periodo durante el cual se observa una mejoría sintomática. Se define por un puntaje inferior al punto de corte para depresión en escalas estandarizadas durante la fase aguda, o por retorno al estado previo al inicio de los síntomas. Incluye a pacientes que persisten con síntomas depresivos, pero no cumplen los criterios mínimos para el diagnóstico de episodio

depresivo. Los síntomas residuales, como ansiedad y síntomas somáticos, aumentan el riesgo de recaída.

Respuesta al tratamiento. Puede entenderse como el punto en el que se inicia la remisión parcial como consecuencia de un tratamiento. Se lo ha definido típicamente como una disminución igual o mayor que el 50% en la puntuación base de la depresión medida por escalas de depresión estandarizadas. Si la reducción es de entre el 25% y el 49% de la puntuación inicial se hablaría de respuesta parcial; y si es menor que el 25%, de no respuesta.

Revisión Cochrane. The Cochrane Library consiste en una colección, actualizada regularmente, de bases de datos de medicina basada en evidencia.

Revisión narrativa. Revisión no sistemática de la literatura. No contiene sección de materiales ni métodos, los criterios de selección de la literatura no están establecidos por un patrón y, usualmente, no hay una pregunta amplia y enfocada que dirija la búsqueda.

Revisión sistemática. Revisión de la literatura realizada por estrategia de búsqueda sistemática, donde se identifican, se seleccionan y se valoran estudios relevantes, con el objetivo de extraer y reportar los hallazgos de dicha literatura, y se resume la evidencia disponible frente a un tema en particular.

Riesgo relativo. Número de veces en las que es más o menos probable que ocurra un evento en un grupo comparado con otro.

Riesgo suicida. Característica cuya presencia o ausencia conduce a un aumento o a una disminución de la tendencia a suicidarse.

S

Sensibilidad. Proporción de individuos con la enfermedad que tiene un resultado verdadero positivo en una prueba diagnóstica. Probabilidad de tener un resultado positivo en una prueba, dado que se tiene la enfermedad de interés.

Sensibilidad al cambio. Capacidad para encontrar diferentes niveles de medición, según la variación del fenómeno que se está observando.

Significancia estadística. Indicación, por medio de pruebas estadísticas, de que menos del 5% (p menor que 0,05) de los resultados observados se deben al azar.

Síndrome de fatiga crónica. Síndrome de presentación clínica heterogénea, cuyas manifestaciones clínicas incluyen: 1) fatiga inexplicable desde el punto de vista médico, y evaluada clínicamente de, al menos, 6 meses de duración, que es de inicio reciente, no es el resultado de un sobresfuerzo en curso,

no se alivia sustancialmente con el reposo, y se asocia a una reducción importante en el nivel previo de actividades. 2) la presencia de cuatro o más de los siguientes síntomas: alteración subjetiva de la memoria, dolor de garganta, ganglios linfáticos dolorosos, dolor muscular, cefalea, sueño no reparador, y malestar después de grandes esfuerzos durante más de 24 horas.

Síntomas somáticos: cefalea, otros dolores, síntomas digestivos, etc. Alrededor de la mitad de los pacientes que llegan a la atención primaria con un trastorno depresivo mayor pueden hacerlo con síntomas predominantemente somáticos (físicos), en lugar de hacerlo con síntomas cognoscitivos o afectivos de depresión. Los síntomas físicos de la depresión están relacionados con ansiedad concomitante, la tendencia a amplificar el malestar somático y problemas para comunicar el malestar emocional.

Sistema de referencia y contrarreferencia. Mecanismo a través del cual el Sistema General de Seguridad Social en Salud, dentro del marco de sus procesos de descentralización de competencias y recursos, define estrategias que permitan garantizar a la población en general el acceso a los servicios de salud. La referencia es el envío de pacientes o elementos de ayuda diagnóstica, por parte de un prestador de servicios de salud, a otro prestador, para atención o complementación diagnóstica, las cuales, de acuerdo con el nivel de resolución, den respuesta a las necesidades de salud. La contrarreferencia, por su parte, es la respuesta que el prestador de servicios de salud receptor de la referencia da al prestador que remitió. La respuesta puede ser la contrarremisión del paciente con las debidas indicaciones por seguir, o, simplemente, la información sobre la atención prestada al paciente en la institución receptora, o el resultado de las solicitudes de ayuda diagnóstica.

Suicidio. Determinación intencional o voluntaria de acabar con la propia vida. Es el resultado de un acto deliberadamente emprendido y ejecutado por una persona, con pleno conocimiento o previsión de su desenlace fatal.

T

Tamización. Identificación de una condición específica en un grupo de individuos.

Terapia cognitivo-conductual. Terapia psicológica estructurada, limitada en el tiempo, derivada del modelo cognitivo-conductual para trastornos afectivos, y donde el paciente trabaja en colaboración con el terapeuta para identificar tipos de pensamientos, creencias o interpretaciones, y sus efectos en los síntomas actuales, sentimientos o áreas problemáticas. El paciente desarrolla habilidades para identificar, monitorizar y contrarrestar apropiadamente los pensamientos, las creencias y las interpretaciones problemáticas relacionados con los síntomas.

Terapia electroconvulsiva. Técnica consistente en provocar, con finalidad terapéutica, una crisis comicial generalizada, a través de una estimulación eléctrica del sistema nervioso central.

Terapia ocupacional. Método para el tratamiento de deficiencias físicas o psicológicas, basado en la ocupación, con el objetivo de restablecer la motivación, la confianza y las habilidades específicas del individuo.

TSH (Hormona tiroestimulante). Sustancia química secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis que controla la liberación de hormona tiroidea y es necesaria para el crecimiento y el normal funcionamiento de la glándula tiroides. Su secreción está regulada por el factor de liberación de la tirotropina, elaborado, a su vez, en la eminencia media del hipotálamo.

T4 (tiroxina) libre. Cantidad de la hormona tiroidea tiroxina no ligada y fisiológicamente activa en suero, y que se mide por pruebas de laboratorio especiales.

T3 (triiodotironina). Hormona reguladora del crecimiento y el desarrollo, controladora del metabolismo y de la temperatura corporal, y que, mediante un sistema de retroalimentación negativa, inhibe la secreción de tirotropina por la hipófisis.

V

Validez. Grado en el cual es más probable que sea verdadero y libre de error sistemático el resultado de una medición.

Validez de apariencia. Expresión que hace referencia a si los ítems realmente miden lo que deben medir. Este tipo de validez no tiene impacto sobre la capacidad de medición de la escala, y, simplemente, busca lograr mayor aceptabilidad entre quienes la responden. Para evaluar este tipo de validez se recurre a un grupo conformado por pacientes y por expertos en el área, el cual conceptúa si la escala, en apariencia, mide la cualidad que, se supone, se va a evaluar.

Validez de constructo. Evaluación de la precisión de una nueva teoría que remplace un instrumento de medición existente, o que cree uno nuevo cuando no se cuenta con él.

Validez de contenido. Criterio mediante el cual se busca que cada uno de los dominios que conforman el área que se está midiendo esté representado por algún ítem. Los dominios de mayor peso, generalmente, tienen un mayor número de ítems. Para la valoración de este tipo de validez se recurre a un grupo de expertos, quienes se cercioran de que cada dominio esté adecuadamente representado.

Validez de criterio. Para establecer si los puntajes obtenidos a partir de una escala son válidos, esta debe compararse con una forma de medición previamente existente (patrón de oro), que, a su vez, haya mostrado ser el mejor instrumento disponible para la medición de la entidad. Cuando se realiza dicha comparación y se acepta que hay una adecuada correlación entre estos dos instrumentos de medición, se dice que la escala tiene validez de criterio.

Valor predictivo negativo. Probabilidad de no tener una enfermedad si el resultado de la prueba es negativo.

Valor predictivo positivo. Probabilidad de tener una enfermedad si el resultado de la prueba es positivo.

W

Whooley questions (*any one or two item measures of depression*). Instrumento de dos preguntas diseñado para uso de forma rutinaria, con el fin de identificar a personas con depresión mayor.

Lista de anexos

Anexos sección I

Contenidos en medio digital

- Anexo 1. Descripción proceso de búsqueda y evaluación de guías.
- Anexo 2. Tabla de evaluación de GPC.
- Anexo 3. Formulación de problemas y protocolos de revisión.
- Anexo 4. Perfiles de evidencia GRADE.
- Anexo 5. Tablas de evidencia.
- Anexo 6. Reporte y evaluación de conflictos de interés.
- Anexo 6.1 Formato para declaración de intereses creado por los GDG de la Pontificia Universidad Javeriana.
- Anexo 7. Metodologías empleadas para los consensos
- Anexo 8. Criterios Diagnósticos del CIE -10.
- Anexo 9. Descripción de instrumentos para tamización y evaluación de pacientes con Depresión.
- Anexo 10. Incapacidades laborales.
- Anexo 11. Tablas de resumen de resultados de estudios de intervenciones con antidepresivos adaptados de la guía NICE 90.
- Anexo 12. Tipos de psicoterapias.
- Anexo 13. Tablas de resumen de la evidencia en pacientes con recaída por depresión.
- Anexo 14. Terapia ocupacional para el tratamiento de la depresión.
- Anexo 15. Autores y colaboradores. Agradecimientos.
- Anexo 16. Algoritmos

Sección II.

Evaluaciones Económicas

Presentación

Esta sección presenta los pasos y procesos seguidos por parte del grupo de Evaluaciones Económicas (EE), para evaluar el impacto económico de las recomendaciones de la Guía para Atención Integral de los Adultos con Diagnóstico de Episodio Depresivo o Trastorno Depresivo Recurrente que lo ameritaron.

Lista de tablas sección II

- Tabla 1 EE. Preguntas Prioritarias para Evaluación Económica
- Tabla 2 EE. Estudios de Evaluación Económica identificados para manejo ambulatorio, en comparación con el manejo hospitalario
- Tabla 3 EE. Estudios de Evaluación Económica identificados para tratamiento con psicoterapia apoyo o cognitiva en comparación con el manejo con antidepresivos y con el manejo combinado (terapia cognitiva y antidepresivos)
- Tabla 4 EE. Características Estudios de Evaluación Económica identificados para tratamiento con psicoterapia apoyo o cognitiva en comparación con el manejo con antidepresivos y con el manejo combinado (terapia cognitiva y antidepresivos)
- Tabla 5 EE. Estudios de Evaluación Económica identificados para tamización de la depresión
- Tabla 6 EE. Características Estudios de Evaluación Económica identificados para tamización de la depresión.
- Tabla 7 EE. Estudios de Evaluación Económica identificados para tratamiento farmacológico de la depresión
- Tabla 86 EE. Características Estudios de Evaluación Económica identificados para tratamiento farmacológico de la depresión
- Tabla 9-EE. Componentes de la pregunta económica (PECOT-R)
- Tabla 11-EE. Distribución de la población por quinquenios de edad en Colombia; año 2005
- Tabla 12-EE Medicamentos considerados por cada grupo de antidepresivos.
- Tabla 11-EE Consumo de recursos del tratamiento no farmacológico en pacientes con depresión leve y moderada.
- Tabla 12-EE Consumo de recursos del tratamiento no farmacológico pacientes con depresión severa.
- Tabla 14-EE. Probabilidad de respuesta en fase aguda medida entre las 8 a 12 semanas de tratamiento.
- Tabla 15-EE. Probabilidad de abandono en fase de continuación (4 a 9 meses) de tratamiento.
- Tabla 16-EE. Probabilidad de recaída después de respuesta al tratamiento.
- Tabla 17-EE. Costos de tratamiento no farmacológico.
- Tabla 18-EE. Costo estimado de los medicamentos.
- Tabla 19-EE. Costos totales por tratamiento (farmacológico y no farmacológico según gravedad de la depresión.
- Tabla 20-EE. Costos estimados para los casos de recaída, no respuesta y abandono.
- Tabla 21-EE. Utilidades para cada estado de salud en el modelo (base para generar los QALY).
- Tabla 22-EE. Resultados del análisis de caso de referencia para depresión moderada y severa.

- Tabla 23-EE. Razón de costo-efectividad incremental para las estrategias dominantes en el análisis de costo-efectividad relativa
- Tabla 24-EE. Razón de costo-efectividad incremental para las estrategias dominantes en el análisis de costo-efectividad con precios nuevos de medicamentos incluidos en el POS (Acuerdo 028 de 2011)
- Tabla 25-EE. Razón de costo-efectividad incremental para las estrategias dominantes en el análisis de costo-efectividad relativa para pacientes con contraindicaciones para ATC
- Tabla 26-EE. Componentes de la pregunta económica (PECOT-R)
- Tabla 27-EE. Prevalencia de depresión en la población general por edad
- Tabla 28-EE. Prevalencia de depresión en la población general por sexo
- Tabla 29-EE. Depresión y episodios de depresión breve, según el sexo.
Colombia, 2000–2001
- Tabla 30-EE. Características operativas de las preguntas Woodley
- Tabla 31-EE. Características operativas de la valoración por médico general entrenado para el diagnóstico de la depresión en cuidado primario
- Tabla 32-EE. Características operativas de la valoración por médico general no entrenado para el diagnóstico de la depresión en cuidado primario
- Tabla 33-EE. Probabilidad de basal de depresión en hombres y mujeres
- Tabla 34-EE. Probabilidades de transición en el proceso de detección temprana de la depresión (1)
- Tabla 35-EE. Probabilidades de transición en el proceso de detección temprana de la depresión
- Tabla 36-EE. Probabilidad de transición de los eventos en los pacientes durante el tratamiento
- Tabla 37-EE. Costos incluidos en el modelo para tratamiento de los casos identificados de depresión
- Tabla 38-EE. Utilidades incluidas para la construcción de QALY en el modelo

Lista de figuras sección II

- Figura 1. Fases del tratamiento en la depresión mayor
- Figura 1. Estructura del modelo Árbol de decisiones para cada rama de comparación (medicamento)
- Figura 3. Plano de costo-efectividad para el tratamiento de la depresión moderada
- Figura 4. Plano de costo-efectividad para el tratamiento de la depresión severa
- Figura 5. Análisis de sensibilidad determinístico para las opciones de tratamiento amitriptilina y mirtazapina (Tornado)
- Figura 6. Gráfico de dispersión para la probabilidad de costo-efectividad de la mirtazapina y la amitriptilina
- Figura 7. Plano de costo-efectividad -Análisis de sensibilidad de dos vías para el peor desempeño de los medicamentos evaluados (menor tasa de respuesta- mayor de abandono)
- Figura 8. Plano de costo-efectividad para nuevos precios de medicamentos incluidos en el POS (Acuerdo 028 de 2011).
- Figura 9. Gráfico de dispersión para la probabilidad de costo-efectividad de la amitriptilina y la sertralina (nuevos precios de medicamentos incluidos en el POS 2011).
- Figura 10. Plano de costo-efectividad para el tratamiento de la depresión moderada en pacientes con contraindicación para recibir antidepresivos tricíclicos
- Figura 11. Plano de costo-efectividad para el tratamiento de la depresión severa en quienes hay contraindicación del uso de antidepresivos tricíclicos
- Figura 12. Estructura del modelo de árbol de decisiones para evaluar la tamización de la depresión en la población adulta >18 años en Colombia
- Figura 13. Plano de Costo-Efectividad de Tamizar vs No tamizar depresión en población general.
- Figura 14. Resultados del análisis probabilístico de una vía (tornado)
- Figura 15. Análisis de sensibilidad determinístico sobre el cambio en la prevalencia de la depresión
- Figura 15. Análisis de sensibilidad determinístico sobre el cambio en la prevalencia de la depresión
- Figura 16. Análisis probabilístico para la tamización en cuidado primario

Siglas y acrónimos

Lista de abreviaciones usadas en esta sección de la guía

| | |
|-----------------|---|
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| DALY | De sus Siglas en ingles Disability-adjusted life year |
| EA | Eventos adversos |
| ECA | Experimento Clínico Aleatorizado |
| EE | Evaluación Económica. |
| EPS | Entidad prestadora de servicios de salud |
| GAI | Guía de Atención Integral |
| GDG | Grupo desarrollador de la guía. |
| GPC | Guía de práctica clínica |
| GRUPO EE | Grupo de Evaluaciones Económicas |
| HAM-D | De sus Siglas en ingles Scale Hamilton Depression |
| ICER | De sus Siglas en ingles Incremental cost-effectiveness ratio |
| INVIMA | Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos |
| ISRS | Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina |
| ISS | Instituto de Seguros Sociales |
| MADRS | De sus Siglas en ingles Montgomery-Asberg Depression Rating Scale |
| MDD | De sus Siglas en ingles Major depressive disorder |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence. |
| PECOT-R | Población, Exposición, Comparador, Outcomes, Tiempo, Recursos. |
| PIB | Producto interno bruto |
| POS | Plan obligatorio de salud |
| PUJAV | Pontificia Universidad Javeriana |
| QALY | De sus Siglas en ingles Quality Adjusted Life Years |
| RSL | Revisión Sistemática de la Literatura |
| SGSSS | Sistema general de seguridad social en salud |
| SISMED | Sistema de información de Precios de Medicamentos del Ministerio de la Protección Social. |
| SISPRO | Sistema Integral de Información de la Protección Social |
| TCC | Terapia cognitiva comportamental |
| UA | Universidad de Antioquia |
| UNAL | Universidad Nacional de Colombia |

Proceso de priorización de preguntas y recomendaciones; definición de las preguntas que ameritan una evaluación económica

Inicialmente el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) realizó en su interior el proceso de priorización sobre los contenidos de la guía que ameritarían una mirada económica. Posteriormente en conjunto con el Grupo de Evaluaciones Económicas (Grupo EE), el GDG, a partir de las preguntas y recomendaciones de la *Guía para Atención Integral de los Adultos con Diagnóstico de Episodio Depresivo o Trastorno Depresivo Recurrente*, definió la importancia que cada una de ellas podría tener desde el punto de vista económico. Para ello se tuvieron en cuenta los criterios señalados en el paso 17 de la *Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral (la Guía Metodológica)*, tales como la existencia de estudios previos para el país, las diferencias entre los costos de las alternativas, la incertidumbre en la relación costo-efectividad, el grado de variabilidad en la práctica clínica y el impacto esperado del cambio en la práctica sobre los costos y el estado de salud.

De este proceso resultó la identificación de preguntas de alta prioridad para la evaluación económica (EE), sobre las cuales se realizó una revisión de la literatura de EE (paso 19 de la *Guía Metodológica*), con el fin de identificar EE desarrolladas sobre la misma pregunta/tecnología. Basados en los resultados de la revisión sistemática de la evidencia económica, y en la experticia clínica de los miembros del grupo de desarrollo de la GAI en el contexto, se definieron cinco preguntas prioritarias, tres de mediana prioridad y dos de prioridad alta que requerirían de una nueva evaluación económica para Colombia (ver apéndice 1EE). El cuadro 1 presenta una síntesis del proceso seguido en la GAI para identificación de las preguntas prioritarias. Adicionalmente en el apéndice 1-EE se presentan las matrices de priorización (herramientas 20 y 23 de la *Guía Metodológica*).

Cuadro 1. Pasos seguidos en el proceso de priorización

- Definición de preguntas a responder en la GAI
- Presentación formal ante el grupo desarrollador sobre los principios básicos de la economía en la salud:
 - Enfatizar que el análisis económico tiene que ver con la evaluación de los costos y beneficios para la salud, no es simplemente una cuestión de estimar las consecuencias de una recomendación en cuanto a uso de los recursos.
 - Destacar la importancia de su participación para la identificación de los desenlaces intermedios y finales para desarrollar un modelo económico.
 - Aclarar que el modelo refleja los principales aspectos de la realidad de un curso clínico pero no modela exactamente la realidad.
- Identificación de preguntas que requerirían una consideración sobre sus consecuencias económicas.
- Definición de preguntas en formato PECOT-R.
- Revisión sistemática de literatura sobre EE realizadas para las preguntas definidas como prioritarias.
- Refinamiento de preguntas económicas.
- Presentación y socialización de las preguntas.

Fuente: Grupo desarrollador de la GAI

Las preguntas definidas como prioritarias se presentan en la tabla 1. Los resultados de la revisión sistemática de literatura (RSL) sobre las preguntas definidas como de mediana prioridad, fueron entregados al GDG con el fin de apoyar su labor en la definición de las recomendaciones finales. Sobre las dos preguntas identificadas como prioritarias se adelantaron EE completas de *novo* para Colombia.

Tabla 1 EE. Preguntas Prioritarias Para EE

| Pregunta | Prioridad |
|--|--|
| En pacientes mayores de 18 años con primer episodio de trastorno depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿cuál es la razón costo-efectividad relativa de los medicamentos antidepresivos en Colombia en la remisión de síntomas de la depresión en el primer año de tratamiento? | Alta |
| En pacientes con episodio agudo de depresión moderada a severa, ¿cuál es la relación de costo-efectividad relativa del manejo ambulatorio, en comparación con el manejo hospitalario y del manejo en hospital de día? | Mediana |
| En pacientes con depresión leve, ¿cuál es la relación costo-efectividad de iniciar tratamiento con psicoterapia de apoyo o cognitiva en comparación con el manejo con antidepresivos y con el manejo combinado (psicoterapia de apoyo y antidepresivos) a término de 6 meses? | Mediana |
| En pacientes mayores de 18 años con depresión leve; no embarazadas, no depresión bipolar, no distimia, no depresión doble, no depresión secundaria, ¿cuál es la razón costo-efectividad relativa de iniciar tratamiento con psicoterapia cognitiva en comparación con el manejo con antidepresivos y manejo combinado (psicoterapia cognitiva y antidepresivos) durante 8 a 12 semanas de tratamiento. | Mediana |
| ¿Es costo-efectivo realizar tamización en atención primaria para la detección temprana del episodio depresivo moderado o severo con el fin de mejorar la calidad de vida? | Alta (dada la alta prevalencia de la enfermedad en Colombia) |

Los numerales siguientes se presentan los resultados de las RSL sobre las EE adelantadas para las preguntas de mediana prioridad, así como de las EE conducidas como parte de esta GAI.

Capítulo 1. Evidencia económica sobre las preguntas prioritarias.

La revisión de la literatura económica sobre cada una de las preguntas definidas como prioritarias, se realizó siguiendo un proceso sistemático y reproducible. La metodología y proceso de selección de artículos que se describen a continuación fueron comunes para todas las revisiones sistemáticas de EE adelantadas.

Búsqueda de Evaluaciones Económicas

La estrategia de búsqueda fue desarrollada para cada pregunta por un miembro del Grupo –EE experto en revisiones sistemáticas de la literatura, la búsqueda y recuperación de artículos contó con la participación del equipo de apoyo del Grupo –EE.

A través del buscador PUBMED, se identificaron los términos MESH para cada término de búsqueda. Posteriormente se realizó la búsqueda en el metabuscador OVID incluyendo las bases: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1948 to Present, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 2011, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2011, EBM Reviews - Health Technology Assessment 1st Quarter 2011, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2011, EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to February 2011, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials 1st Quarter 2011, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 1st Quarter 2011, Ovid MEDLINE(R) without Revisions 1996 to March Week 1 2011- Health Technology Assessment 1st Quarter 2011, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2011., DARE, NHS_ EED, y HTA.

Así mismo se realizó búsqueda independiente en las bases: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH (anteriormente EX-CCOHTA); y CEA de la Universidad de Tufts.

La literatura gris fue identificada mediante búsquedas en sitios web de evaluación de tecnologías sanitarias y otras organizaciones como grupos de investigación. Se empleó el metabuscador Google para buscar información adicional sobre las páginas de organizaciones de interés. Estas búsquedas se complementaron con la revisión de la bibliografía y resúmenes de los artículos seleccionados.

Selección de estudios

La selección de los estudios se llevó a cabo en dos fases: Una primera fase en la que se revisaron en forma independiente por dos autores todos los títulos y resúmenes resultantes de la búsqueda. Los

preseleccionados a partir de los criterios de selección predeterminados, se buscaron para lectura en texto completo. Los estudios fueron excluidos si no correspondían a EE, o por no evaluar las alternativas de manejo de interés o por ser conducidos en una población diferente a la objetivo de la GAI.

Evaluación de la calidad metodológica y extracción de datos

La apreciación crítica de los estudios fue realizada por expertos en apreciación crítica de la literatura quienes emplearon la herramienta 19 de la *Guía metodológica* (los resultados de estas evaluaciones están a disposición). Los estudios evaluados como con bajo riesgo de sesgo fueron tomados como base para las conclusiones dadas sobre cada recomendación evaluada.

Conclusiones

Es importante resaltar que los resultados de las EE conducidas en otros países no son extrapolables a Colombia y el impacto económico que se puede observar con una intervención, variar según varía el sistema de salud, los servicios de atención, los precios de mercado y la misma práctica clínica. Las conclusiones en este sentido se encaminaron a mostrar lo encontrado en las EE que se han realizado sobre el tema y a discutir sobre los posibles factores de variación que pueden o no hacer que estos resultados o similares se obtengan en Colombia.

1.1 Evidencia económica para la pregunta: En pacientes con episodio agudo de depresión moderada a severa, ¿cuál es la relación de costo-efectividad relativa del manejo ambulatorio, en comparación con el manejo hospitalario y del manejo en hospital de día?

Estrategia de búsqueda

Los términos usados para la búsqueda fueron: Depression, Depressive Disorder, Depressive Disorder Major, Ambulatory Care, Outpatient Clinics, Hospital, hospitalization, insurance, institutionalization, day care, inpatients, nursing homes, patient admission, day care. Estos terminos se combinaron con los terminus Mesh, palabra libre en texto, texto truncado y subheadings: Costs, Cost Analysis, Economics, economics (subheading), Cost-Benefit Analysis, Cost Allocation, Cost Control, Cost Savings, Direct Service Costs, Health technology assessment.

Criterios para selección de estudios de EE:

- EE completa (realice medición de costos y de desenlaces y compare la relación de costos con desenlaces).
- EE que aborde la pregunta sobre manejo ambulatorio en comparación con el manejo hospitalario y manejo hospital día.
- EE desarrollada en pacientes con episodio agudo de depresión moderada a severa.
- Que mida mejoría o respuesta en los síntomas de depresión de acuerdo a las diferentes escalas de interés (Hamilton, Montgomery, CGI, HADS, BECK).

Resultados

Se obtuvieron en total, 128 referencias como resultado de las búsquedas, las cuales fueron revisadas por título y resumen. Se tuvieron en cuenta cuatro estudios como potencialmente elegibles para revisión en texto completo (tabla 2).

Tabla 2 EE. Estudios de EE identificados para manejo ambulatorio, en comparación con el manejo hospitalario

| Autor/año | Referencia | Comentario |
|----------------|--|--|
| Adamowski 2005 | Adamowski T, Hadryś T, Rymaszewska J, Kiejna A. [Effectiveness of treatment in day hospital versus inpatient ward evaluated by patients' psychopathological symptoms and subjective quality of life (QoL) analysis]. <i>Psychiatr Pol.</i> 2005 Nov-Dec;39(6):1077-92. Polish. | Artículo en idioma Polaco; no fue posible obtenerlo en texto completo. Se usó la traducción del resumen. |
| Unutzer 1997 | Vitriol G V, Cancino A A, Florenzano U R, Ballesteros T S, Schwartz P D. [Efficacy and associated costs of an outpatient intervention in women with severe depression and early trauma]. <i>Rev Med Chil.</i> 2010 Apr;138(4):428-36. | No es una EE completa. Evalúa la efectividad y costos asociados a una intervención protocolizada de enfrentamiento de crisis, realizada una vez a la semana por un equipo multidisciplinario durante tres meses. |
| Koenig 1989 | Katon WJ, Schoenbaum M, Fan MY, Callahan CM, Williams J Jr, Hunkeler E, Harpole L, Zhou XH, Langston C, Unutzer J. Cost-effectiveness of improving primary care treatment of late-life depression. <i>Arch Gen Psychiatry.</i> 2005 Dec;62(12):1313-20. | Evalúa como intervención, el acceso a un cuidador supervisado por el psiquiatra que ofrecía educación y soporte con el manejo de la medicación antidepressiva en cuidado primario. |
| Pinto 2010 | Pinto D., Gómez-Restrepo C., Uribe M., Miranda C., Pérez A., De la Espriella M., Novoa J., Chaux A., Arenas Á., Torres N., Suárez M., Rondón M. Carga económica de la depresión en Colombia. <i>Rev. Colomb. Psiquiat.</i> , vol. 39 / No. 3 / 2010 | No es una EE completa. Sólo presenta costos asociados al manejo hospitalario. |

Una vez revisados en texto completo los estudios seleccionados inicialmente, se identificó que corresponden a intervenciones más complejas, como modificación del cuidado primario; sólo uno, que por su resumen parece haber comparado las estrategias de manejo de interés, no se pudo obtener en texto completo, al haber sido publicado en una revista Polaca de difícil acceso desde las bibliotecas a las que se tuvo acceso. De los tres restantes, ninguno corresponde a una EE completa, y ninguno cumple con las características para ser usado como evidencia económica que soporte esta pregunta. Se revisaron, adicionalmente, las referencias citadas por los estudios descritos en la tabla 1, con lo cual se identificaron dos estudios potencialmente elegibles (1,2); sin embargo la lectura del texto completo de estos artículos mostró que ninguno corresponde a EE completas.

Ante la falta de EE conducidas para evaluar la costo-efectividad relativa del manejo ambulatorio, el manejo hospitalario y el manejo en hospital de día en pacientes con episodio agudo de depresión, se consultó el estudio de carga económica de la depresión en Colombia(3) con el fin de obtener información sobre diferencias en costos de estos manejos, dado que dicho estudio reportó costos hospitalarios del manejo agudo de la depresión, pero no reportó costos de manejo ambulatorio.

Discusión/Conclusión

Con base en estos resultados, no es posible concluir si el tratamiento del manejo ambulatorio, en comparación con el manejo hospitalario y del manejo de hospital día, es más costo-efectivo en el tratamiento del episodio agudo de la depresión.

Se requiere realizar estudios de EE que consideren costos de cada uno de los posibles tratamientos, los costos asociados al seguimiento a largo plazo (horizonte de tiempo a 24 meses) y los costos asociados a los posibles desenlaces indeseables, como abandono del tratamiento y recaída durante las fases: aguda, de seguimiento y de mantenimiento. Dado que no se encontraron datos confiables para Colombia en cuanto a efectividad de las alternativas de manejo, ni costos de atención ambulatoria en estos pacientes, que permitan realizar un modelamiento económico basado en fuentes de información confiables, se requiere, como medida prioritaria, realizar estudios experimentales que comparen directamente las alternativas de manejo ambulatorio y hospitalario (de día u hospitalización completa), en los que se realice la recolección directa de datos sobre el consumo de recursos, con el fin de generar la información requerida para adelantar una evaluación económica válida.

1.2 Evidencia económica para la pregunta: ¿En pacientes con depresión leve, ¿cuál es la relación costo-efectividad de iniciar tratamiento con psicoterapia apoyo o cognitiva, en comparación con el manejo con antidepresivos y con el manejo combinado (terapia cognitiva y antidepresivos) a término de 6 meses de tratamiento?

Estrategia de búsqueda

Los términos usados para la búsqueda fueron: Depression, Depressive Disorder, Depressive Disorder Major, Antidepressive Agents, Antidepressive Agents, Psychotherapy, Cognitive Therapy, supportive psychotherapy, Antidepressive Agents, Second-Generation, Antidepressive Agents, Tricyclic, Adrenergic Uptake Inhibitors. Estos términos se combinaron con los términos Mesh, palabra libre en texto, texto truncado y subheadings: Costs, Cost Analysis, Economics, economics (subheading), Cost-Benefit Analysis, Cost Allocation, Cost Control, Cost Savings, Direct Service Costs, Health technology assessment.

Criterios para selección de estudios de EE

- EE completa (realice medición de costos y de desenlaces y compare la relación de costos con desenlaces)
- EE que aborde la pregunta sobre manejo ambulatorio en comparación con el manejo hospitalario y manejo hospital día.
- EE desarrollada en pacientes con episodio agudo de depresión moderada a severa.
- EE que mida mejoría o respuesta en lo síntomas de depresión de acuerdo a las diferentes escalas de interés (Hamilton, Montgomery, CGI, HADS, BECK)

Resultados

Se obtuvieron en total, 254 referencias como resultado de las búsquedas, las cuales fueron revisadas por título y por resumen. Se preseleccionaron cuatro estudios como potencialmente elegibles para revisión en texto completo (tabla 3-EE). Después de la revisión en texto completo se excluyeron dos estudios por las razones que se presentan en la tabla 3-EE, y se dejaron dos estudios para incluir como resultado de la revisión. Después de la apreciación crítica siguiendo la herramienta 19 de la *Guía Metodológica*, se definió que ambos cumplían con los criterios de validez metodológica evaluados en esta herramienta. La descripción y características de las EE seleccionadas aparecen en la tabla 4-EE.

Tabla 3 EE. Estudios de EE identificados para tratamiento con psicoterapia apoyo o cognitiva en comparación con el manejo con antidepresivos y con el manejo combinado (terapia cognitiva y antidepresivos)

| Autor | Nombre artículo | Comentarios |
|-----------------|--|--|
| Revicki 2005 | Revicki DA, Siddique J, Frank L, Chung JY, Green BL, Krupnick J, Prasad M, Miranda J. Cost-effectiveness of evidence-based pharmacotherapy or cognitive behavior therapy compared with community referral for major depression in predominantly low-income minority women. Arch Gen Psychiatry. 2005 Aug;62(8):868-75. | Estudio evalúa la farmacoterapia con relación a la referencia comunitaria y la terapia cognitiva con relación a la remisión a psiquiatría. |
| Burnand 2002(4) | Burnand Y, Andreoli A, Kolatte E, Venturini A, Rosset N. Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression. Psychiatr Serv. 2002 May;53(5):585-90. | No es EE completa, sólo estudio de costos. |
| Haby 2004 | Haby MM, Tonge B, Littlefield L, Carter R, Vos T. Cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy and selective serotonin reuptake inhibitors for major depression in children and adolescents. Aust N Z J Psychiatry. 2004 (8):579-91. | Evalúa población de niños y adolescentes |
| Sava 2009 | Sava FA, Yates BT, Lupu V, Szentagotai A, David D. Cost-effectiveness and cost-utility of cognitive therapy, rational emotive behavioral therapy, and fluoxetine (Prozac) in treating depression: a randomized clinical trial. J Clin Psychol. 2009 Jan;65(1):36-52. PubMed PMID: 19051275. | EE completa; seleccionado (ver tabla 4EE) |
| Vos 2005 | Vos T, Corry J, Haby MM, Carter R, Andrews G. Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy and drug interventions for major depression. Aust N Z J Psychiatry. 2005 Aug;39(8):683-92. | EE completa; seleccionado (ver tabla 4EE) |

Tabla 4 EE. Características de los estudios de EE identificados para tratamiento con psicoterapia apoyo o cognitiva en comparación con el manejo con antidepresivos y con el manejo combinado (terapia cognitiva y antidepresivos)

| Autor. Año | Intervenciones | Población | Métodos | Resultados |
|--------------------|---|--|---|---|
| Revicki D.2005 (5) | Farmacoterapia (paroxetina, hidroclomida, bupropion) vs referencia a la comunidad. Terapia cognitiva comportamental vs referencia a la comunidad. | Mujeres con diagnóstico de depresión mayor, de bajos recursos y minoritarias. Se excluyen mujeres embarazadas y lactantes. | Estudio de costo-efectividad. Desenlace principal "días libres de depresión". Se consideran costos con la perspectiva del sistema de salud (Medicaid) en dólares americanos (USD) de 2003 tanto de medicamentos, como de hospitalización y tratamiento ambulatorio. | La razón costo-efectividad incremental para farmacoterapia fue USD\$24,65 por día adicional libre de depresión y para terapia cognitiva de USD\$ 27,04 por día adicional libre de depresión. |
| Sava FA. 2009(6) | Terapia cognitiva comportamental (TCC); Terapia emotiva racional y terapia combinada (fluoxetina (Prozac) a dosis iniciales de 10mg/día que se incrementaron a la semana hasta 40mg/d, combinada con una visita semanal al psiquiatra por 20 min, de atención en cada visita). Las intervenciones fueron evaluadas por 14 semanas de seguimiento. | Población adulta, 170 pacientes participantes del ECA, con diagnóstico de depresión mayor | Basado en los datos de un ECA que comparó las tres intervenciones. Análisis de costo-efectividad (Medida de efectividad "meses libres de depresión"). Análisis de costo-utilidad (medida de utilidad QALY). Se consideran costos directos e indirectos, datos obtenidos de economía local de cuatro países desarrollados; Australia, Canadá, Reino Unido, y Estados Unido Se ajustaron diferencias por inflación. | Debido a los costos de la terapia farmacológica, ambas terapias comportamentales resultaron ser más costo-efectivas. El costo incremental por mes libre de depresión ganado con la TCC fue estimado en USD\$26.44/y con la terapia emotiva racional en USD\$23.77/ y de USD\$34.93 para la farmacoterapia con fluoxetina. Las razones de costo-utilidad fueron USD\$1,638/QALY ganado con TCC; USD\$1,734 QALY ganado con Terapia emotiva racional y USD\$2,287 QALY ganado con terapia combinada (fluoxetina+ psicoterapia). |

| Autor. Año | Intervenciones | Población | Métodos | Resultados |
|------------|--|--|--|--|
| Vos 2005 | Terapia cognitiva comportamental (TCC), terapia comportamental guía (biblioterapia), versus terapia farmacológica convencional con antidepresivos tricíclicos. Para la biblioterapia se consideró la compra de los libros, una visita de 20 a 40 minutos y dos visitas cortas durante la fase aguda con el médico general. | Pacientes con diagnóstico de depresión media, moderada y severa. | Este análisis se modela con la perspectiva del sistema de salud y consideran los costos y como desenlace por días ajustados libres de discapacidad (DALY) . Para terapia cognitiva se estimó adherencia a la biblioterapia entre 50 y 80%. La efectividad se estimó por meta-análisis de estudios identificados, sobre efectividad de terapias combinadas. | Las terapias cognitivas resultaron ser costo-efectivas para la disposición a pagar del sistema de salud de Australia. Todas las intervenciones mostraron estar por debajo de 10,000 dólares Australianos por días ajustados libres de discapacidad (DALY), siendo la más económica la biblioterapia guiada. |

Discusión/Conclusión

Las EE seleccionadas (5,6) evaluaron intervenciones de la práctica usual en Colombia (antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina [fluoxetina]) para cuidado del paciente con depresión leve a moderada, y con el seguimiento mínimo por parte del médico para estos pacientes. Las terapias cognitivas evaluadas están descritas de manera clara y reproducible, lo que facilitaría su implementación en otros escenarios.

A partir de la apreciación crítica de la evidencia económica identificada sobre este interrogante, se puede concluir que las terapias cognitivas comportamentales parecen ser opciones costo-efectivas para el tratamiento de la depresión mayor leve a moderada y pueden llegar a ser más costo-efectivas que las terapias farmacológicas. Sin embargo, para obtener resultados similares en los escenarios colombianos se debe garantizar que haya un entrenamiento equivalente de los profesionales que la aplican las intervenciones cognitivas y comportamentales, con aquellos evaluados en los estudios presentados.

1.3. Evidencia económica para la pregunta: ¿Cuál es la razón costo-efectividad incremental de realizar tamización en atención primaria para la detección temprana de la depresión (episodio depresivo) en la población mayor de 18 años, en comparación con la práctica convencional actual de detección de casos de depresión, en términos de mejorar la calidad de vida?

Estrategia de búsqueda

Los términos [Mesh] usados para la búsqueda fueron: Depression, Depressive Disorder, Depressive Disorder Major, "Mass Screening". Estos términos se combinaron con los términos Mesh, palabra libre

en texto, texto truncado y subheadings: Costs, Cost Analysis, Economics, economics (subheading), Cost-Benefit Analysis, Cost Allocation, Cost Control, Cost Savings, Direct Service Costs, Health technology assessment.

Crterios para seleccin de estudios de EE

- EE completa (realice medici3n de costos y de desenlaces y compare la relaci3n de costos con desenlaces).
- EE que aborde la pregunta sobre efectividad comparativa de las diferentes estrategias de tamizaci3n de la depresi3n.
- EE desarrollada en poblaci3n adulta en cuidado primario.
- EE que mida mejor3a o respuesta en t3rminos de calidad de vida con una escala v3lida.

Resultados

Como resultado de las b3squedas, se obtuvieron, en total, 93 referencias, las cuales fueron revisadas en su totalidad (por t3tulo y por resumen). Se seleccionaron cinco estudios como potencialmente elegibles para revisi3n en texto completo (tabla 5-EE). Despu3s de la revisi3n en texto completo se excluy3 un estudio por las razones que se presentan en la tabla 5-EE. Los cuatro estudios incluidos como resultado de la revisi3n fueron apreciados cr3ticamente (herramienta 19 de la *Gu3a Metodol3gica*), as3 se encontr3 que todos cumpl3an con los criterios de validez metodol3gica evaluados en esta herramienta. La descripci3n y caracter3sticas de las EE seleccionadas aparecen en la tabla 6 EE.

Tabla 5 EE. Estudios de EE identificados para tamizaci3n de la depresi3n

| Autor | Nombre art3culo | Comentarios |
|--|--|--|
| U.S. Preventive Services Task Force 2009 | Screening for depression in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 1 December 2009. Vol 151. Number 11. 784-792. | EE completa dentro de una GPC |
| Menzi 2009 | Menzin J, Sussman M, Tafesse E, Duczakowski C, Neumann P, Friedman M. A model of the economic impact of a bipolar disorder screening program in primary care. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2009 Sep;70 (9):1230-6. Epub 2009 Aug 11. | EE completa; no incluida por que eval3a tamizaci3n en desorden bipolar 3nicamente. |
| Robunson 2002 | Robunson J, Gruman C, Gaztambide S, Blank K. Screening for depression in middle-aged and older Puerto Rican Primary care Patients. <i>The Journal of Gerontology</i> ; May 2002; 57 ^a - 5 | Eval3a tamizaci3n en otra poblaci3n. |

| | | |
|-----------------|--|--|
| Miller 1999 | Miller NL, Markowitz JC, Kocsis JH, Leon AC, Brisco ST, Garno JL. Cost effectiveness of screening for clinical trials by research assistants versus senior investigators. <i>Journal of psychiatric research</i> . 33(2):81-5, 1999 Mar-Apr. | Evalúa otro tipo de alternativas. |
| Valenstein 2001 | Valenstein M, Vijan S, Zeber JE, Boehm K, Buttar A. The cost-utility of screening for depression in primary care. <i>Ann Intern Med</i> . 2001 Mar 6;134(5):345-60 | EE completa, seleccionado (ver tabla 6). |

Tabla 6 EE. Características Estudios de EE identificados para tamización de la depresión.

| Autor. Año | Intervenciones | Población | Métodos | Resultados |
|--------------------|--|--|---|---|
| Valenstein 2001(7) | La detección de la depresión en comparación con ningún cribado. Cuestionario auto-administrado seguido por la evaluación de proveedores. | Cohorte hipotética de pacientes mayores de 40 años, en atención primaria. Seguimiento hasta los 90 años o muerte | Pagador de salud y social. Costos en USD de 2001. Presenta análisis independientes para tamización de una sola vez; anual, cada 3 años y cada 5 años. | Tamización cada 3 años: USD\$115.930/QALY Cada 5 años: USD\$85679/QALY Una tamización: USD\$45.298/QALY. Tamización Oportunista: USD\$299.890/QALY. No tamización: USD\$640.000/QALY. |

Discusión/Conclusión

Las EE encontradas se consideran de buena calidad metodológica y sus resultados son válidos. Evalúan de forma adecuada las probabilidades de los diferentes escenarios clínicos: los análisis de sensibilidad tienen en cuenta los valores extremos de prevalencia, sensibilidad y especificidad de cada una de las pruebas; así mismo, incluyen los costos relevantes e incluyen costos directos e indirectos y una tasa de descuento del 3% en un periodo de seguimiento hasta la muerte o los 90 años de edad. Con base en este análisis, la realización de tamización o cribado anual o periódico no muestra ningún beneficio adicional en la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, el costo/QALY ganado al realizar tamización (una vez o periódica) mostró ser menor que el costo/QALY que no realizarla.

1.4. Evidencia económica para la pregunta: En pacientes mayores de 18 años con primer episodio de trastorno depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿cuál es la razón costo-efectividad relativa de los medicamentos antidepresivos en Colombia en la remisión de síntomas de la depresión en el primer año de tratamiento?

Estrategia de búsqueda

Los términos [Mesh] usados para la búsqueda fueron: Depression, Depressive Disorder, Depressive Disorder Major, Depression"[Mesh], "Antidepressive Agents"[Mesh], "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action], "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh], "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh], "Adrenergic Uptake Inhibitors"[Mesh], "Fluvoxamina"[Mesh], "Bupropion"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh], "Psychotropic Drugs"[Mesh], "Dibenzocycloheptenes"[Mesh], "Venlafaxina [Substance Name], Sertralina [Mesh], Sertralina carbamoyl-O-glucuronide [Substance Name], escitalopram [Mesh], mirtazapina [Substance Name] , mirtazapina-N-oxide [Substance Name], fluoxetina [Substance Name], amitriptyline[Substance Name], imipramine [Substance Name] or trazodone[Substance Name]. Estos términos se combinaron con los términos Mesh, palabra libre en texto, texto truncado y subheadings: Costs, Cost Analysis, Economics, economics (subheading), Cost-Benefit Analysis, Cost Allocation, Cost Control, Cost Savings, Direct Service Costs, Health technology assessment.

Criterios para selección de estudios de EE

- EE completa (realice medición de costos y de desenlaces y compare la relación de costos con desenlaces)
- EE que aborde la pregunta sobre efectividad comparativa de los diferentes medicamentos o grupos de medicamentos antidepresivos.
- EE adelantada en población adulta en cuidado primario
- Que mida mejoría o respuesta en términos de reducción de signos o remisión de los mismos medidos por una escala válida.

Resultados

Inicialmente se obtuvieron, en total, 2608 referencias. Dado que los nuevos antidepresivos sobre los que se desea tener información se han desarrollado en los últimos 10 años, se decidió limitar la búsqueda a 10 años y a estudios adelantados solo en humanos. Se obtuvieron entonces, 1405 referencias, las cuales fueron revisadas en su totalidad (por título y por resumen). Se seleccionaron 21

artículos, correspondientes a EE propiamente dichas y a los cuales se adicionó el análisis de costo-efectividad realizado por el National Collaborating Centre for Mental Health, para el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido en el 2008, como parte de la Guía N°90 sobre atención en depresión (8). Las referencias de los estudios 22 seleccionados se encuentran en la tabla 7-EE. Los 22 estudios incluidos como resultado de la revisión fueron apreciados críticamente (herramienta 19 de la *Guía Metodológica*), y así se encontró que todos cumplían con los criterios de validez metodológica evaluados en esta herramienta; sin embargo, sólo se consideraron solo como relevantes para el caso de esta pregunta, los estudios desarrollados por Machado *et al.* (9) y la evaluación económica hecha para NICE (8); la primera por ser una evaluación económica de antidepresivos realizada en Colombia y el segundo por que abarca un buen número de los medicamentos a evaluar para Colombia. Los demás artículos corresponden a análisis económicos que compararon sólo dos medicamentos o grupos de medicamentos. La descripción y características de las EE seleccionadas aparecen en la tabla 8-EE.

Tabla 7 EE. Estudios de EE identificados para tratamiento farmacológico de la depresión

| Autor | Nombre artículo |
|--------------------|---|
| Armstrong 2008 | Armstrong EP, Malone DC, Erder MH. A Markov cost-utility analysis of escitalopram and duloxetine for the treatment of major depressive disorder. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2008 Apr;24(4):1115-21. |
| Demyttenaere 2005 | Demyttenaere K, Hemels ME, Hudry J, Annemans L. A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and Venlafaxina as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium. <i>Clin Ther.</i> 2005 Jan;27(1):111-24. |
| Doyle 2001 | Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Gonzalez MA, Casciano R. A multinational pharmaco-economic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between Venlafaxina, SSRIs and TCAs. <i>Value Health.</i> 2001 Jan-Feb;4(1):16-31 |
| Fantino 2007 | Fantino B, Moore N, Verdoux H, Auray JP. Cost-effectiveness of escitalopram vs. citalopram in major depressive disorder. <i>Int Clin Psychopharmacol.</i> 2007 Mar;22(2):107-15. |
| Fernandez 2005 | Fernandez, J.L., Montgomery, S. & Francois, C. (2005) Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus Venlafaxina XR in major depressive disorder. <i>Pharmacoeconomics</i> , 23, 155-167 |
| Hemels ME 2004 | Hemels ME, Kasper S, Walter E, Einarson TR. Cost-effectiveness analysis of escitalopram: a new SSRI in the first-line treatment of major depressive disorder in Austria. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2004 Jun;20(6):869-78. |
| Kendrick 2006 | Kendrick, T., Peveler, R., Longworth, L., <i>et al.</i> (2006b) Cost-effectiveness and cost-utility of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine: randomised controlled trial. <i>British Journal of Psychiatry</i> , 188, 337-345. |
| Lenox-Smith A 2009 | Lenox-Smith A, Greenstreet L, Burslem K, Knight C. Cost effectiveness of Venlafaxina compared with generic fluoxetine or generic amitriptyline in major depressive disorder in the UK. <i>Clin Drug Investig.</i> 2009;29(3):173-84. |

| Autor | Nombre artículo |
|----------------------------|---|
| Llorca PM 2007 | Llorca PM, Fernandez JL. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: clínical efficacy, tolerability and cost-effectiveness vs. Venlafaxina extended-release formulation. <i>Int J Clin Pract.</i> 2007 Apr;61(4):702-10 |
| Machado M 2008 | Machado M, Lopera MM, Diaz-Rojas J, Jaramillo LE, Einarson TR, The Universidad Nacional de Colombia Pharmacoeconomics Group. Pharmacoeconomics of antidepressants in moderate-to-severe depressive disorder in Colombia. <i>Rev Panam Salud Pública.</i> 2008;24(4):233-9. |
| Malone D C. 2007 | Malone D C. 2007. "A budget-impact and cost-effectiveness model for second-line treatment of major depression". <i>Journal of Managed Care Pharmacy</i> 13(6 Supplement A), S8-S18. |
| Nice 2008 | National Collaborating Centre for Mental Health.2008."Cost effectiveness of pharmacological interventions for people with depression". En: <u>Depression: the treatment and management of depression in adults</u> . National Clinical Practice Guideline 90. UK: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). |
| Olvey EL 2008 | Olvey EL, Skrepnek GH. The cost-effectiveness of Sertralina in the treatment of depression. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2008 Oct;9(14):2497-508. |
| Romeo 2004 | Romeo, R., Patel, A., Knapp, M., <i>et al.</i> (2004) The cost-effectiveness of Mirtazapina versus Paroxetina in treating people with depression in primary care. <i>International Clinical Psychopharmacology</i> , 19, 125-134 |
| Serrano-Blanco A 2006 | Serrano-Blanco A, Gabarron E, Garcia-Bayo I, Soler-Vila M, Carames E, Penarrubia-Maria M T, Pinto-Meza A, Haro J M, Depression en Atencion Primaria de Gava group . 2006. "Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressant treatment in primary health care: a six-month randomised study comparing fluoxetine to imipramine". <i>Journal of Affective Disorders</i> , 91(2-3): 153-163. |
| Trivedi MH 2004 | Trivedi MH, Wan GJ, Mallick R, Chen J, Casciano R, Geissler EC, <i>et al.</i> Cost and effectiveness of Venlafaxina extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder. <i>J Clin Psychopharmacol.</i> 2004 Oct;24(5):497-506 |
| Van Baardewijk M 2005 | van Baardewijk M, Vis PM, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with Venlafaxina-XR in the treatment of major depressive disorder. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2005 Aug;21(8):1271-9. |
| Wade, A.G., Fernandez 2008 | Wade, A.G., Fernandez, J.L., Francois, C., <i>et al.</i> (2008) Escitalopram and Duloxetine in Major Depressive Disorder A pharmacoeconomic comparison using UK cost data. <i>Pharmacoeconomics</i> , 26, 969-981. |
| Wade, A.G. 2005 | Wade, A.G., Toumi, I. & Hemels, M.E.H. (2005b) A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and Venlafaxina as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK. <i>Current Medical Research & Opinion</i> , 21, 631-642. |

Tabla 8- EE. Características de los estudios de EE identificados para tratamiento farmacológico de la depresión

| Autor. Año | Intervenciones | Población | Métodos | Resultados |
|------------------|--|--|---|--|
| Machado 2008 (9) | Compara las razones de costo-efectividad de tres antidepresivos: amitriptilina, fluoxetina y venlafaxina en el contexto colombiano. | Cohorte hipotética de pacientes adultos con depresión mayor, en atención primaria. | Desarrolla un análisis de decisión, bajo la perspectiva de un tercer pagador (gobierno) y un horizonte temporal de 6 meses. El desenlace fue remisión de síntomas según la escala Hamilton Depression [HAM-D] scale o el Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS]) a las 8 semanas de tratamiento. | La estrategia más costo efectiva resultó ser el tratamiento con amitriptilina, seguida por fluoxetina y venlafaxina. Los resultados fueron sensibles al precio de los medicamentos especialmente de la velafaxina. |
| NICE 2008(8) | Compara las razones de costo-efectividad de: citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina y venlafaxina. | | Análisis de decisión, bajo la perspectiva de un tercer pagador (gobierno) y un horizonte temporal de 14 meses. Los desenlaces de interés son remisión, abandono del tratamiento y recaídas. | La opción más costo efectiva es el tratamiento con mirtazapina, seguida por escitalopram y sertralina. |

Discusión/Conclusión

Las EE seleccionadas se consideraron de buena calidad metodológica, y sus resultados válidos. Evalúan de forma adecuada las probabilidades de los diferentes eventos propios del curso de la depresión. Ambos estudios proporcionan información aplicable al contexto colombiano; sin embargo, la principal limitación para utilizar los resultados de estas EE para responder a la pregunta de interés es que no incluyen el conjunto completo de medicamentos disponibles y de mayor uso en el país para el cuidado del paciente con depresión como son: fluoxetina, amitriptilina, imipramina y trazodone; escitalopram, mirtazapina, paroxetina, sertralina y venlafaxina.

Capítulo 2. Evaluación económica sobre tratamiento farmacológico de primera línea para la depresión en la población adulta (>18 años) en Colombia

2.1. Pregunta

Este análisis económico responde a la pregunta: *En pacientes mayores de 18 años con primer episodio de trastorno depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿cuál es la razón costo-efectividad relativa de los medicamentos antidepresivos en Colombia en la remisión de síntomas de la depresión en el primer año de tratamiento?*

El Grupo EE en compañía de los expertos coordinadores de la guía que hacen parte del GDG, definieron los aspectos principales que componen esta pregunta siguiendo el formato PECOT-R (pacientes, exposición, comparador, desenlaces, tiempo y recursos) sugerido en el paso 6 de la *Guía Metodológica*, con el fin de concretar los parámetros que guarían la EE. Los componentes definidos se presenta en la tabla 9- EE.

Tabla 9-EE. Componentes de la pregunta económica (PECOT-R)

| Componente | Descripción |
|--------------------|--|
| Pacientes | Hombres y mujeres, mayores de 18 años, con primer episodio de trastorno depresivo mayor sin tratamiento previo. No embarazadas, sin depresión bipolar, sin distimia, sin depresión doble, sin depresión secundaria. |
| Exposición | Antidepresivos tricíclicos; inhibidores selectivos de recaptación de serotonina; atípicos (trazodona); duales (venlafaxina) |
| Comparación | Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, imipramina, clomipramina. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram, fluvoxamina. Antidepresivos de acción dual: venlafaxina, Otros: mirtazapina, trazodona, bupropión |
| Desenlaces | La remisión de las tasas de depresión o recaída. La remisión se considerará si responde al tratamiento a las 8-12 semanas y no presenta más recaídas en los 12 meses de seguimiento. La respuesta inicial al tratamiento se define como la proporción de pacientes en los que tenía un reducción de al menos 50% de la puntuación de referencia en cualquier escala validada entre las 8 y 12 semanas del tratamiento. |
| Tiempo | 15 meses |
| Recursos | Costo de medicamento, evaluación previa a medicación para definir contraindicación, fracaso terapéutico (recaída), efectos adversos, abandono. |

2.2. Objetivos

2.2.1. General

Evaluar, con la perspectiva del sistema de salud colombiano, la relación de costo-efectividad relativa de los medicamentos usados en el tratamiento de primera línea de la depresión mayor en la población adulta, mayor de 18 años de edad, en Colombia.

2.2.2. Específicos

- Identificar entre los medicamentos antidepresivos de cada grupo (antidepresivos tricíclicos [ATC], inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], antidepresivos de acción dual y otros), cuáles son más ampliamente usados en el país o están disponibles para el tratamiento de la depresión.
- Identificar la efectividad relativa de los medicamentos antidepresivos seleccionados, en cuanto a respuesta, remisión de síntomas, eventos adversos, recaída y abandono.
- Determinar el consumo de recursos y el costo asociados al manejo no farmacológico de los pacientes con depresión mayor en tratamiento ambulatorio.

- Determinar el consumo de recursos y el costo asociados al manejo de los pacientes con depresión mayor que requieren hospitalización durante el episodio depresivo.
- Medir y valorar los recursos asociados a cada uno de los medicamentos comparados, según frecuencia de eventos generadores de costos.
- Construir un árbol de decisiones que permita sintetizar la evidencia clínica de la efectividad, y la evidencia económica de los medicamentos más ampliamente usados en Colombia para tratamiento de primera línea de la depresión
- Determinar cuál estrategia de tratamiento puede resultar costo-efectiva para el país y en qué en qué escenarios puede lograrlo.
- Identificar la(s) estrategia(s) más costo-efectiva (s) y definir la estrategia basal para comparación en los análisis de costo-efectividad incremental.
- Estimar el impacto de la incertidumbre y variabilidad en la información tanto de costos, como de efectividad de las alternativas de tratamiento sobre los resultados del modelo.

2.3. Metodología del estudio económico

2.3.1. Tipo de EE

Se realizó un análisis de costo-efectividad basado en un modelo de árbol de decisiones, que compara las alternativas de manejo farmacológico de la depresión, disponibles y más comúnmente usadas, en Colombia. Sobre este modelo se definieron las razones de costo-efectividad esperadas con cada medicamento.

El modelo utilizado fue originalmente desarrollado por el grupo de expertos del National Clinical Guideline Centre, Royal College of Physicians - National Collaborating Centre for Mental Health (10) para la guía "NICE N°90: *The treatment and management of depression in adults (updated edition)*(8) con el fin de conocer la costo-efectividad relativa de los diferentes medicamentos antidepresivos de primera línea en el Reino Unido. Con base en el modelo original (el cual fue entregado por sus autores al líder del grupo desarrollador de la guía, para su adaptación al contexto colombiano) se construyó y programó un nuevo modelo en Excel® el cual incluyó como estrategias de comparación los medicamentos de interés para el país.

En el modelo renovado se mantuvo la estructura del modelo original, pero se incorporaron datos específicos para los medicamentos incluidos en cada rama de comparación, así como datos específicos para Colombia en cuanto al consumo de recursos y costos asociados al tratamiento ambulatorio no

farmacológico, al tratamiento hospitalario, los costos de comercialización de los medicamentos en el país, y en el consumo de recursos asociado a las consecuencias del tratamiento (abandono, recaída etc.).

2.3.2. Población objeto de estudio (Subgrupos)

Se consideraron pacientes adultos (hombres, mujeres) de 19 años de edad en adelante, con diagnóstico reciente de depresión, vistos en atención primaria quienes no han recibido tratamiento previo (último mes) para la depresión. Esta población excluye aquellos con diagnóstico de enfermedad bipolar, distimia, depresión doble, y depresión secundaria, cardiovascular, falla cardiaca y diabetes.

Se consideraron dos grupos de evaluación según la gravedad de la enfermedad: uno en tratamiento de la depresión moderada, y otro, en tratamiento de la depresión severa. En ambos casos la población cumplió con las mismas características.

Se realizaron análisis independientes para los siguientes subgrupos de interés:

- Edad (de 45 años y más)
- Pacientes con enfermedad cardiovascular (contraindicación para recibir antidepresivos tricíclicos).

Estos subgrupos se consideraron por las siguientes razones: La GAI recomienda que en adultos mayores (ancianos) o pacientes a quienes se les documente enfermedad cardiovascular está contraindicado el uso de antidepresivos tricíclicos. Los pacientes de 45 años en adelante tienen un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular, lo cual es relevante tener en cuenta en el momento de la prescripción de los medicamentos antidepresivos dado su perfil de eventos adversos, por tanto es pertinente que durante valoración de los pacientes de 45 años y más se incluya la realización de un electrocardiograma y pruebas de perfil lipídico previo a la iniciación de la medicación. Esto se traduce en aumento del consumo de recursos en esa población, (ver mas adelante en estimación de recursos consumidos).

Con el fin de poder realizar la identificación del consumo de recursos diferencial por grupos de edad, se tomó la distribución de la población reportada en el informe proyecciones de población 2005-2020 reportadas por el DANE (11,11) que se presenta en la tabla 10-EE. De acuerdo con esta tabla el 51% de la población sería mayor de 45 años y el 11,6% mayor de 65 años.

Tabla 10-EE. Distribución de la población por quinquenios de edad en Colombia; año 2005

| Grupos de edad | Total | % | Hombres | Mujeres |
|----------------|-------------------|-------|-------------------|-------------------|
| Total | 32.496.992 | 100% | 22.466.660 | 23.042.924 |
| 15-19 | 4.392.416 | 0,135 | 2.252.800 | 2.139.616 |
| 20-24 | 4.048.318 | 0,125 | 2.059.500 | 1.988.818 |
| 25-29 | 3.615.319 | 0,111 | 1.779.905 | 1.835.414 |
| 30-34 | 3.266.313 | 0,101 | 1.591.864 | 1.674.449 |
| 35-39 | 2.927.032 | 0,090 | 1.412.796 | 1.514.236 |
| 40-44 | 2.933.196 | 0,090 | 1.404.380 | 1.528.816 |
| 45-49 | 2.737.901 | 0,084 | 1.309.918 | 1.427.983 |
| 50-54 | 2.288.314 | 0,070 | 1.088.520 | 1.199.794 |
| 55-59 | 1.815.503 | 0,056 | 865.517 | 949.986 |
| 60-64 | 1.412.231 | 0,043 | 671.391 | 740.840 |
| 65-69 | 1.048.429 | 0,032 | 492.883 | 555.546 |
| 70-74 | 830.113 | 0,026 | 378.256 | 451.857 |
| 75-79 | 588.245 | 0,018 | 260.275 | 327.970 |
| 80 Y MÁS | 593.662 | 0,018 | 250.773 | 342.889 |

2.3.3. Comparadores (alternativas de tratamiento consideradas)

La definición de los medicamentos que se considerarían en el análisis (para estimar su costo y su efectividad) se realizó por consenso en una reunión del grupo de expertos clínicos que hacen parte del GDG. Los medicamentos considerados dentro de cada grupo se presentan en la tabla 12-EE. Los regímenes del tratamiento se basaron en las dosis entregadas por el GDG como regímenes de dosificación regulares y relevantes en el tratamiento de la depresión del adulto en Colombia.

Tabla 11-EE Medicamentos considerados por cada grupo de antidepresivos

| Grupo | Medicamentos |
|---|---|
| Antidepresivos Tricíclicos (ATC) | Amitriptilina, imipramina, clomipramina |
| Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) | Fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram, fluvoxamina |
| Antidepresivos de acción dual | Venlafaxina |
| Otros | Mirtazapina, trazodone, bupropion, duloxetina |

2.3.4. Desenlaces

Se espera que el tratamiento antidepresivo efectivo ayude a recuperar la salud mental y a reducir la frecuencia de eventos relacionados con el tratamiento. De acuerdo con esto, la efectividad del tratamiento se midió por el impacto en la frecuencia de presentación de:

- *Respuesta inicial:* Se consideró como una reducción de al menos 50% de la puntuación de referencia en cualquier escala validada (escala Hamilton Depression [HAM-D] scale o el Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS]) medida entre las 8 a 12 semanas después de inicio del tratamiento.
- *Remisión de los signos de depresión:* Como remisión se consideró que el paciente responde al tratamiento en la fase inicial o aguda (12 semanas) y no presentan más recaídas en los 12 meses de continuación y de seguimiento.
- *Recaída:* Se consideró como retorno al estado depresivo después de haber respondido al tratamiento inicial (12 semanas).
- *Abandono:* Se considera que el paciente por cualquier motivo no termina el tratamiento, esto incluye abandono por eventos adversos.

El principal desenlace económico es el “costo incremental por QALY” con cada tratamiento al final de la vida, comparado con la opción de menor costo. Lo que es conocido como razón de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés).

2.3.5. Perspectiva

El análisis se consideró con la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) como pagador. Por tanto, únicamente se consideran costos médicos directos relacionados con la atención.

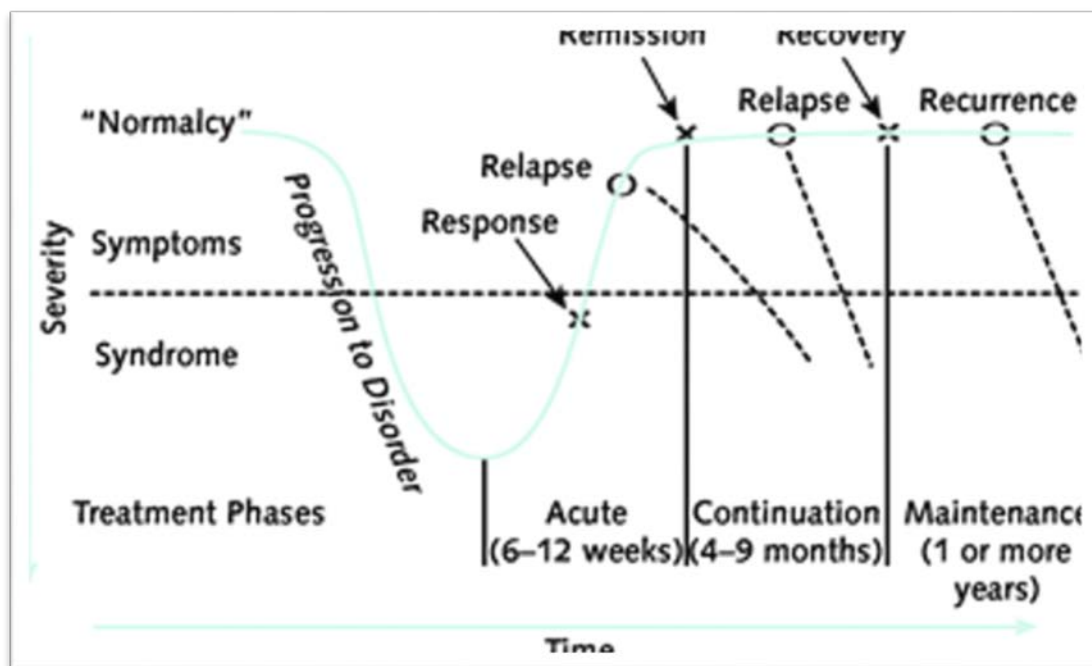
2.3.6. Horizonte de tiempo

El horizonte temporal del análisis fue de 15 meses. Este tiempo se definió de acuerdo con las fases que se han descrito para el tratamiento de la depresión mayor (12) y son ampliamente aceptadas por los expertos colombianos para definir el tratamiento de la depresión. En general, el curso de tratamiento incluye las siguientes etapas: 3 meses de tratamiento (fase aguda), 6 meses de seguimiento (fase de continuación), y 6 meses de mantenimiento para evaluar recaídas, y que puede ser mayor de acuerdo con lo que el médico determine para cada paciente en particular; sin embargo, para efectos del análisis económico los expertos del GDG determinaron considerar sólo 12 meses de seguimiento (fases de

continuación+mantenimiento) después de la fase aguda, para un total de 15 meses de tratamiento. En la figura 1, se muestra la representación gráfica de este curso de tratamiento.

El tratamiento de la depresión puede incluir 12 meses de tratamiento o seguimiento adicional (hasta 24 meses después del inicio del tratamiento) en los casos de depresión refractaria, que no responde a un tratamiento inicial; sin embargo el modelo no incluye tratamiento de segunda línea, y por tanto, no se modela la depresión refractaria, ni se incluye este último periodo de tratamiento.

Figura 1. Fases del tratamiento en la depresión mayor



Fuente: Kupfer DJ. Long-term treatment of depression (12)

2.3.7. Tasa de descuento

No se aplicó tasa de descuento por tratarse de un corto periodo de tiempo (15 meses).

2.3.8. Información sobre efectividad y seguridad de los medicamentos

Las probabilidades de "respuesta", "recaída" y "abandono" fueron estimadas a partir de los riesgos de eventos reportados en la literatura. Más específicamente, se tomaron las probabilidades "respuesta", "remisión", "recaída" y "abandono" de una revisión sistemática de la literatura (RSL) que evaluó comparativamente la eficacia y aceptación de 12 antidepresivos de nueva generación, publicada por

Cipriani *et al.* en 2009 (13). En esta RSL, los autores realizaron un metaanálisis en red, basado en comparaciones directas e indirectas de los diferentes medicamentos antidepresivos; utilizaron fluoxetina como comparador. Dado que esta RSL no incluyó comparación con algunos de los medicamentos de interés para el modelo de Colombia (amitriptilina, imipramina, clormipramina y trazodona), con el fin de obtener la información de probabilidades de abandono, respuesta, recaída y remisión para estos medicamentos, se tomó de la RSL adelantada por el mismo autor en 2005, en la cual comparó fluoxetina con otros medicamentos para la depresión (14).

Para obtener las probabilidades de respuesta de la fluoxetina (tomada en este caso como base de las estimaciones), se adelantó una RSL con el fin de obtener todos los ensayos clínicos aleatorios (ECAs) que han estudiado la fluoxetina, en comparación con otros antidepresivos en el tratamiento de pacientes con depresión. Se encontró que la mayoría de los estudios identificados hacían parte de la RSL publicada por Cipriani *et al.* en 2006 (15). Con base en los resultados reportados por esta RSL para el grupo de fluoxetina en cuanto eficacia, falla en responder y tolerancia (abandono), se calcularon las tasas de respuesta, abandono y recaída promedio para la fluoxetina que fueron incluidas en el modelo. Los valores máximos y mínimos de las tasas reportadas en el total de los estudios identificados se usaron dentro de los análisis de sensibilidad. Todos los cálculos realizados para la estimación de las probabilidades a partir de los *odds ratio* (OR) reportados, hacen parte del libro Excel®: Cálculos modelo- tratamiento -depresión, el cual hace parte del apéndice 3 EE.

La información que se generó como resultado de este proceso para ser utilizada en el modelo (probabilidades de transición) se presentó al grupo desarrollador de la guía para su validación en una reunión del grupo (Acta 03-2012). En general las probabilidades de “respuesta”, “recaída” y “abandono” presentadas por el grupo de EE, fueron validadas como aptas para el escenario colombiano por parte del consenso de expertos. Sin embargo, teniendo en consideración que la efectividad del tratamiento farmacológico, especialmente en los medicamentos antidepresivos, involucra no solo la eficacia del medicamento sino también los abandonos debidos a efectos adversos (EA) indeseables, el grupo de expertos sugirió realizar una validación específica de las tasas de eventos adversos asociados a cada medicamento en evaluación, para lo cual el grupo de EE identificó la necesidad de:

- Verificar la información sobre “abandono” respecto a eventos adversos.
- Realizar un análisis de subgrupos para los pacientes que presentan contraindicación para ser tratados con amitriptilina y otros tricíclicos por sus conocidos efectos adversos.

Se adelantó entonces una búsqueda de la literatura, encaminada a obtener información más detallada e independiente sobre la probabilidad de abandono por evento adverso para cada medicamento, dado

que en la RSL de Cipriani *et al.* (13) los EA estaban incluidos en las tasas de abandono. Se identificaron varios estudios, entre los que se cuentan RSL, ECAs y reportes (16-19). De acuerdo con la naturaleza de la información, la calidad de la síntesis realizada, y la actualidad se decidió tomar como referencia el reporte actualizado de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), entidad que realiza un programa de actualización periódica de la información sobre los medicamentos recetados en Medicare, para apoyar la investigación sobre resultados comparativos, la eficacia clínica y la adecuación de los productos farmacéuticos(18). Este reporte incluye la información ponderada de la incidencia de los principales eventos adversos (diarrea, mareo, dolor de cabeza, insomnio, náuseas, somnolencia) reportados en los estudios comparativos para 13 antidepresivos. Adicionalmente, el mismo informe presenta la síntesis de la evidencia sobre las tasa de abandono, abandono por EA y abandono por falla en la eficacia del medicamento para un total de 7 medicamentos y para el grupo de inhibidores de recaptación de serotonina.

Las tasas de incidencia de EA presentadas en dicho reporte, al igual que las tasas de abandono por cualquier causa, fueron comparadas con las tasas de abandono incluidas en el modelo, y así se identificó que los valores del límite inferior y superior del intervalo de confianza reportados en el informe AHRQ-2011(18), estaban incluidos los IC 95% de las estimaciones de riesgo sobre las que se calcularon la probabilidades de abandono incluidas en el modelo para cada estudio. Al respecto, el Grupo EE, en conjunto con los expertos del GDG, decidió evaluar el efecto de las tasa de eventos adversos en un análisis de sensibilidad que incluya la tasas más altas de abandono reportadas para cada estudio. De esta forma se evaluaría la robustez de los resultados del modelo con el peor escenario de eventos adversos reportados en la literatura para todos los medicamentos en evaluación.

2.3.9. Estimación de utilidades y construcción de QALY

Dado que para Colombia no se cuenta con información válida sobre las preferencias de la población general sobre los diferentes estados de salud, siguiendo la recomendación del asesor de NICE International, las asignaciones de las utilidades asociadas a los diferentes estados de salud considerados en el modelo fueron tomadas de los estudios más relevantes publicados en la literatura científica que han obtenido la utilidad asociada a estados de salud en depresión a través del instrumento desarrollado por el grupo EuroQL para valorar calidad de vida, y conocido como el *EQ-5D*, el cual ha sido ampliamente validado en los países de Europa y en algunos de Latinoamérica.

Siguiendo dicha recomendación, inicialmente se evaluó críticamente la revisión sistemática de estudios publicados sobre valoración de utilidades en depresión, realizada como parte de la guía N°90 de NICE (8). Posteriormente se adelantó una búsqueda en el registro “The Cost-Effectiveness Analysis Registry” (antiguo registro Harvard; disponible en www.cearegistry.org), del Center for the Evaluation of Value

and Risk in Health del Institute for Clinical Research and Health Policy Studies (Tufts Medical Center) . En este registro se buscaron estudios de EE que hubiesen utilizado el EQ-5D para evaluar la calidad de vida relacionada con salud en depresión o que hubiesen aplicado este instrumento como parte de la generación de utilidades sobre los diferentes estados de salud en estudios de salud mental. Esta revisión mostró que la mayoría de los estudios de EE en salud mental que aparecen en el Cost-Effectiveness Registry han basado sus análisis en las utilidades generadas por Sapin *et al.* en 2004 (20), al igual que los desarrolladores del modelo original en el que se basa la presente EE.

El estudio de Sapin *et al.*(20) se realizó en varios centros de cuidado primario de Francia y evaluó una cohorte de 250 pacientes que presentaban un nuevo episodio depresivo y no habían recibido tratamiento al momento de su inclusión en el estudio, y los cuales fueron seguidos por ocho semanas hasta definir si presentaban respuesta al tratamiento, recaída o remisión de síntomas. El impacto en la calidad de vida y las preferencias de los pacientes fueron medidos con el EQ-5D.

Habiendo verificado la validez de este estudio, la pertinencia de su uso en las evaluaciones económicas para Colombia y la posibilidad de que el modelo Colombiano sea comparable con otros desarrollados en el mundo, los grupos GDG y Grupo EE decidieron utilizar los datos de utilidad generados por Sapin *et al.*(20). Según dicha decisión, los modelos de evaluación económica de esta guía, incluyeron entonces las mismas estimaciones de QALY del modelo original.

2.3.10. Información sobre consumo de recursos y costos

El análisis de costos de las intervenciones incluidas en esta EE implicó la identificación de los eventos generadores de costos asociados a cada una de las alternativas de tratamientos por comparar. Para la estimación y valoración de estos recursos, se recurrió a revisiones de la literatura (especialmente guías de práctica clínica o protocolos de atención), consenso de expertos (grupos clínicos y asesores temáticos de la guía), y consulta de registros de facturas cobradas en la atención de pacientes admitidos a dos instituciones hospitalarias de Bogotá por estados depresivos.

Siguiendo la perspectiva del SGSSS, se incluyeron los costos directos del tratamiento y los potenciales ahorros según el control de los desenlaces principales en función del tiempo. La unidad de medida corresponde a pesos colombianos de 2010.

2.3.11. Estimación del consumo de recursos

Se siguió la estrategia sugerida por Drummond *et al* (21) y que consiste en: a) Identificar los recursos a costear; b) Medir la cantidad o volumen de recursos que podrían ser usados en un programa o tratamiento; y c) Valorar los recursos que se utilizaran en cada componente del modelo.

La identificación de los eventos generadores de costos partió de la especificación del árbol de decisiones. La medición de los recursos consumidos en cada rama (tratamiento no farmacológico y desenlaces) se realizó mediante la definición de un caso típico a partir de un consenso informal de expertos del GDG. Se empleó la herramienta 26, propuesta en el paso 22 de la *Guía Metodológica*, para definir la frecuencia de uso de servicios por tratamiento ambulatorio de la depresión moderada y de la depresión severa, dado que, por la gravedad de la depresión, puede haber un consumo diferente de recursos, como mayor número de vistas médicas y una mayor probabilidad de requerir hospitalización durante la fase aguda del tratamiento.

Para identificar y medir los recursos por costear en el caso de la atención hospitalaria se consultaron, adicionalmente, facturas de pacientes atendidos con diagnóstico de depresión en dos instituciones prestadoras de servicios de salud de Bogotá. Una de ellas es un hospital universitario de alto nivel de complejidad que cuenta con una unidad de salud mental, y la otra, es una institución hospitalaria especializada en la atención de pacientes psiquiátricos. Ambas instituciones, se consideraron representativas y válidas para ser consultadas ya que atienden pacientes con depresión remitidos de diferentes Entidades Promotoras de Salud, y para los años revisados (2009-2010), habían atendido más de 400 pacientes hospitalizados por diagnóstico de depresión. La información obtenida por esta fuente fue validada contra la información reportada por Pinto *et al.* en el estudio de la carga económica de la depresión en Colombia (3).

El caso típico consideró un paciente, quien desde el diagnóstico de depresión, inicia tratamiento farmacológico y controles médicos periódicos (con el médico general y con el especialista en psiquiatría). La lista de consumo de recursos considerados en el manejo no farmacológico de la depresión en cada una de sus fases, y según la gravedad de la enfermedad, se presentan en las tablas 12-EE y 13 -EE.

Tabla 12-EE Consumo de recursos del tratamiento no farmacológico en pacientes con depresión leve y moderada

| Recurso consumido | Primeras 12 semanas (3 meses) | De 4- 9 meses (6 meses de continuación) | De 10 a 15 meses (6 meses de mantenimiento) |
|--|--------------------------------------|--|--|
| Depresión leve | | | |
| Consulta de medico general | 2 | 1 | 1 |
| Terapia grupal guiada por médico general entrenado, psicólogo clínico entrenado, enfermera especialista entrenada ó psiquiatra | 9 | 3 | 3 |
| Actividad física: 45-60 min/3 veces/semana. | 36 | 0 | 30 |
| Depresión moderada | | | |
| Consulta de medico general | 2 | 3 | 3 |
| Consultas por médico psiquiatra (psicoterapia individual) | 10 | 3 | 3 |
| Actividad física (45-60 min/3 veces/semana) | 36 | 0 | 0 |
| Electrocardiograma* | 1 | 0 | 0 |
| TSH, T4 libre, Cuadro hemático, Glicemia (1/cada/uno)* | 1 | 0 | 0 |
| Creatinina ** | 1 | 0 | 0 |
| Hospitalización† (costo promedio según severidad obtenido por consulta instituciones) | 1 | 0 | 0 |

**Solo se considera para los pacientes mayores de 45 años (51%). ** Sólo se considera en pacientes mayores de 60 años (11,6%. †Se estima que 10% de los pacientes con depresión moderada requerirían hospitalización en la fase aguda.*

Tabla 13-EE Consumo de recursos del tratamiento no farmacológico pacientes con depresión severa

| Recurso consumido | Primeras 12 semanas (3 meses) | De 3 a 15 meses (6 meses de mantenimiento) | De 10 a 15 meses (6 meses de mantenimiento) |
|--|-------------------------------|--|---|
| Depresión severa. | | | |
| Consulta de médico general | 3 | 3 | 3 |
| Consulta por médico psiquiatra (psicoterapia individual por psiquiatría) <i>Incertidumbre: hasta 22 consultas</i> | 12 | 6 | 3 |
| Actividad física: 45-60 min/3 veces/semana. | 36 | 0 | 0 |
| Electrocardiograma paciente* | 1 | 0 | 0 |
| TSH, T4 libre, Cuadro hemático, Glicemia (1/cada/uno)* | 1 | 0 | 0 |
| Creatinina ** | 1 | 0 | 0 |
| Hospitalización† (costo promedio según severidad obtenido por consulta instituciones) † | 1 | 0 | 0 |

**Solo se considera para los pacientes mayores de 45 años. ** Sólo se considera en pacientes mayores de 60 años. †Se estima que 70% de los pacientes con depresión severa requerirían hospitalización en la fase aguda.*

2.3.12. Valoración de los recursos

Una vez identificados los recursos, se estimaron los costos según valores estipulados en la tarifa del Acuerdo 256 de 2001 del Instituto de Seguros Social (ISS), ajustada en un 30% adicional al valor definido. Este ajuste del 30% a las tarifas del Acuerdo 256 de 2001, se definió a partir de los resultados obtenidos en la consulta sobre las tarifas usadas en las contrataciones de servicios de salud en el último año, realizada a varias Entidades Prestadoras de Servicios de Salud (EPS) representativas del país y a Empresas Promotoras de Salud del Régimen Subsidiado. Las entidades consultadas fueron seleccionadas por su participación en el mercado (según número de afiliados distribuidos en el país), se contó con una base de datos suministrada por Gestarsalud de tarifas usadas por las Empresas Promotoras de Salud del Régimen Subsidiado asociadas durante el período 2009-2010. Para el régimen contributivo, estas EPS representan el 34,3% del total afiliados al régimen contributivo en el país (23.861.469), mientras que para el subsidiado las ESS representan el 37,9% de afiliados de este régimen en el país (24.713.654). En el apéndice 2-EE se presenta una descripción detallada del proceso seguido para definir la tarifa a partir de la información obtenida en esta consulta, así como la lista de entidades que participaron y proporcionaron su información.

2.3.13. Estimación del costo de medicamentos para tratamiento

Para la estimación de costos de los medicamentos incluidos en el modelo, se siguió la metodología de costeo descrita en el artículo 1 del Decreto 4474 de 2010 (22). Se tomaron las bases de datos del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) y específicamente del Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED) del Ministerio de la Protección Social. Estas bases contienen el nombre del medicamento, su presentación, si es de fabricación nacional o no, el código anatómico, terapéutico y químico (ATC), OMS principio activo, si el medicamento está incluido en el plan obligatorio de salud (POS) o no, el Código único de Medicamento (CUM), y el sistema de codificación desarrollado por el INVIMA, para facilitar el manejo de la información y la toma de decisiones. Así mismo, el reporte SISMED incluye el periodo durante el cual se reportaron los precios, el precio mínimo y el precio máximo al cual se vendió el medicamento durante un periodo dado, el número de unidades de presentación comercial vendidas durante el periodo considerado.

El costo de dosis y valor día de tratamiento con cada medicamento se estimó inicialmente a partir de la consulta del vademécum y luego fue presentada en una reunión, para validación por consenso con los expertos clínicos, miembros del GDG. De acuerdo con la perspectiva desde la cual se realiza el análisis, que para este caso es el SGSSS, no tiene relevancia hacer diferenciación entre medicamentos genéricos o innovadores de patente. La estimación de costos de cada medicamento refleja el costo unitario ponderado de acuerdo con su utilización en el mercado, independientemente de que sea medicamentos de patente o genéricos.

Es conocido que una vez los medicamentos son incluidos en los planes de beneficios, aumenta su participación en el mercado a expensas de medicamentos genéricos lo que conlleva a una reducción en el precio promedio ponderado por miligramo y por tanto el costo asociado al final del tratamiento también se reduce. Teniendo en consideración que en Diciembre de 2011, durante el desarrollo de este análisis se realizó la renovación del plan de beneficios del país, el GDG decidió realizar un análisis *post-hoc*, en el cual se consideran los cambios en los precios de los medicamentos que fueron incluidos recientemente en el plan de beneficios. Este análisis se presenta como un análisis de sensibilidad, en el cual se evalúa el impacto que tendría sobre los resultados del análisis, la modificación de los precios de los medicamentos incluidos en el plan de beneficios del país.

2.3.14. Medición de la relación entre costos y efectos de salud

La medición de la relación entre costos y efectos en salud de las tecnologías (medicamentos) comparadas se hizo siguiendo las recomendaciones del paso 24 de la *Guía Metodológica*. Cuando se compararon los costos y resultados de las alternativas de tratamiento evaluadas se tuvo en cuenta que cualquiera de estos cuatro escenarios era posible: 1) La alternativa es más costosa y menos efectiva que

la alternativa de comparación, en cuyo caso se dice que es una estrategia *dominada* y la decisión es no aceptar la nueva tecnología; 2) La alternativa es menos costosa y más efectiva; es decir, se trata de una estrategia *dominante*, lo cual a su vez, implica que la decisión óptima es aceptar esta nueva tecnología; 3) La alternativa es menos costosa y menos efectiva o 4) La alternativa es más costosa y más efectiva, en cuyo caso es necesario evaluar su eficiencia y comparativamente, ver la relación costo-efectividad incremental, para determinar si es conveniente su adopción como alternativa de manejo. Con base en esto, se calculó la relación incremental de costo-efectividad entre todas las alternativas que resultaron dominantes siguiendo la fórmula:

$$\text{Relación de costo efectividad incremental} = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

En donde el numerador representa el costo incremental de la alternativa *i* comparada con una alternativa *j*, y el denominador la efectividad incremental en la unidad seleccionada. Esta razón indica el costo adicional por cada unidad adicional de ganancia en efectividad.

Asumiendo que el Ministerio de Salud y la Protección Social (decisor) enfrenta un presupuesto establecido de manera exógena y persigue unos objetivos específicos, la relación incremental de costo-efectividad de una intervención se puede comparar con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o, en otras palabras, si el ICER $< \lambda$ (23).

En Colombia no se ha definido de manera explícita un umbral, y no es objeto de la presente evaluación realizar una estimación de la disposición a pagar por los resultados en salud. Sin embargo, para interpretar los resultados en el caso que sea necesario calcular la relación incremental, se sugiere seguir las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las cuales establecen que una intervención puede denominarse como costo-efectiva si la relación incremental de costo-efectividad es inferior a 3 veces el valor del producto interno bruto (PIB) per-cápita del país donde se adelanta la evaluación. Para 2010 en Colombia según referencia del Banco de la República corresponde a \$36.143.349 COP, que para efectos prácticos en las interpretaciones de este análisis será de 36 millones COP.

2.3.15. Incertidumbre y análisis de sensibilidad

Los parámetros incluidos en el modelo como el costo del tratamiento ambulatorio, costo del tratamiento farmacológico, el efecto de abandonar el tratamiento, de tener una recaída y de llegar a la remisión de síntomas después del tratamiento, están sujetos a incertidumbre, la cual debe tenerse en cuenta para determinar el grado de confianza que se puede tener en las conclusiones del análisis. Esta incertidumbre se analizó mediante diferentes análisis de sensibilidad, así como se describe en el paso 25 de la *Guía Metodológica*.

Además de emplear distintos porcentajes de aumento (+30%, +25% y +48%) en las tarifas del Acuerdo 256 de 2001 usadas para valorar el consumo de recursos, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos (de una y dos vías) para evaluar el impacto de cambios en las probabilidades de transición y costos en los resultados del modelo. En primer lugar, se realizó un análisis de sensibilidad de una vía, en el cual se modificaron todas las variables de manera separada, cuyos resultados se presentan mediante un diagrama de tornado.

Posteriormente, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de dos vías para evaluar el peor escenario de respuesta y abandono asociados a los medicamentos en evaluación. Este análisis se consideró pertinente dada la alta variabilidad en las tasas de abandono por EA reportadas en los diferentes estudios, lo cual afecta directamente la efectividad de los antidepresivos.

Por último se hizo un análisis de sensibilidad probabilístico, el cual permitió evaluar el impacto de toda la incertidumbre en los parámetros que nutrieron el modelo de manera simultánea. En este análisis, para las probabilidades de transición se empleó la distribución Beta, cuyo rango es $[0, 1]$ y por lo tanto es adecuada para representar las probabilidades de transición. Para los costos asociados al tratamiento no farmacológico se asumió una distribución uniforme, dado que no se disponía de información completa respecto a la distribución de todas las posibles las tarifas usadas en instituciones prestadoras de servicios de salud. Esta es la distribución de una variable aleatoria que sólo puede tomar valores comprendidos entre dos extremos a y b , de manera que todos los intervalos de una misma longitud (dentro de $[a, b]$) tienen la misma probabilidad. También puede expresarse como el modelo probabilístico correspondiente a tomar un número al azar dentro de un intervalo (a, b) , lo que permite para este caso particular que todos los posibles valores de costos posibles (según tarifas ISS+25%; ISS+30% e ISS+48%) tengan la misma probabilidad de ocurrencia. Para el análisis probabilístico se realizaron 1.000 simulaciones y los resultados se presentan para depresión moderada y depresión severa para una disposición a pagar de 3 veces el PIB per cápita a 2011. Este análisis también se presenta en un gráfico de dispersión entre las opciones dominantes para las gravedades de la depresión de interés.

2.4. Estructura y consideraciones del modelo

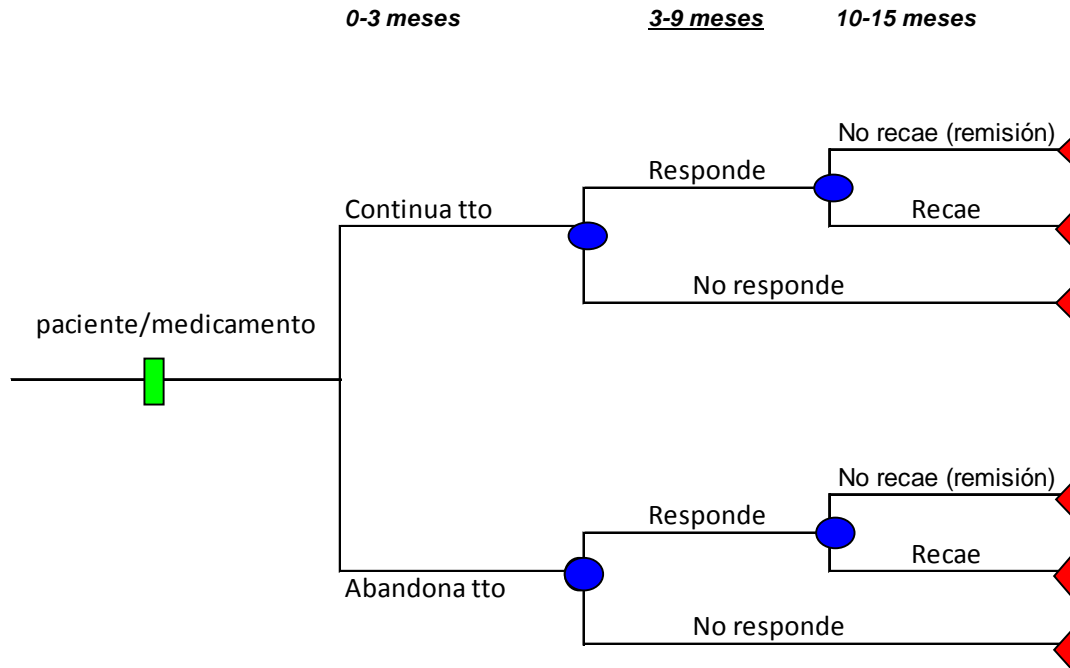
El planteamiento del modelo siguió las recomendaciones del paso 22 de la *Guía Metodológica*. Se planteó un árbol de decisiones con el fin de sintetizar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de 13 medicamentos antidepresivos y los costos asociados a cada una de los tratamientos. Como ya se mencionó, la estructura del árbol fue planteada a partir del modelo desarrollado por el National Collaborating Centre for Mental Health para la guía N°90 de NICE 2010. La estructura conceptual del modelo fue validada con expertos clínicos del GDG y expertos locales en EE, así como con representantes del Ministerio de la Protección Social.

El árbol de decisión considera el curso completo de tratamiento desde el inicio del tratamiento hasta la posible remisión, pasando por: fase aguda, (3 meses - 12 semanas); continuación (4 a 9 meses) y mantenimiento (10 a 15 meses).

En el árbol (Figura 2), el cuadrado representa el nodo de decisión inicial, a su derecha se encuentran las alternativas que se comparan. Los círculos representan situaciones en las que pueden ocurrir diferentes eventos (desenlaces clínicos relevantes) de manera probabilística de acuerdo con los riesgos de eventos reportados por los estudios. Por último, los triángulos indican el final de los eventos, que tienen asociados unos costos y desenlaces específicos.

Finalmente se generan los análisis de costo-efectividad incremental que son presentados en el Plano de Costo Efectividad creado tanto para la depresión moderada como para la severa. La figura 2 muestra una representación esquemática del modelo.

Figura 2. Estructura del modelo Árbol de decisiones para cada rama de comparación (medicamento)



El modelo de árbol de decisión utilizado en esta EE fue desarrollado en Microsoft Excel®, 2007.

2.4.1. Supuestos del modelo

La estructura del modelo supone que los pacientes inician recibiendo un tratamiento con un antidepresivo específico teniendo la opción de continuar o abandonar el tratamiento durante las primeras 12 semanas. Los pacientes que continúan con el tratamiento pueden responder o no responder dentro de ese mismo periodo. Los pacientes que responden al tratamiento inicial reciben 6 meses de terapia de continuación durante la que pueden mantenerse en respuesta hasta el final del periodo de 6 meses (9 de tratamiento) o recaer y necesitar más tratamiento. Si presentan recaída, se asume que deben empezar el tratamiento de nuevo desde fase aguda y por tanto generan costos adicionales. Independientemente de si recaen o no, pasan a la fase de mantenimiento los siguientes 6 meses, hasta completar 15 meses desde el inicio del tratamiento. En esta fase de mantenimiento pueden llegar a la remisión total de síntomas o recaer. Además se asumió que, los pacientes al inicio del tratamiento, no estaban recibiendo ningún medicamento antidepresivo y tenían idéntico riesgo basal de respuesta según con su gravedad (depresión moderada o severa).

Para quienes siguen hasta el final del tratamiento se asumió que reciben la misma dosis durante 360 días, los últimos 3 meses de tratamiento son sin medicación, y sólo reciben control e intervención por parte del terapeuta especialista. En el caso de *abandono* se consideró que el paciente consume la mitad de los recursos del total de costos de tratamiento de la fase aguda (valor promedio de todos los tratamientos). Para los casos de *no respuesta* se asumió que el consumo de recursos adicional es equivalente al total de costos de la fase aguda (valor promedio de todos los tratamientos) y para los casos de *recaída* se asumió que el consumo adicional de recursos es el total del costo de las fases aguda y de continuación (promedio de todos los tratamientos).

Respecto a los pacientes que abandonan el tratamiento se asumió que una proporción de pacientes puede tener una evolución clínica favorable, no recaer y remitir síntomas espontáneamente.

2.4.2. Definición del caso de referencia (caso base)

Se consideraron dos cohortes: una cohorte de hombres y mujeres mayores de 18 años, con depresión moderada; y otra cohorte con las mismas características de edad, pero donde los pacientes presentan depresión severa. En ambas cohortes los pacientes iniciaron el tratamiento a la dosis promedio estimada para cada medicamento, la cual se mantuvo constante durante todo el tiempo de tratamiento.

Se consideró que del total de la población adulta, 51% eran sujetos mayores de 45 años y 11,6% mayores de 65 años para quienes se aplicaron costos adicionales por consumo de recursos en cuanto a pruebas diagnósticas como parte de la valoración previa al inicio del tratamiento (ver tabla 11 EE). Los recursos consumidos como parte del manejo ambulatorio y en los casos de hospitalización fueron valorados con la tarifa del Acuerdo 256-ISS 2001+ 30%.

Las probabilidades de transición usadas para el caso de referencia fueron calculadas a partir de los estimativos puntuales de los riesgos relativos reportados por los estudios; se dejaron los valores del límite inferior y superior del IC 95% de dichas estimaciones para los análisis de sensibilidad. Las probabilidades de respuesta, abandono y recaída asociadas a cada alternativa de tratamiento, se presentan en las tablas 14 EE, 15 EE y 16 EE respectivamente.

2.5. Información en el modelo

2.5.1. Información sobre probabilidades (basales y de transición)

Para el modelo se incluyeron las variables clínicas relacionadas con la depresión y el tratamiento (riesgo respuesta, remisión de síntomas, recaída y abandono); las variables de los costos (costos del manejo ambulatorio del paciente depresivo con depresión moderada y severa, costos del tratamiento ambulatorio no farmacológico), y las variables de la utilidad asociada con cada estado de salud en el modelo.

A continuación se presentan la información detallada sobre la información obtenida para cada una de estas variables y la fuente (referencia) de la que provienen.

Tabla 14-EE. Probabilidad de respuesta en fase aguda medida entre las 8 y 12 semanas de tratamiento

| Respuesta al tratamiento | | | | |
|--------------------------|------|--------|--------|--------------------|
| Tratamiento | P | Mínimo | Máximo | Referencia |
| Fluoxetina | 0,57 | 0,44 | 0,61 | Cipriani 2006 (15) |
| Bupropion | 0,52 | 0,45 | 0,59 | Cipriani 2009 (13) |
| Amitriptilina | 0,57 | 0,49 | 0,64 | Cipriani 2005 (14) |
| Imipramina | 0,51 | 0,44 | 0,58 | Cipriani 2005 (14) |
| Duloxetina | 0,57 | 0,36 | 0,75 | Cipriani 2009 (13) |
| Escitalopram | 0,62 | 0,53 | 0,70 | Cipriani 2009 (24) |
| Fluvoxamina | 0,57 | 0,46 | 0,68 | Cipriani 2009 (13) |
| Clomipramina | 0,45 | 0,26 | 0,65 | Cipriani 2005 (14) |
| Mirtazapina | 0,67 | 0,58 | 0,74 | Cipriani 2009 (13) |
| Paroxetina | 0,56 | 0,52 | 0,57 | Cipriani 2009 (13) |
| Trazodona | 0,42 | 0,25 | 0,60 | Cipriani 2005 (14) |
| Sertralina | 0,65 | 0,69 | 0,70 | Cipriani 2009 (13) |
| Venlafaxina | 0,64 | 0,60 | 0,68 | Cipriani 2009 (13) |

Tabla 15-EE. Probabilidad de abandono en fase de continuación (4 a 9 meses) de tratamiento

| Tratamiento | P | Abandono | | Fuente |
|---------------|------|----------|--------|--------------------|
| | | Mínimo | Máximo | |
| Fluoxetina | 0,28 | 0,27 | 0,30 | Cipriani 2006 (15) |
| Bupropion | 0,28 | 0,22 | 0,34 | Cipriani 2009 (13) |
| Amitriptilina | 0,37 | 0,31 | 0,45 | Cipriani 2005 (14) |
| Imipramina | 0,33 | 0,28 | 0,38 | Cipriani 2005 (14) |
| Duloxetina | 0,26 | 0,23 | 0,45 | Cipriani 2009 (13) |
| Escitalopram | 0,27 | 0,23 | 0,50 | Cipriani 2009 (13) |
| Fluvoxamina | 0,31 | 0,20 | 0,44 | Cipriani 2009 (13) |
| Clomipramina | 0,37 | 0,25 | 0,50 | Cipriani 2005 (14) |
| Mirtazapina | 0,29 | 0,20 | 0,41 | Cipriani 2009 (13) |
| Paroxetina | 0,29 | 0,26 | 0,33 | Cipriani 2009 (13) |
| Trazodona | 0,45 | 0,27 | 0,65 | Cipriani 2005 (14) |
| Sertralina | 0,23 | 0,18 | 0,30 | Cipriani 2009 (14) |
| Venlafaxina | 0,29 | 0,25 | 0,33 | Cipriani 2009(13) |

Tabla 16-EE. Probabilidad de recaída después de respuesta al tratamiento

| Tratamiento | P | Mínimo | Máximo | Fuente |
|---------------|------|--------|--------|--|
| Fluoxetina | 0,26 | 0,09 | 0,37 | Dinan 2001 (25) Reimherr 1998 (26) Michelson 1999 (27) |
| Bupropion | 0,37 | 0,37 | 0,37 | Weihs 2002(28) |
| Amitriptilina | 0,17 | 0,16 | 0,19 | Kaymaz 2008 (29) |
| Imipramina | 0,17 | 0,16 | 0,19 | Kaymaz 2008 (29) |
| Duloxetina | 0,13 | 0,13 | 0,13 | Hansen 2008 (30) |
| Escitalopram | 0,26 | 0,26 | 0,27 | Rapaport 2004 (31) Kornstein 2006 (32) |
| Fluvoxamina | 0,13 | 0,13 | 0,13 | Terra 1998 (33) Omori 2009 (34) |
| Clomipramina | 0,17 | 0,16 | 0,19 | Kaymaz 2008 (29) |
| Mirtazapina | 0,20 | 0,20 | 0,20 | Thase 2001 (35) |
| Paroxetina | 0,12 | 0,03 | 0,14 | Claghorn 1993 (36) Montgomery 1993 (37) |
| Trazodona | 0,13 | 0,13 | 0,13 | Cunningham 1994 (38) |
| Sertralina | 0,13 | 0,12 | 0,17 | Franchini 2000 (39) VanMoffaert 1995 (40) |
| Venlafaxina | 0,28 | 0,28 | 0,28 | Simon 2004 (41) |

2.5.2. Información sobre costos

Las tablas 17-EE a 20-EE muestran los costos de tratamiento estimados de acuerdo con la metodología descrita. En la tabla 17-EE se presentan los costos por tratamiento no farmacológico calculados para cada una de las fases de tratamiento según las tarifas ISS 2001. La tabla 18-EE presenta los costos por día (costo mg/día) de tratamiento, para cada uno de los medicamentos, que se usaron como base para el cálculo del costo total del tratamiento con cada medicamento que se presentan en la tabla 19-EE. La tabla 20-EE muestra los costos considerados por paciente en el modelo para los casos de abandono, recaída y no respuesta de acuerdo con lo que se explicó en el punto 3.3.17.

Tabla 17-EE. Costos de tratamiento no farmacológico

| Tarifa | Fase aguda | Fase continuación | Fase de seguimiento | Total (15 meses) |
|--------------------|-------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Depresión leve | | | | |
| ISS +30% | 180.843,00 | 62.497,50 | 62.497,50 | 305.838,00 |
| ISS+25% | 173.887,50 | 60.093,75 | 60.093,75 | 294.075,00 |
| ISS+48% | 205.882,80 | 71.151,00 | 71.151,00 | 348.184,80 |
| Depresión moderada | | | | |
| ISS +30% | 392.941,64 | 80.086,50 | 80.086,50 | 553.114,64 |
| ISS+25% | 417.799,68 | 77.006,25 | 77.006,25 | 571.812,18 |
| ISS+48% | 494.674,82 | 91.175,40 | 91.175,40 | 677.025,62 |
| Depresión moderada | | | | |
| ISS +30% | 1.105.033,64 | 120.178,50 | 80.086,50 | 1.305.298,64 |
| ISS+25% | 1.034.141,96 | 115.556,25 | 77.006,25 | 1.226.704,46 |
| ISS+48% | 1.531.385,75 | 136.818,60 | 91.175,40 | 1.759.379,75 |

Tabla 18-EE. Costo estimado de los medicamentos

| Medicamento | Rango (mg/d) | Dosis promedio (mg) | Costo promedio por mg* | Costo/ mes | Costo/ día* |
|--------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------|
| Fluoxetina | 20-60 | 40 | 13,69 | 16.428,00 | 547,60 |
| Bupropion | 150-300 | 225 | 18,49 | 124.807,50 | 4.160,25 |
| Imipramina | 75-150 | 113 | 3,93 | 13.263,75 | 442,13 |
| Duloxetina | 60-100 | 80 | 376,00 | 902.400,00 | 30.080,00 |
| Escitlopram | 10 a 30 | 20 | 675,75 | 405.450,00 | 13.515,00 |
| Fluvoxamina | 100-300 | 200 | 44,38 | 266.280,00 | 8.876,00 |
| Clomipramina | 75-100 | 88 | 5,42 | 14.227,50 | 474,25 |
| Mirtazapina | 15-60 | 38 | 117,46 | 132.142,50 | 4.404,75 |
| Paroxetina | 20-60 | 40 | 137,69 | 165.228,00 | 5.507,60 |
| Trazodona | 100-300 | 200 | 16,70 | 100.200,00 | 3.340,00 |
| Sertralina** | 50-200 | 125 | 64,75 | 242.812,50 | 8.093,75 |
| Venlafaxina | 75-300 | 187,5 | 57,41 | 322.931,25 | 10.764,38 |
| Amitriptilina | 75-200 | 138 | 4,68 | 19.305,00 | 643,50 |

**Ponderado según participación en el mercado reportada para año 2010.*

***Los valores del costo del tratamiento con sertralina se modifican en el análisis post-hoc según nueva actualización del plan de beneficios en salud Acuerdo 028 de 201*

Tabla 19-EE. Costos totales por tratamiento (farmacológico y no farmacológico según gravedad de la depresión)

| Medicamento | Depresión Moderada | | | | Depresión Severa | | | |
|---------------|--------------------|-------------------|---------------------|------------------|------------------|-------------------|---------------------|------------------|
| | Fase aguda | Fase continuación | Fase de seguimiento | total (15 meses) | Fase aguda | Fase continuación | Fase de seguimiento | total (15 meses) |
| Fluoxetina | 442.225,64 | 178.654,50 | 129.370,50 | 750.250,64 | 1.154.317,64 | 218.746,50 | 209.457,00 | 1.582.521,14 |
| Bupropion | 767.364,14 | 828.931,50 | 454.509,00 | 2.050.804,64 | 1.479.456,14 | 869.023,50 | 534.595,50 | 2.883.075,14 |
| Imipramina | 432.732,89 | 159.669,00 | 119.877,75 | 712.279,64 | 1.144.824,89 | 199.761,00 | 199.964,25 | 1.544.550,14 |
| Duloxetina | 3.100.141,64 | 5.494.486,50 | 2.787.286,50 | 11.381.914,64 | 3.812.233,64 | 5.534.578,50 | 2.867.373,00 | 12.214.185,14 |
| Escitlopram | 1.609.291,64 | 2.512.786,50 | 1.296.436,50 | 5.418.514,64 | 2.321.383,64 | 2.552.878,50 | 1.376.523,00 | 6.250.785,14 |
| Fluvoxamina | 1.191.781,64 | 1.677.766,50 | 878.926,50 | 3.748.474,64 | 1.903.873,64 | 1.717.858,50 | 959.013,00 | 4.580.745,14 |
| Clomipramina | 435.624,14 | 165.451,50 | 122.769,00 | 723.844,64 | 1.147.716,14 | 205.543,50 | 202.855,50 | 1.556.115,14 |
| Mirtazapina | 789.369,14 | 872.941,50 | 476.514,00 | 2.138.824,64 | 1.501.461,14 | 913.033,50 | 556.600,50 | 2.971.095,14 |
| Paroxetina | 888.625,64 | 1.071.454,50 | 575.770,50 | 2.535.850,64 | 1.600.717,64 | 1.111.546,50 | 655.857,00 | 3.368.121,14 |
| Trazodona | 693.541,64 | 681.286,50 | 380.686,50 | 1.755.514,64 | 1.405.633,64 | 721.378,50 | 460.773,00 | 2.587.785,14 |
| Sertralina* | 1.121.379,14 | 1.536.961,50 | 808.524,00 | 3.466.864,64 | 1.833.471,14 | 1.577.053,50 | 888.610,50 | 4.299.135,14 |
| Venlafaxina | 1.361.735,39 | 2.017.674,00 | 1.048.880,25 | 4.428.289,64 | 2.073.827,39 | 2.057.766,00 | 1.128.966,75 | 5.260.560,14 |
| Amitriptilina | 450.856,64 | 195.916,50 | 138.001,50 | 784.774,64 | 1.162.948,64 | 236.008,50 | 218.088,00 | 1.617.045,14 |

*Los valores del costo del tratamiento con sertralina se modifican en el análisis post-hoc según nuevo plan de beneficios en salud Acuerdo 028 de 2011

Tabla 20-EE. Costos estimados para los estados de recaída, no respuesta y abandono

| Tarifa | Costo abandono | Costo no respuesta | Costo recaída |
|---------|----------------|--------------------|---------------|
| ISS 30% | 944.446 | 1.377.944 | 2.735.988 |
| ISS 25% | 541.545 | 1.083.091 | 1.715.052 |
| ISS 48% | 991.364 | 1.982.728 | 4.730.195 |

2.5.3. Información sobre utilidades y construcción de QALY

Los perfiles de QALY para los 15 meses de tratamiento se tomaron del modelo original, y se presentan en la tabla 21-EE. Como ya se dijo, estos QALY fueron estimados a partir de las utilidades reportadas por Sapin *et al.*(20), de acuerdo con y de acuerdo con los siguientes supuestos, según el estado de salud en que cae el paciente en el modelo, y según completen o no las tres fases del tratamiento:

Para los pacientes que completaron el tratamiento se consideró:

- *No remisión*: un incremento lineal de la utilidad basal al estado de salud "no respuesta" durante el período de tratamiento inicial de 3 meses, disminuyendo inmediatamente de regreso a su utilidad inicial durante los 12 meses restantes.
- *No recaída*: un aumento lineal de la utilidad basal al estado de salud "respuesta con remisión" durante el período de tratamiento inicial de 3 meses; manteniéndose en el estado de "respuesta y remisión" durante los siguientes 12 meses
- *Recaída*: un aumento lineal de la utilidad basal al estado de salud "respuesta con remisión" durante el período de tratamiento inicial de 3 meses, seguido de un regreso a la utilidad basal en los restantes 12 meses cuando se cae en el estado de "recaída".

Para los pacientes que no completaron el tratamiento inicial, se utilizaron los siguientes supuestos:

- *No hay respuesta*: el paciente permanece en la utilidad de referencia durante los 15 meses
- *Recaída*: un aumento lineal de la utilidad de referencia al estado de salud "respuesta - sin remisión" durante el periodo de 3 meses, seguido de un descenso lineal a la línea base.

Tabla 21-EE. Utilidades para cada estado de salud en el modelo
(Base para generar los QALY)

| Utilidades | Prom | Min | Max |
|-------------------------------|------|------|------|
| Depresión Moderada | 0,33 | 0,29 | 0,37 |
| Depresión Severa | 0,15 | 0,08 | 0,22 |
| Depresión que responde/remite | 0,85 | 0,83 | 0,87 |
| Depresión que responde/recae | 0,72 | 0,65 | 0,79 |
| Depresión que no responde | 0,58 | 0,5 | 0,66 |

Fuente: Guía N°90 NICE (8)

2.6. Resultados

2.6.1. Análisis del caso de referencia

En la tabla 22-EE se muestran los costos y los desenlaces medidos en QALY de las estrategias bajo comparación, para el caso de referencia definido anteriormente (hombre o mujer de más de 18 años, con riesgo basal igual de respuesta, abandono y recaída al tratamiento), tratado con la dosis promedio para cada medicamento, seguido por 15 meses desde el inicio del tratamiento y asumiendo que los pacientes >45 años requerirán pruebas de laboratorio y electrocardiograma previo al inicio del tratamiento. Costos valorados según tarifas ISS 2001+30%.

Para ambos tipos de depresión, severa y moderada, la diferencia en QALY es poco significativa entre los tratamientos comparados; las diferencias están dadas principalmente por los costos, más por los costos de los medicamentos, y menos, por los costos de atención de los desenlaces.

Este análisis muestra, como era de esperarse, que los costos de la depresión moderada son sistemáticamente menores que los costos en depresión severa, mientras que la ganancia en QALY con el tratamiento farmacológico es menor en depresión severa que para depresión moderada con todos los tratamientos.

En ambos tipos de depresión, la mayor ganancia en QALY se obtuvo con la mirtazapina (0,68 y 0,52 respectivamente), seguido por la sertralina (0,67 en moderada y 0,51 en severa) y la velafaxina (0,67 moderada y 0,51 en severa). Con la mirtazapina y la sertralina se obtuvo una ganancia marginal en QALY tanto en la depresión moderada como en la severa respecto a la amitriptilina (0,64 en moderada y 0,48 en severa).

Tabla 22-EE. Efectividad y costo por paciente obtenidos en el análisis de caso de referencia para tratamiento de la depresión moderada y severa

| | Moderada | | Severa | |
|---------------|----------|--------------|--------|--------------|
| | QALY | Costo | QALY | Costo |
| Fluoxetina | 0,64 | 1.481.050,00 | 0,48 | 2.215.994,00 |
| Bupropion | 0,62 | 2.331.502,00 | 0,45 | 3.064.441,00 |
| Imipramina | 0,62 | 1.457.295,00 | 0,45 | 2.189.833,00 |
| Duloxetina | 0,64 | 8.691.573,00 | 0,48 | 9.426.517,00 |
| Escitalopram | 0,66 | 4.802.898,00 | 0,50 | 5.539.846,00 |
| Fluvoxamina | 0,64 | 3.498.243,00 | 0,48 | 4.233.186,00 |
| Clomipramina | 0,60 | 1.471.494,00 | 0,43 | 2.201.627,00 |
| Mirtazapina | 0,68 | 2.482.126,00 | 0,52 | 3.221.179,00 |
| Paroxetina | 0,64 | 2.675.807,00 | 0,47 | 3.410.350,00 |
| Trazodona | 0,59 | 2.031.820,00 | 0,42 | 2.760.750,00 |
| Sertralina | 0,67 | 3.474.415,00 | 0,51 | 4.212.565,00 |
| Venlafaxina | 0,67 | 4.133.710,00 | 0,51 | 4.871.459,00 |
| Amitriptilina | 0,64 | 1.464.326,00 | 0,48 | 2.199.270,00 |

Las figuras 3 y 4 muestran el plano de costo-efectividad de los medicamentos en el tratamiento de la depresión moderada y severa. Según la relación de costo-efectividad (costo/QALY) obtenida con cada una de las alternativas de tratamiento, se ve que la fluoxetina y la amitriptilina son las opciones que mostraron la menor razón de costo-efectividad.

Por una pequeña variación en costos (alrededor de COP\$ 23000/paciente tratado), sin ninguna ganancia adicional en QALY, la amitriptilina domina a la fluoxetina; sin embargo, para efectos de la toma de decisión ambos medicamentos se pueden considerar equivalentes en cuanto a la relación costo-efectividad que se obtiene con cada uno al final del tratamiento.

Estas dos opciones mostraron igual efectividad (total QALY) que la fluvoxamina y la duloxetina pero un costo asociado mucho menor, y fueron dominantes frente a la trazodona, la clomipramina, la imipramina, el bupropion y la paroxetina.

La amitriptilina y la fluoxetina, se muestran, entonces, como las dos opciones de tratamiento más costo-efectivas en la población descrita para el caso de referencia. La mirtazapina que es la opción con la cual se obtienen mayor cantidad de QALY, mostró ser dominante frente a los tratamientos con duloxetina, escitalopram, venlafaxina y sertralina.

Para realizar el análisis de costo-efectividad incremental se tomó como comparador la opción de tratamiento con la amitriptilina, que ha sido por años el tratamiento de elección para la depresión en muchos escenarios y es la práctica usual en cuidado primario en Colombia. Adicionalmente, se usa también para aplicar el concepto de frontera eficiente en la representación gráfica de los planos de costo-efectividad. Este tipo de análisis gráfico consiste en trazar un eje partiendo del “0” (u opción de no hacer nada), hasta la primera opción dominante o elegida como comparador, y de allí sigue hasta unir las opciones dominantes; luego se comparan las pendientes obtenidas del “0” a la primera opción dominante y de esta a la siguiente, con el fin de ver si la segunda opción dominante llega o no a ser más eficiente que la primera. Para efectos de este análisis en particular, en las figuras 3 y 4 se han trazado los ejes descritos, y se toma como pendiente de comparación la que presenta la línea de puntos trazada entre el “0” y la “amitriptilina” (definida a priori como comparador basal).

Figura 3. Plano de costo-efectividad para el tratamiento de la depresión moderada (caso referencia)

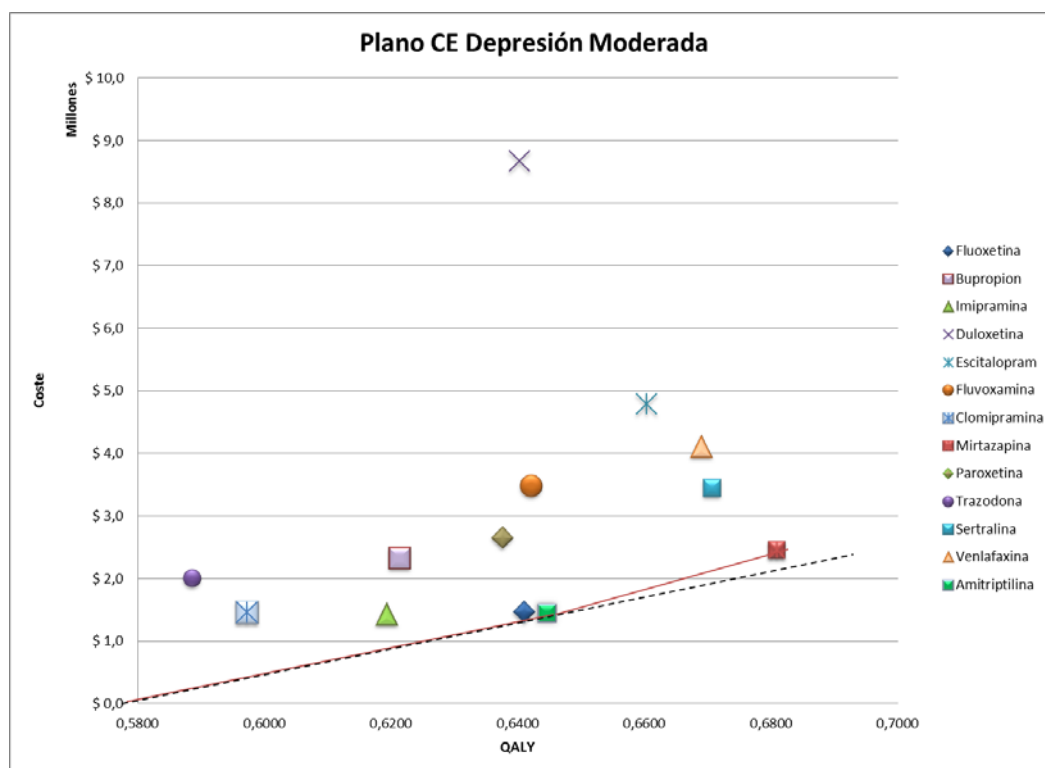


Figura 4. Plano de costo-efectividad para el tratamiento de la depresión severa (caso de referencia)

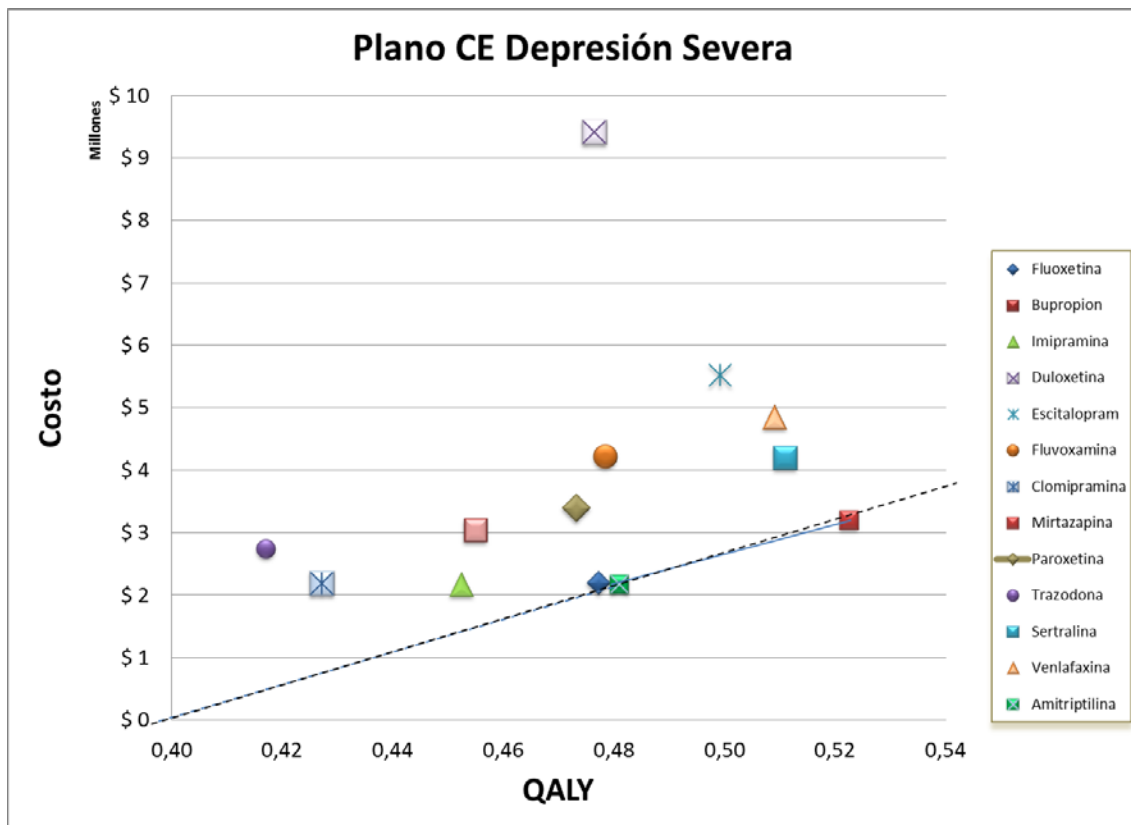


Tabla 23-EE. Razón de costo-efectividad incremental para las estrategias dominantes en el análisis de costo-efectividad relativa

| Estrategias | Razón de C/E incremental (ICER) | |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------|
| | Depresión moderada | Depresión severa |
| De amitriptilina a mirtazapina | 28.023.554/QALY | 24.573.485/QALY |
| De amitriptilina a setralina | 76.889.512/QALY | 66.617.236/QALY |

De acuerdo con los resultados presentados en las figuras 3 y 4 y en la tabla 22-EE, se puede determinar que en el tratamiento de la depresión moderada, el uso de la mirtazapina o de la sertralina si bien producen mayores QALY que la amitriptilina, es mas costoso con cualquiera de ellos. La razón de costo-efectividad incremental al pasar de amitriptilina a mirtazapina es inferior a 3 veces el valor del producto interno bruto (PIB) per-cápita del país para 2010, sin embargo al observar en la representación gráfica los trazos de frontera descritos anteriormente, la mirtazapina no resulta ser más

eficiente que la amitriptilina en el tratamiento de la depresión moderada, dado que la pendiente de la línea que une la amitriptilina con la mirtazapina es mayor que la pendiente de la línea de base hasta la estrategia de comparación (línea punteada).

Para el tratamiento de la depresión severa, las razones incrementales de costo-efectividad de pasar del tratamiento con amitriptilina al tratamiento con mirtazapina, sertralina o venlafaxina son en general más bajas que en el tratamiento de la depresión moderada (tabla 23-EE). En la representación gráfica (figura 4), al comparar la pendiente obtenida al trazar el eje desde la amitriptilina (opción más costo-efectiva y elegida a prior como comparador) a la “mirtazapina” (opción con mayor ganancia de efectividad) se observa que esta no cambia su grado de inclinación comparada con la pendiente de la línea de base (de “0” a “amitriptilina”), por lo cual la opción de tratamiento con “mirtazapina” se considera la opción más eficiente en el tratamiento de la depresión severa al obtener mayor ganancia en QALY por el incremento en costo.

Es importante aquí observar que una vez trazado el eje entre estas dos opciones (amitriptilina-mirtazapina), todos los medicamentos dominados por estas alternativas quedan fuera de la línea de frontera y se consideran ineficientes en términos económicos. Nótese cómo dentro de la línea de frontera está la fluoxetina, la cual, como ya se dijo, es también considerada una opción costo-efectiva y tan eficiente como la amitriptilina en la depresión severa (figura 4).

2.6.2. Análisis de sensibilidad determinístico

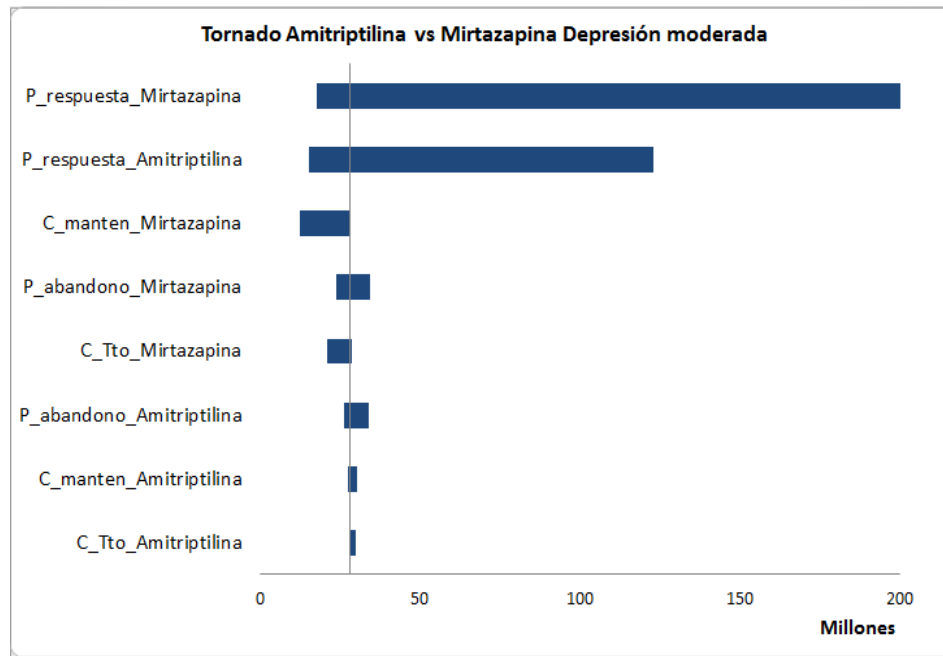
Con base en los resultados del caso de referencia se realizaron análisis de sensibilidad para identificar las variables a las que los resultados son sensibles y evaluar la robustez de los resultados ante la variación en los parámetros de las diferentes variables.

Los resultados del análisis de sensibilidad de una vía en el cual se compararon las dos alternativas que mostraron mayor eficiencia en el análisis del caso de referencia (amitriptilina y mirtazapina) se presentan en el diagrama de tornado de la figura 5.

Dado que los análisis de tornado para depresión moderada y para depresión severa mostraron los mismos resultados, aquí se presenta sólo uno de los diagramas. En él se identifica que los resultados son sensibles a las probabilidades de respuesta, probabilidades de abandono y los costos de tratamiento y mantenimiento de ambos medicamentos. La línea vertical representa el umbral de costo-efectividad, el cual, como ya se ha dicho, para el caso de este análisis se ha tomado como 36 millones de COP (3 veces el BIP per cápita para Colombia en 2011). Frente a este resultado es posible decir que la

amitriptilina dejaría de ser dominante respecto a la mirtazapina cuando los costos de la mirtazapina fuesen menores, o cuando la amitriptilina muestre menores tasas de respuesta.

Figura 5. Análisis de sensibilidad determinístico para las opciones de tratamiento amitriptilina y mirtazapina (Tornado)

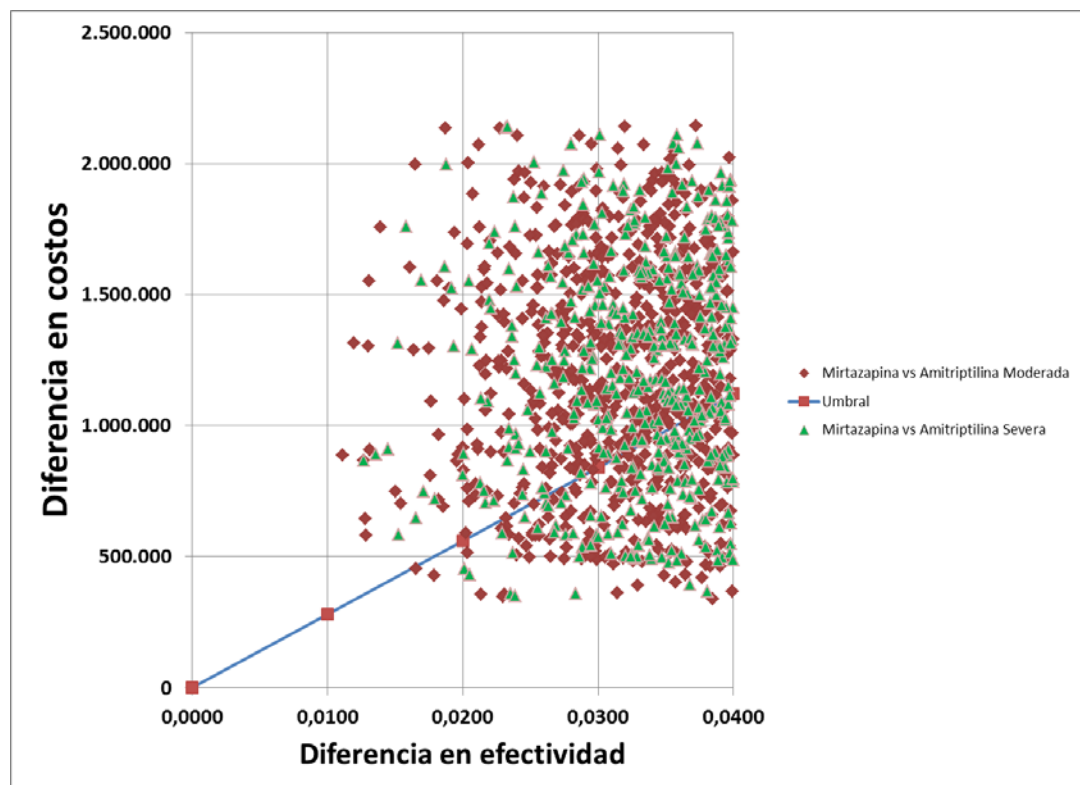


De acuerdo con estos resultados y teniendo en consideración que la amitriptilina y la mirtazapina se han asociado a altas tasas de abandono por evento adverso que pueden afectar su probabilidad de respuesta, se pensó en realizar un análisis de sensibilidad en el que consideró un cambio en las probabilidades de abandono para la mirtazapina y la amitriptilina, tomando las tasa más altas encontradas en los estudios que las han evaluado. Sin embargo, dada la variabilidad sobre las tasas de abandono en los estudios clínicos, para todos los medicamentos evaluados en el modelo, según los datos reportados por el AHRQ (18), se consideró más pertinente evaluar en forma general el desempeño de todos los medicamentos respecto a sus tasas de respuestas y abandono. Se pasó, entonces, a realizar un análisis de dos vías para evaluar el efecto sobre los resultados que pueden tener los cambios en la tasa de respuesta y en la probabilidad de abandono de cada medicamento; este análisis se presenta en el numeral 3.6.4.

2.6.3. Análisis de sensibilidad probabilístico.

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico con el fin de propagar la incertidumbre en los parámetros que nutren todo el modelo presentado como caso de referencia. Se realizaron 1.000 simulaciones de Montecarlo, siguiendo la metodología descrita en el punto 2.6. Los resultados de este análisis no mostraron gran variación respecto a las estimaciones puntuales de costos y QALY obtenidas en el análisis de caso de referencia, corroborando las conclusiones de dicho análisis. Los resultados y gráficas correspondientes a los análisis de costo-efectividad hacen parte del apéndice 3-EE. Aquí se presenta únicamente la representación gráfica de la probabilidad de que las alternativas competitivas en costo y efectividad (amitriptilina-mirtazapina) sean costo-efectivas de acuerdo con el umbral preestablecido de costo-efectividad. En el gráfico cada punto representa el resultado de la razón de costo-efectividad incremental obtenido en una muestra (durante la simulación se analizan 1.000 muestras) y la línea continua representa umbral de costo-efectividad o disponibilidad a pagar establecido (COP 36 millones). La figura 6 muestra el gráfico de dispersión de los ICER de pasar de amitriptilina a mirtazapina.

Figura 6. Gráfico de dispersión para la probabilidad de costo-efectividad de la mirtazapina y la amitriptilina



De acuerdo con este gráfico, la probabilidad de que la mirtazapina comparada con la amitriptilina sea costo-efectiva en pacientes con depresión moderada es de 40,1% con un umbral de COP 28 millones (sólo 2 veces el PIB/per cápita). La probabilidad aumenta a 55% en pacientes con depresión severa considerando el mismo umbral.

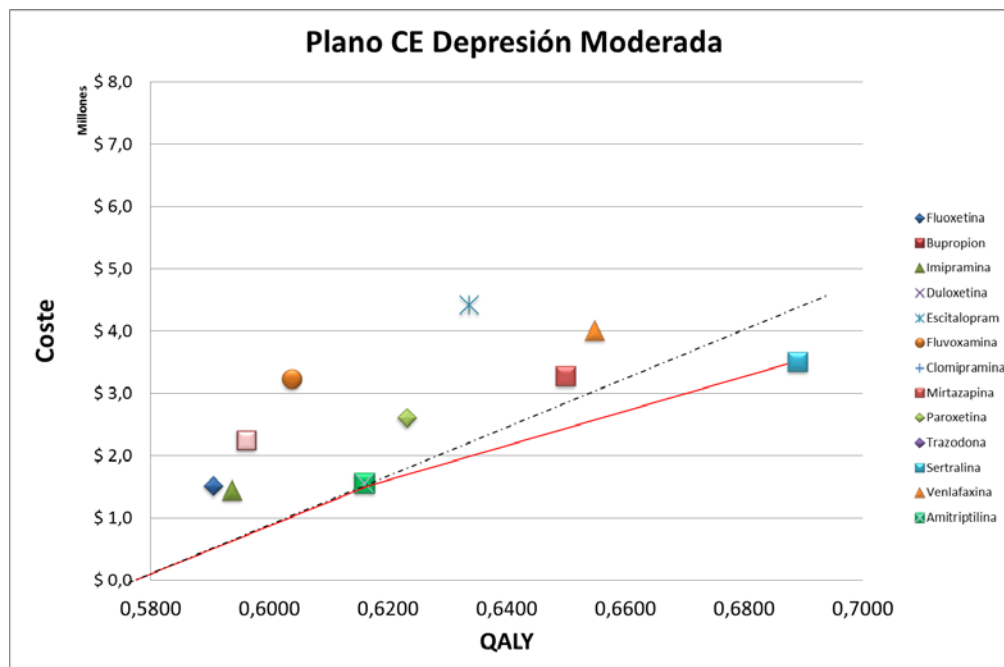
2.6.4. Análisis de sensibilidad para el peor escenario en el desempeño de los medicamentos evaluados

Con el propósito de evaluar el impacto en la tasa de respuesta y abandono en los resultados del análisis, se consideró el escenario en el que *todos los medicamentos* variaban en las tasa de respuesta y abandono, respecto al caso de referencia. Se tomo la menor tasa de respuesta y su mayor tasa de abandono (análisis de sensibilidad de dos vías) para todos los medicamentos evaluados, de acuerdo con lo valores de probabilidad que aparecen en las tablas 14 EE y 15 EE. Los costos de tratamiento se mantuvieron igual a los del caso de referencia. Los resultados de este análisis mostraron que la menor ganancia en QALY se obtiene con la trazodona y la clormipramida (las cuales mostraron una reducción importante de QALY con respecto al caso de referencia). La mirtazapina deja de ser dominante, pues también redujo su ganancia en QALY de una forma importante, y es dominada por la sertralina, al igual que la venlafaxina, y el escitalopram. La sertralina mostró ser la segunda opción más costo-efectiva después de la amitriptilina, que a su vez, se mostró nuevamente como la opción más costo-efectiva. La paroxetina muestra mayores QALY que la amitriptilina y menores costos que la sertralina; por tanto, no es una opción dominada.

Cuando se analiza el plano de costo-efectividad bajo el concepto de frontera eficiente, se observa que la pendiente que une las opciones dominantes (amitriptilina-sertralina), cae hasta llegar a al sertralina con relación a la pendiente que trae inicialmente la línea de base hasta la amitriptilina (medicamento tomado como comparador). Ello muestra que la sertralina en el peor escenario de respuesta y abandono, es la opción que produce mayor beneficio por peso invertido. El costo adicional por QALY de pasar de amitriptilina a sertralina en el tratamiento de la población adulta con depresión moderada (ICER) es de COP 26.644.716/QALY y con depresión severa es de COP 23.379.361/QALY.

Los planos de costo-efectividad de este análisis para la depresión moderada y severa fueron muy similares, aquí se presenta sólo el gráfico resultante para la depresión moderada en la figura 7.

Figura 7. Plano de costo-efectividad; análisis de sensibilidad de dos vías para el peor desempeño de los medicamentos evaluados (menor tasa de respuesta- mayor de abandono)



2.6.5. Análisis post –hoc: evaluación del cambio de precio de medicamentos incluidos en el plan de beneficios (Acuerdo 028 de 2011)

Este análisis se realizó siguiendo las mismas especificaciones del caso de referencia. Sólo se modificó el costo de la sertralina, dado que este medicamento fue el único de los evaluados que se incluyó en el nuevo plan obligatorio de salud (POS) según acuerdo 028 de 2011 y se espera que durante 2012 reduzca un 45% su precio por miligramo en comparación con los precios que tuvo en el año 2010. Los otros medicamentos (amitriptilina, imipramina y fluoxetina) que también hacen parte del POS, ya se encontraban dentro del plan de beneficios del país en el año 2010; por tanto no se espera que haya modificación de su precio respecto al estimado para el caso de referencia.

La figura 8 muestra el plano de costo-efectividad resultante de este análisis para depresión severa, el cual es muy similar al obtenido para depresión moderada; por tanto sólo se presenta uno de ellos. En él, es posible identificar nuevamente, que la amitriptilina y la fluoxetina son las opciones con razones de costo-efectividad más bajas, y la mirtazapina, la opción con la que se obtiene mayor cantidad de QALY con un incremento en el costo. Adicionalmente, la sertralina, pasó a ser la segunda opción más eficiente después de la mirtazapina (al quedar incluida en la frontera de eficiencia). La tabla 24-EE presenta las razones de costo-efectividad incremental de pasar del tratamiento con amitriptilina (establecido como

comparador basal), al tratamiento con mirtazapina y con sertralina. Como era de esperarse, al reducir los precios de la sertralina, el ICER de pasar de amitriptilina a sertralina es mucho menor que el obtenido en el análisis del caso de referencia y está dentro del valor de 3 veces el PIB per cápita establecido para Colombia en 2011 (COP \$36.000.000).

Los análisis de sensibilidad probabilísticos para este modelo *post-hoc* mostraron resultados muy similares a los que se presentan en la figura 8, y hacen parte del apéndice 3EE. En la figura 9 se presenta el gráfico de dispersión de los ICER de pasar de amitriptilina a sertralina obtenidos como resultado de las 1000 simulaciones realizadas. Este gráfico permite evaluar la probabilidad de que la sertralina llegue a ser más costo- efectiva que la amitriptilina.

Figura 8. Plano de costo-efectividad para nuevos precios de medicamentos incluidos en el POS (Acuerdo 028 de 2011).

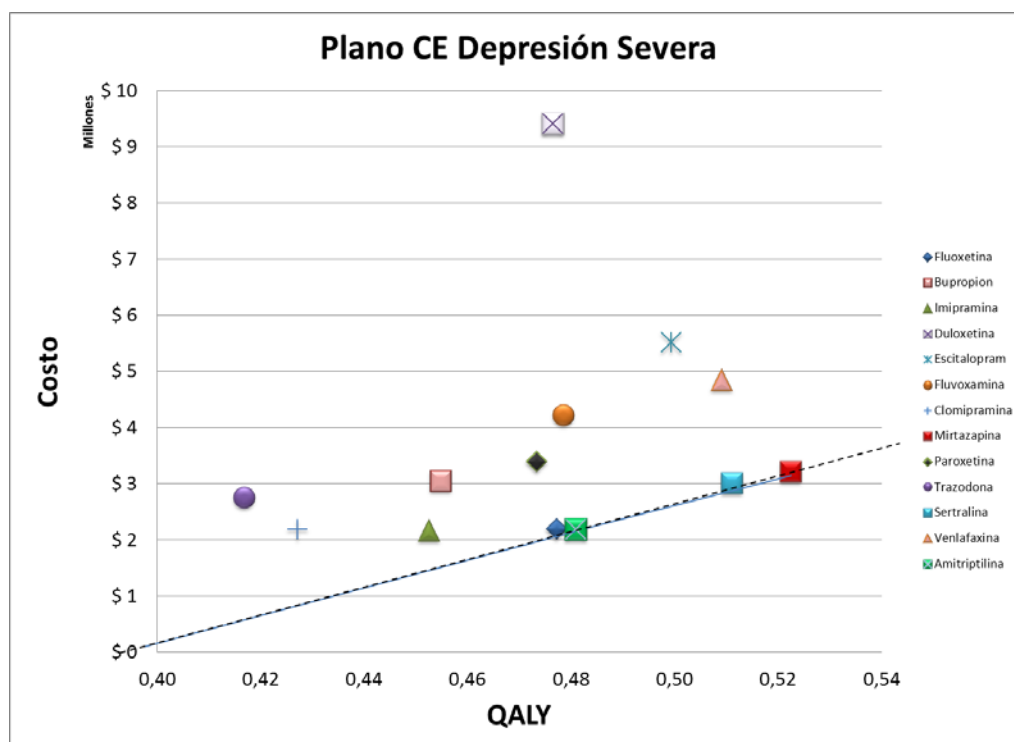
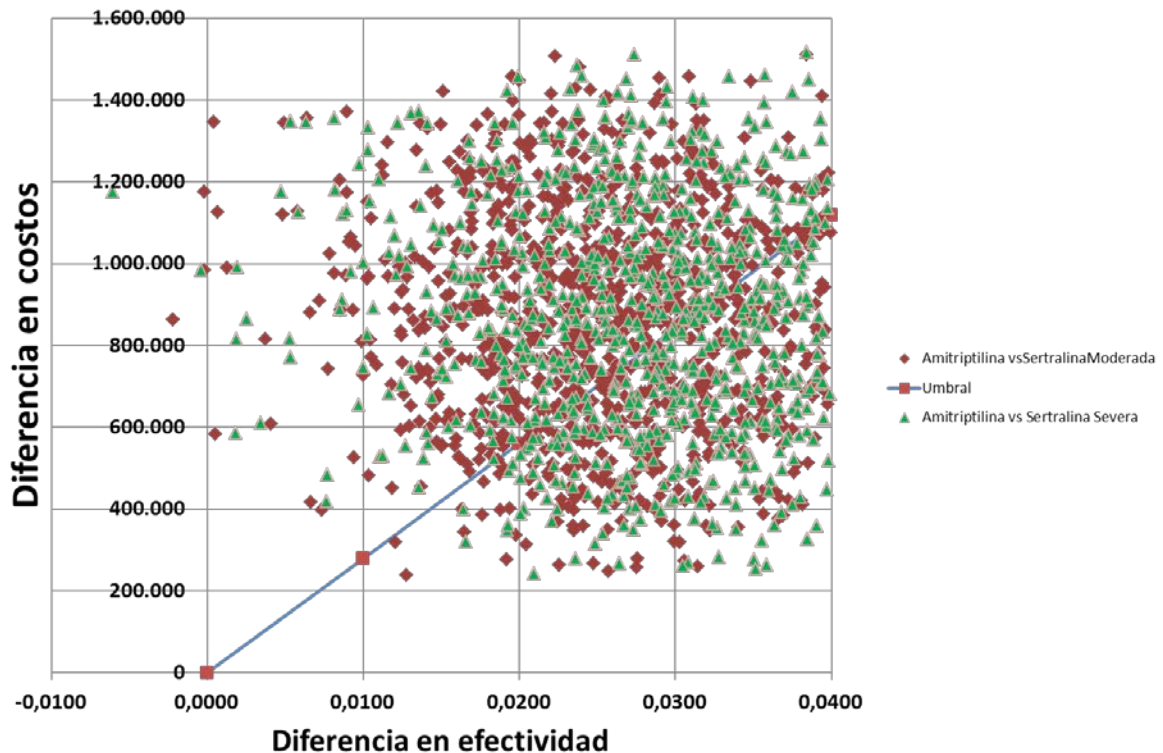


Tabla 24-EE. Razón de costo-efectividad incremental para las estrategias dominantes en el análisis de costo-efectividad con precios nuevos de medicamentos incluidos en el POS (Acuerdo 028 de 2011)

| Estrategias | Razón de C/E incremental | |
|--------------------------------|--------------------------|------------------|
| | Depresión moderada | Depresión severa |
| De amitriptilina a mirtazapina | 28.023.554/QALY | 24.573485/QALY |
| De amitriptilina a sertralina | 31.494.295/QALY | 27.349396/QALY |

Figura 9. Gráfico de dispersión para la probabilidad de costo-efectividad de la amitriptilina y la sertralina (nuevos precios de medicamentos incluidos en el POS).



2.6.6. Evaluación de tratamiento para el subgrupo de pacientes mayores de 45 años

Para el grupo de pacientes mayores de 45 años se realizó un análisis para evaluar el impacto en el costo de los exámenes diagnósticos requeridos previos al tratamiento de fase aguda. Se obtuvieron resultados finales muy similares para la decisión, aunque las relaciones de costo-efectividad fueron mayores al no variar la efectividad de los tratamientos, pero sí aumentar para todos los casos el costo

de manejo ambulatorio resultante. Estos análisis no se presentan en el documento, pero están a disponibilidad de los interesados.

2.6.7. Evaluación de tratamiento para el subgrupo de pacientes con contraindicación para el uso de antidepresivos tricíclicos

Para este análisis de subgrupo, el modelo compara los costos y desenlaces de los medicamentos sin incluir los ATC (amitriptilina, imipramina y clomipramina) y considera que el 100% de los pacientes requiere evaluación con electrocardiograma y pruebas de laboratorio previas al inicio del tratamiento, por tanto los costos de tratamiento no farmacológico en la fase aguda son mayores que el caso de referencia. El costo de tratamiento farmacológico incluye el ajuste de precios por inclusión al POS (Acuerdo 028 de 2011) de la sertralina, el cual se consideró es el escenario más real en la actualidad del país.

Las figuras 10 y 11, muestran el plano de costo-efectividad de las opciones de tratamiento de la depresión moderada y severa respectivamente, en pacientes con contraindicaciones para el uso de ATC. En ambos casos el tratamiento con fluoxetina es la opción más costo-efectiva, pero la ganancia en QALY es mayor con la sertralina y la mirtazapina a un incremento de precio. La tabla 25-EE presenta los valores de la razón costo-efectividad incremental de pasar del tratamiento con fluoxetina al tratamiento con sertralina y mirtazapina. Para ambos tipos de depresión, los valores del ICER para fluoxetina-mirtazapina y fluoxetina-sertralina son muy similares y están por debajo del umbral de disposición a pagar establecido previamente (36 millones -3 veces el BIP per cápita).

Para el tratamiento de la depresión moderada vemos que la mirtazapina y la sertralina son igualmente eficientes que el tratamiento con la fluoxetina, es decir que la relación beneficio obtenido por precio invertido con estos tres medicamentos es proporcionalmente similar. Mientras que para el tratamiento de la depresión severa en esta población, la sertralina y la mirtazapina son opciones más eficientes que la fluoxetina, ya que con ellas se obtiene mayor beneficio por peso invertido. Esto se hace evidente en la figura 11, al seguir la línea de frontera en la cual se observa cómo el eje descende (baja la pendiente de la línea de frontera) al llegar a la mirtazapina, después de pasar por la fluoxetina (opción de comparación en este caso).

Figura 10. Plano de costo-efectividad para el tratamiento de la depresión moderada en pacientes con contraindicación para recibir antidepresivos tricíclicos

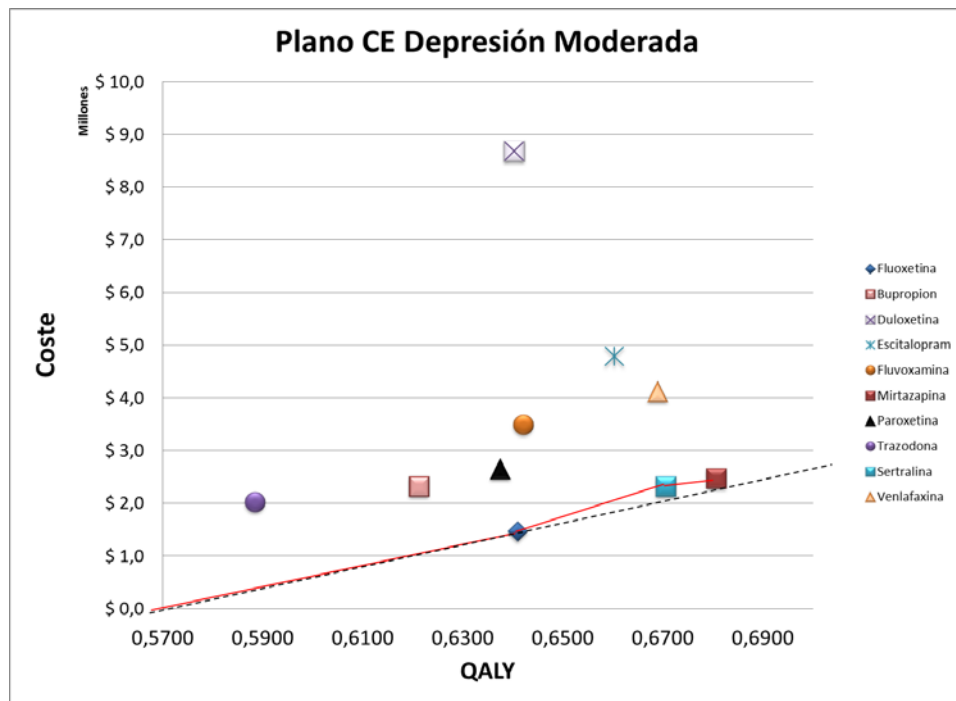


Figura 11. Plano de costo-efectividad para el tratamiento de la depresión severa en quienes hay contraindicación del uso de antidepresivos tricíclicos

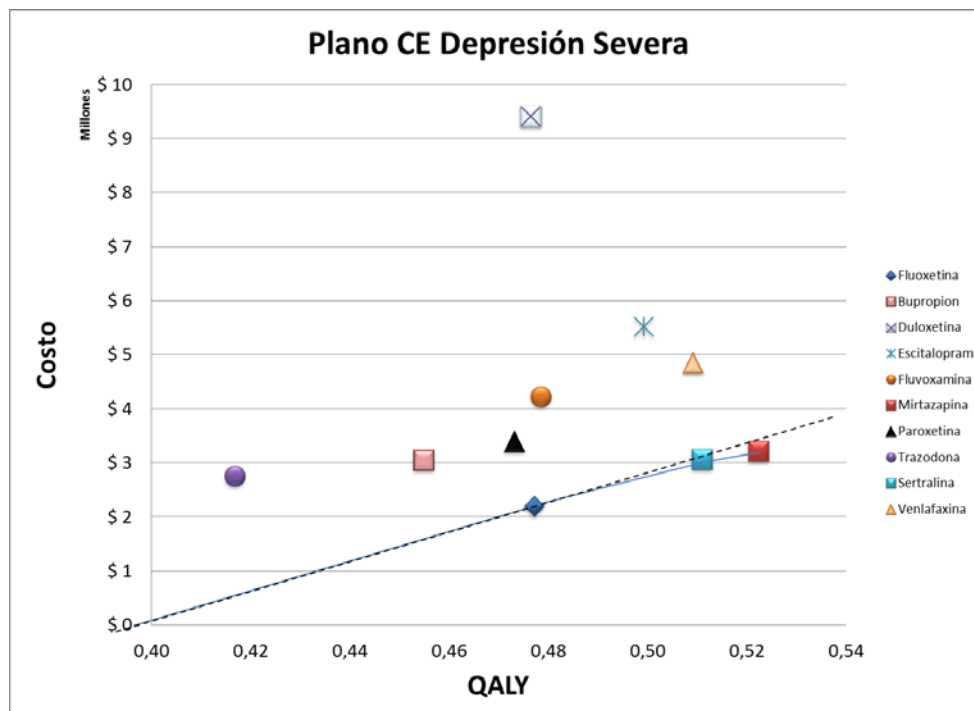


Tabla 25-EE. Razón de costo-efectividad incremental para las estrategias dominantes en el análisis de costo-efectividad relativa en pacientes con contraindicaciones para ATC

| Estrategias | Razón de C/E incremental | |
|-----------------------------|--------------------------|------------------|
| | Depresión moderada | Depresión severa |
| De fluoxetina a mirtazapina | 25.120.651/QALY | 22.201.939/QALY |
| De fluoxetina a sertralina | 28.717.852/QALY | 25.224.911/QALY |

2.7. Discusión

El presente análisis muestra la EE en salud aplicada al uso de los antidepresivos disponibles en Colombia para el tratamiento del episodio depresivo moderado o severo y su efecto en la remisión de signos y síntomas durante los primeros 15 meses de tratamiento.

Los resultados de este análisis para la población adulta mayor de 18 años, sin comorbilidades, sugieren que la amitriptilina y la fluoxetina son estrategias altamente costo efectivas en el tratamiento de primera línea de la depresión moderada a severa, en comparación con los demás medicamentos evaluados. La fluoxetina en todos los escenarios mostro estar dominada por la amitriptilina por una diferencia marginal en costos con igual ganancia en efectividad, por lo que podemos considerar estas dos opciones como equivalentes desde el punto de vista de costo-efectividad. El análisis también reveló que la mirtazapina es una opción eficiente (con un muy buen comportamiento desde el punto de vista económico) ya que mostró producir mayor beneficio por peso invertido al final del tratamiento en esta población. La amitriptilina es una alternativa de bajo costo y por años ha mostrado ser efectiva, sus principales problemas son el abandono por parte del paciente en la fases tempranas del tratamiento dados sus eventos adversos y la limitación de su uso en algunos subgrupos de la población por estar contraindicada en pacientes con hipertensión o enfermedad cardiovascular. Estudios económicos previos, que han comparado la mirtazapina, la fluoxetina y la amitriptilina, han llegado a conclusiones similares que las obtenidas en este análisis; Borghi *et al.* (42) realizaron una EE en el Reino Unido y reportaron que el uso continuo de mirtazapina por 6 meses aumenta la proporción de pacientes exitosamente tratados en 20% y 22% comparado con la amitriptilina y la fluoxetina respectivamente, con una diferencia aceptable en costos (27 Libras esterlinas de 2000), por lo que los autores concluyeron que la mirtazapina era una estrategia más costo-efectiva que la fluoxetina o la amitriptilina (43). Estos resultados como los obtenidos en el presente análisis deben ser utilizados correctamente en el momento de decidir el cuidado de los pacientes. Si bien la amitriptilina ha mostrado ser costo-efectiva en la población general, como se ha dicho, existen poblaciones donde usar este medicamento o

cualquier otro tricíclico puede resultar en riesgo no solo de abandono sino de eventos adversos graves para el paciente. Por otro lado la mirtazapina se ha asociado a un aumento importante del peso de los pacientes a mediano plazo, lo que la hace inapropiada para ser prescrita en pacientes con tendencia a al sobre peso o con obesidad por una parte y por otra es rechazada como opción de tratamiento por muchas mujeres debido a este efecto indeseable(16).

Es importante resaltar aquí que la sertralina se mostró en todos los análisis como la segunda opción mas efectiva (mayor QALY al final del tratamiento) sin embargo su precio en el mercado de 2010, al que fueron calculados los precios de todos los medicamentos en los análisis de referencia y de sensibilidad iniciales, es considerablemente mayor que el precio de la mirtazapina, lo que hizo que se viera dominada por la mirtazapina y aparentemente poco eficiente. Se espera que con su inclusión en el POS según el acuerdo 028 de diciembre de 2011 cambie su participación en el mercado y este aumente a expensas de medicamentos genéricos los cuales tienen un precio actual casi cuatro veces menor que el valor de la molécula original. Los análisis realizados con el fin de representar el escenario más cercano a la realidad del mercado colombiano en el 2012, consideraron una reducción en los precios por miligramo de la sertralina de 45% respecto a los incluidos en el caso de referencia. Estos análisis muestran que la sertralina llegara a ser una opción más eficiente en el tratamiento de la depresión moderada y severa que la amitriptilina al obtener mayor beneficio por peso invertido, con un ICER por debajo del umbral de disposición a pagar establecido como tolerable para Colombia.

Para el subgrupo de pacientes que tienen comorbilidades que contraindican el uso de los ATC, la fluoxetina mostró ser la opción más costo- efectiva, sin embargo la sertralina y la mirtazapina claramente la superan en eficiencia al obtener mayor beneficio por peso invertido, especialmente en el manejo de la depresión severa. Estudios previos que han evaluado comparativamente a los SIRS, han demostrado mayor efectividad asociada a sertralina en comparación con la fluoxetina(15,44). Una EE conducida en Francia (43) como parte de un ECA que compró la fluoxetina con la sertralina, mostró que tanto desde perspectiva social como la del pagador, el uso de la sertralina estuvo asociado a menor consumo de recursos que los pacientes tratados con fluoxetina y seguidos por 6 meses de tratamiento(43). Lo que apoya nuestros hallazgos de este el análisis para el tratamiento de este subgrupo de pacientes especialmente en depresión severa. El valor incremental por QALY ganado de pasar de fluoxetina a sertralina es, menor que dos veces el PIB per cápita para el país que se ha estimado en 28 millones de pesos.

Finalmente es importante resaltar que los resultados del análisis del caso de referencia fueron sensibles a los cambios en las tasa de abandono y de respuesta, lo que se exploró en un análisis de sensibilidad de dos vías, que permitió evaluar el peor escenario de desempeño de todos los

medicamentos comparados (mayor tasa de abandono y menor tasa de respuesta). Este análisis mostró que en los casos de peor respuesta y mayor tasa de abandono, la sertralina (al precio de comercialización de 2010) es la estrategia más eficiente por estar asociada a mayores QALY por peso invertido, mientras que la mirtazapina y la fluoxetina pasaron a ser estrategias dominadas por su caída importante en la efectividad (reducción de QALY en comparación con el análisis de referencia). Este hallazgo se obtiene como resultado de las bajas tasas de abandono asociadas a este medicamento que han sido encontradas en los ECAs que la han evaluado comparativamente con la fluoxetina, y su impacto será aún mayor si se da la reducción esperada en los precios de la sertralina como parte del fenómeno del mercado por su inclusión al POS. Lo que en general la convierte en una opción importante a considerar en el momento de la toma de decisiones sobre cada paciente particular.

En conclusión, la fluoxetina y la amitriptilina, son las opciones de tratamiento más costo-efectivas en el tratamiento de la depresión moderada y severa en la población adulta que no presenta ninguna comorbilidad que las contraindique. La mirtazapina es una opción más eficiente de acuerdo con los precios del mercado en 2010, sin embargo, cuando se pone en consideración las altas tasas de abandono de la mirtazapina y la amitriptilina se pueden obtener mayores beneficios con la sertralina, especialmente en depresión severa. Si, como es lo más probable, con la inclusión al POS se reducen los precios del mercado de la sertralina en un 45% o más, ésta pasará a ser la segunda opción más eficiente de todos los medicamentos evaluados (después de la mirtazapina), por obtener mayores beneficios por precio invertido en los casos de depresión moderada y severa de la población adulta con y sin contraindicaciones para el uso de ATC.

2.8. Limitaciones del análisis

Como se ha mostrado anteriormente, los resultados del análisis en los diferentes escenarios son consistentes lo que muestra robustez en los resultados, sin embargo es preciso identificar las limitaciones que tiene este análisis; primero, el análisis considera la perspectiva del tercer pagador, de manera que se consideraron costos directos para el sistema de salud únicamente, sin tomar en cuenta los costos en que incurre el paciente (por ej. costos de transporte, medicamentos que no estén incluidos en el POS); costos directos del empleador (por ej. Pérdida de la productividad laboral) y los costos sociales de la depresión. Tercero, el análisis de costo-utilidad se basa en las utilidades tomadas de la literatura, que han sido levantadas en otros países con características culturales y de servicios muy diferentes a las colombianas, dado que para Colombia esta información no existe y para su estimación se requiere de estudios bien conducidos en una muestra importante de pacientes. En la medida que los colombianos asignen un valor diferente a los estados de salud que hacen parte del modelo, con relación al asignado por la población de donde se tomaron los datos utilizados en el presente análisis, los resultados del estudio podría estar sesgado de manera no previsible. Sin embargo, las utilidades usadas

en el cálculo de los QALY de este análisis se basan en estudios bien conducidos en el Reino Unido donde como es ampliamente conocido, se han hecho los estudios de medición de preferencias mas válidos entre los evaluados para este análisis. Otra limitación es que el análisis económico no tuvo en cuenta la posibilidad de cambiar a segunda línea de tratamiento antidepresivos para los pacientes que han mostrado no respuesta o recaída, ni se consideraron aumentos requeridos de dosis por no respuesta inicial al tratamiento, lo que podría ser diferencial entre los tratamientos, sin embargo esta información no se encuentra reportada por los estudios de efectividad evaluados en las RSLs de Ciprianni *et al.* (13-15) ni en otras revisadas para tal fin.

2.9. Implicaciones para la investigación

Para realizar estudios económicos cuyos resultados puedan considerarse más precisos, es necesario contar con mayor información sobre el consumo de recursos asociado a cada medicamento en los eventos de recaída y no respuesta al tratamiento. Sería igualmente deseable tener estudios de investigación local que hayan evaluado la efectividad de las intervenciones para grupos específicos de la población y tener sobre estos un recuento del consumo de recursos. Por último, para éste y otros análisis económicos en el país, se necesita contar con datos sobre las preferencias de la población colombiana para cada uno de los posibles diferentes estados de salud asociados no sólo a la depresión sino a otras enfermedades altamente prevalentes en Colombiana, con el fin de tener una mayor confianza en la interpretación de los resultados de los análisis de costo utilidad y que estos puedan ser usados en la trazabilidad de las decisiones de políticas públicas.

Capítulo 3. Evaluación económica sobre la tamización de la depresión en la población adulta (>18 años) en el cuidado primario

3.1. Pregunta

Este análisis económico responde a la pregunta: *¿Cuál es la razón costo-efectividad incremental de realizar tamización en atención primaria para la detección temprana de la depresión (episodio depresivo) en la población mayor de 18 años, en comparación con la práctica convencional actual de detección de casos de depresión, en términos de mejorar la calidad de vida?*

El grupo de EE definió los aspectos principales que componen esta pregunta siguiendo el formato PECOT-R (Pacientes, exposición, comparador, desenlaces, tiempo y recursos) sugerido en la *Guía Metodológica*, que se presenta en la tabla 26-EE.

Tabla 26-EE. Componentes de la pregunta económica (PECOT-R)

| Componente | Descripción |
|--------------------|--|
| Pacientes | Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que asisten a consulta de cuidado primario por cualquier causa. |
| Exposición | Tamización por personal de salud a través de preguntas de alta sensibilidad (preguntas Woodley) |
| Comparación | Práctica convencional actual de detección de casos de depresión (No tamización) |
| Desenlaces | Detección temprana de caso de depresión Años de vida ajustados por calidad. |
| Tiempo | 1 año |
| Recursos | Costo de tamización incluido en el costo de la consulta. Costos de tratamiento del caso identificado |

3.2. Objetivos

3.2.1. General

Evaluar, con la perspectiva del sistema de salud colombiano, la relación de costo-efectividad de la tamización o cribado de la depresión como práctica de rutina en el cuidado primario de atención, respecto a la práctica convencional actual en el SGSSS, en la que no se realiza tamización de rutina para la depresión, en la población adulta mayor de 18 años de edad en Colombia.

3.2.2. Específicos

- Identificar el consumo de recursos de cada una de las alternativas de tamización vs no tamización.
- Medir y valorar los recursos consumidos por cada una de las estrategias.
- Sintetizar la evidencia clínica de efectividad, sensibilidad y especificidad de las pruebas de tamización y la evidencia económica.
- Determinar cuál y en qué escenarios una estrategia de tamización de la depresión puede resultar costo-efectiva para el país.
- Estimar el impacto de la incertidumbre y variabilidad en la información tanto de costos, como de efectividad de las alternativas de tamización sobre los resultados del modelo.

3.3. Metodología del estudio económico

3.3.1. Tipo de EE

Se realizó un análisis de costo-efectividad basado en un árbol de decisiones que relaciona costos de la tamización habitual en el cuidado primario, y los principales desenlaces en salud, asumiendo que la población estará expuesta a la tamización una vez al año.

3.3.2. Población objeto de estudio

Se consideró como población a riesgo de presentar depresión, la población adulta mayor de 18 años en Colombia, que asiste a cualquiera de los servicios de cuidado primario de atención en salud del país o recibe visitas domiciliarias de promoción y prevención de la salud por parte promotores de salud. En la cual el riesgo basal de depresión se definió de acuerdo con los estudios más relevantes sobre prevalencia de la depresión, adelantados en el país.

3.3.3. Alternativas comparadas

El modelo económico compara dos estrategias de identificación temprana de la depresión:

- Tamización o cribado regular en los servicios de atención (cuidado) primaria
- Cuidado usual (no tamización)

Tamización regular en cuidado primario

Esta alternativa consiste en realizar dos preguntas que en adelante llamaremos “preguntas Woodley” por el autor que las propuso y que han sido catalogadas como altamente sensibles para la detección temprana de la depresión (45,45,46) a todos los sujetos mayores de 18 años que atienden cualquier servicio de atención primaria en salud (i.e. consulta externa, terapias físicas de rehabilitación o terapias respiratorias, consulta de nutrición y controles de adulto sano, entre otros o recibe visita domiciliaria por parte de las promotoras de salud), seguida de una consulta de verificación por el médico general.

El profesional de salud que atiende al sujeto como parte de la prestación de los servicios de salud por cualquier causa, le realizará las siguientes preguntas de forma consecutiva:

- ¿Durante los últimos 30 días se ha sentido frecuentemente desanimado, deprimido o con pocas esperanzas?
- ¿Durante los últimos 30 días se ha sentido a menudo con poco interés o placer al hacer cosas que habitualmente disfrutaba?

Si el paciente responde afirmativamente a estas preguntas pasará inmediatamente a evaluación por el médico general quien confirmará o descartará el diagnóstico de depresión (consulta médica de verificación). Los pacientes que, después de esta consulta, resulten con diagnóstico de depresión serán tratados de acuerdo con las recomendaciones de la GAI para este caso.

Práctica convencional actual de detección de casos de depresión: No tamización

Esta alternativa de comparación corresponde a la identificación de casos de episodio depresivo siguiendo la práctica usual actual en Colombia, en la cual los sujetos que tienen depresión son detectados en forma oportunista dentro de las actividades de cuidado primario pero no como parte de un programa formal de tamización colectiva.

3.3.4. Desenlaces

El desenlace clínico analizado fue “caso de depresión” identificado y el impacto en salud se expresó en “años de vida ajustados por calidad” (QALY, por sus siglas en inglés) ya que se espera que ante la identificación temprana de un caso este sea tratado de manera idónea y por tanto mejorar su calidad de vida. Los otros desenlaces considerados en el modelo incluyen los relacionados con la efectividad del tratamiento (remisión, recaída, fracaso o no remisión de síntomas) una vez identificada la presencia de depresión y los relacionados con no recibir tratamiento, como resultado falso negativo de la estrategia

de tamización ó por falla en la detección de casos en el cuidado habitual, que incluyen básicamente reducción en los años de vida ajustados por calidad si se permanece depresivo.

El desenlace económico es el “costo incremental por QALY”, comparado con la opción de menor costo, que se presenta como razón de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés).

3.3.5. Perspectiva

Se adoptó la perspectiva del SGSSS restringida, es decir, sin discriminar las responsabilidades de los pagadores involucrados.

3.3.6. Horizonte de tiempo

Teniendo en consideración que los adultos deben realizar al menos una consulta médica de control por año, y por tanto, estarán expuestos a ser tamizados una vez al año, se estableció como horizonte de tiempo un año. En este tiempo se supuso que si al paciente se le diagnostica depresión, completará la mayor parte del tratamiento (12 meses de tratamiento farmacológico) y estará recibiendo en atención médica de mantenimiento.

3.3.7. Tasa de descuento

No se aplicaron descuentos dado que el horizonte de tiempo considerado es de un año.

3.3.8. Información sobre efectividad

La información sobre los riesgos basales de depresión en hombres y mujeres se obtuvo a partir de la revisión de los registros del Ministerio de la Protección Social y de los estudios adelantados en Colombia sobre prevalencia de la depresión. La información sobre efectividad se obtuvo de los estudios de pruebas diagnósticas que han evaluado la eficiencia de las preguntas Woodley como herramienta de tamización de la depresión, así como de estudios que han evaluado el desempeño del médico general en la detección y clasificación de la depresión en ciudad primario. Para la identificación de los estudios relevantes se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, cuya estrategia de búsqueda, criterios de selección y la apreciación crítica de la calidad de los estudios se presentan en el análisis de la evidencia que apoya la recomendación clínica (ver capítulo ¿? -Sección 1). La información detallada de los estudios identificados como válidos y relevantes está disponible para revisión de los interesados. Dos epidemiólogos clínicos expertos (uno de ellos psiquiatra) realizaron la extracción de datos que fue posteriormente validada ante el GDG. La información utilizada finalmente en el modelo así como las referencias de donde proviene, se presenta más adelante.

Como ya se dijo, las probabilidades de respuesta, remisión y recaída durante las diferentes fases del tratamiento, fueron las mismas obtenidas para modelo de intervención farmacológica generado como parte de esta misma guía, y descrito en el numeral 3.

3.3.9. Estimación de utilidades y construcción de QALY

En consonancia con lo descrito anteriormente para el modelo de tratamiento farmacológico de la depresión, las utilidades asignadas a los diferentes estados de salud que hacen parte del modelo de tamización, se tomaron del estudio publicado por Sapin *et al.* en 2004 (20), y la construcción de QALY siguió el mismo proceso presentado para el modelo de tratamiento farmacológico de la depresión (ver numeral 3.3.9).

3.3.10. Información sobre consumo de recursos y costos

Para la estimar y valorar los recursos, se recurrió a revisiones de la literatura (especialmente guías de práctica clínica o protocolos de atención), consenso de expertos (grupos clínicos y asesores temáticos de la guía), y a la consulta de registros de facturas cobradas en la atención primaria de pacientes que consultan a dos instituciones de salud por estados depresivos.

Siguiendo la perspectiva del SGSSS, se incluyeron los costos directos del tratamiento. La unidad de medida corresponde a pesos colombianos de 2010.

3.3.11. Estimación del consumo de recursos

Se siguió la estrategia sugerida por Drummond *et al.*(21) descrita ya anteriormente (ver numeral 3.3.11). De acuerdo con la descripción de las estrategias de detección temprana de los casos de depresión que se evalúan en el modelo, es claro identificar que en la estrategia de tamización la aplicación de las preguntas Woodley no tendrá ningún consumo de recurso adicional, mientras que si puede aumentar la consulta por médico general una vez el paciente sea identificado como potencialmente deprimido.

Los recursos a costear en el caso de la atención ambulatoria de los pacientes con depresión leve, moderada y severa fueron los mismos presentados para el modelo de tratamiento (numeral 3 de esta sección) tablas 11-EE y 12-EE.

3.3.12. Valoración de los recursos

Para la valoración de los recursos identificados se siguieron las mismas aproximaciones y fundamentos teóricos expuestos para el modelo de tratamiento farmacológico de la depresión, en el numeral 3.3.12.

3.3.13. Estimación del costo de medicamentos para tratamiento

Para la estimación de costos de los medicamentos incluidos en el modelo, se siguió la metodología de costeo descrita en el numeral 3.3.13 de este documento (análisis de tratamiento farmacológico).

3.3.14. Medición de la relación entre costos y efectos de salud

La medición de la relación entre costos y efectos de salud se realizó siguiendo las recomendaciones del paso 24 de la *Guía Metodológica*. Al comparar los costos y resultados de las dos estrategias se tuvieron en cuenta los cuatro escenarios descritos previamente para identificar las estrategias dominantes, y dominadas. Se calculó la relación incremental de costo-efectividad para la comparación entre las dos estrategias. Se tomó igualmente el valor de 3 veces el PIB per cápita, como umbral de costo-efectividad para evaluar estas comparaciones, sugerido por la OMS cuando no se cuenta en el país de evaluación con una política definida al respecto.

3.3.15. Incertidumbre y análisis de sensibilidad

Los parámetros incluidos en el modelo como el costo del tratamiento ambulatorio, el costo del tratamiento farmacológico, el efecto de tamizar y el efecto del tratamiento, están sujetos a incertidumbre, la cual debe tenerse en cuenta para determinar qué tanta confianza se puede tener en las conclusiones del análisis. Como lo describe el paso 25 de la *Guía Metodológica*, esta incertidumbre se analizó mediante diferentes análisis de sensibilidad.

En primer lugar, se realizó un análisis de sensibilidad de una vía, en el cual se modificaron todas las variables de manera separada, cuyos resultados se presentan mediante un diagrama de tornado. Posteriormente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, el cual permite evaluar toda la incertidumbre de manera simultánea. Para las probabilidades de transición se empleó la distribución Beta, cuyo rango es $[0, 1]$ y por lo tanto es adecuada para representar las probabilidades de transición. Para los costos asociados a las estrategias de tamización se asumió una distribución uniforme, dado que no se disponía de información completa respecto a la distribución de todas las posibles las tarifas usadas en instituciones prestadoras de servicios de salud. Esta es la distribución de una variable aleatoria que sólo puede tomar valores comprendidos entre dos extremos a y b , de manera que todos los intervalos de una misma longitud (dentro de (a, b)) tienen la misma probabilidad. También puede

expresarse como el modelo probabilístico correspondiente a tomar un número al azar dentro de un intervalo (a, b), lo que permite para este caso particular que todos los posibles valores de costos posibles (según tarifas ISS+25%; ISS+30% e ISS+48%) tengan la misma probabilidad de ocurrencia. Para el análisis probabilístico se realizaron 1.000 simulaciones y los resultados se presentan mediante curvas de aceptabilidad.

3.4. Estructura y consideraciones del modelo

El planteamiento del modelo siguió las recomendaciones del paso 22 de la *Guía Metodológica*. Existían varias opciones válidas para aproximarse al objetivo de este análisis. Inicialmente se planteó un árbol de decisiones con el fin de sintetizar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de las dos estrategias de detección temprana de la depresión y los costos de cada una de estas en la detección de un caso nuevo (no diagnosticado) de depresión. Posteriormente, siguiendo la asesoría de los expertos de NICE y la recomendación del interventor del proyecto por parte del Ministerio de la protección social, se decidió ampliar el alcance del modelo e incluir en él los efectos del tratamiento de los casos y no casos identificados durante la tamización. El árbol de decisión realizado considera entonces el curso completo de tratamiento desde la posible aparición de la depresión pasando por su identificación, tratamiento y posible remisión. En el árbol (ver Figura 12), el cuadrado representa el nodo de decisión inicial, a su derecha se encuentran las alternativas que se comparan. Los círculos representan situaciones en las que pueden ocurrir diferentes eventos (desenlaces clínicos relevantes) de manera probabilística de acuerdo con las características operativas (sensibilidad y especificidad) reportadas por las pruebas diagnósticas involucradas: Por un lado las características operativas de las preguntas Woodley como prueba de detección temprana de la depresión, y por otro la eficiencia del médico general en diagnosticar la depresión. Por último, los triángulos indican el final de los eventos, que tienen asociados unos costos y desenlaces específicos.

El modelo simula el comportamiento de una cohorte de adultos, hombres y mujeres mayores de 18 años con idéntico riesgo basal entre los sexos, que asisten a los servicios de salud de cuidado primario de atención por cualquier causa diferente a la depresión. Los adultos pueden tener o no depresión y por tanto una vez tamizados o atendidos en el cuidado usual, de acuerdo con las características operativas propias de estas formas de diagnóstico, pueden ser identificados como pacientes con episodio depresivo si lo tienen (verdadero positivo) así como si no lo tienen (falso positivo). Otros serán definidos como pacientes sanos, si realmente no tienen un episodio depresivo (verdadero negativo) o así lo tengan (falso negativo). En el caso de ser identificado como paciente con depresión (verdaderos positivos y falsos positivos), recibirán el tratamiento más apropiado a su condición. Si el médico general identifica que la depresión es moderada, el paciente será tratado en el nivel de atención primario, mientras que si identifica una depresión severa el paciente será referido a un médico

especializado en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos mentales (psiquiatra). El esquema de tratamiento incluido en el modelo se basa de la recomendación de tratamiento propuesta por el grupo desarrollador para seguimiento de pacientes con depresión moderada y severa, la cual incluye el inicio del tratamiento farmacológico con antidepresivos de primera línea. De acuerdo con los resultados de costo-efectividad obtenidos en el modelo de tratamiento farmacológico de la depresión, los costos del tratamiento se basaron en el tratamiento de primera línea con amitriptilina

Los pacientes que en la tamización sean identificados como sanos (sin episodio depresivo), tanto falsos negativos como verdaderos negativos, no recibirán tratamiento en todo el año.

Se espera que las estrategias de identificación temprana de la depresión difieran en la probabilidad de ocurrencia de los eventos, lo cual se traduciría en diferencias en el consumo de recursos, en los costos y en la efectividad esperada de cada una de ellas. Si bien las alternativas se plantean para la identificación de casos de depresión, el desenlace evaluado es “años de vida ajustados por calidad”, pues se considera uno de los desenlaces más relevantes para la toma de decisiones desde el punto de vista del sistema de seguridad social, dada la incapacidad y alteración de la calidad de vida que puede presentar el individuo que padece depresión.

La estructura conceptual del modelo fue validada con los expertos clínicos del GDG y por los expertos internacionales en EE del NICE International, así como con los expertos locales miembros del Grupo EE de la Alianza CINETS. Una vez definido el modelo fue presentado al representante del Ministerio de la Protección Social que ejerció la interventoría de esta parte de la guía, quien lo evaluó y validó para su desarrollo final como parte de la guía.

El modelo incorpora datos específicos para Colombia sobre las probabilidades y los costos asociados con los servicios de salud, precio de los medicamentos, y consumo de recursos asociados a cada alternativa de detección de casos de depresión.

Se realizó un análisis de caso base, un análisis de sensibilidad determinístico univariado, y un análisis de sensibilidad probabilístico, tendientes a evaluar el impacto de la incertidumbre de la información en los resultados finales del análisis.

3.4.1. Supuestos del modelo

Para facilidad del modelamiento se asumió que:

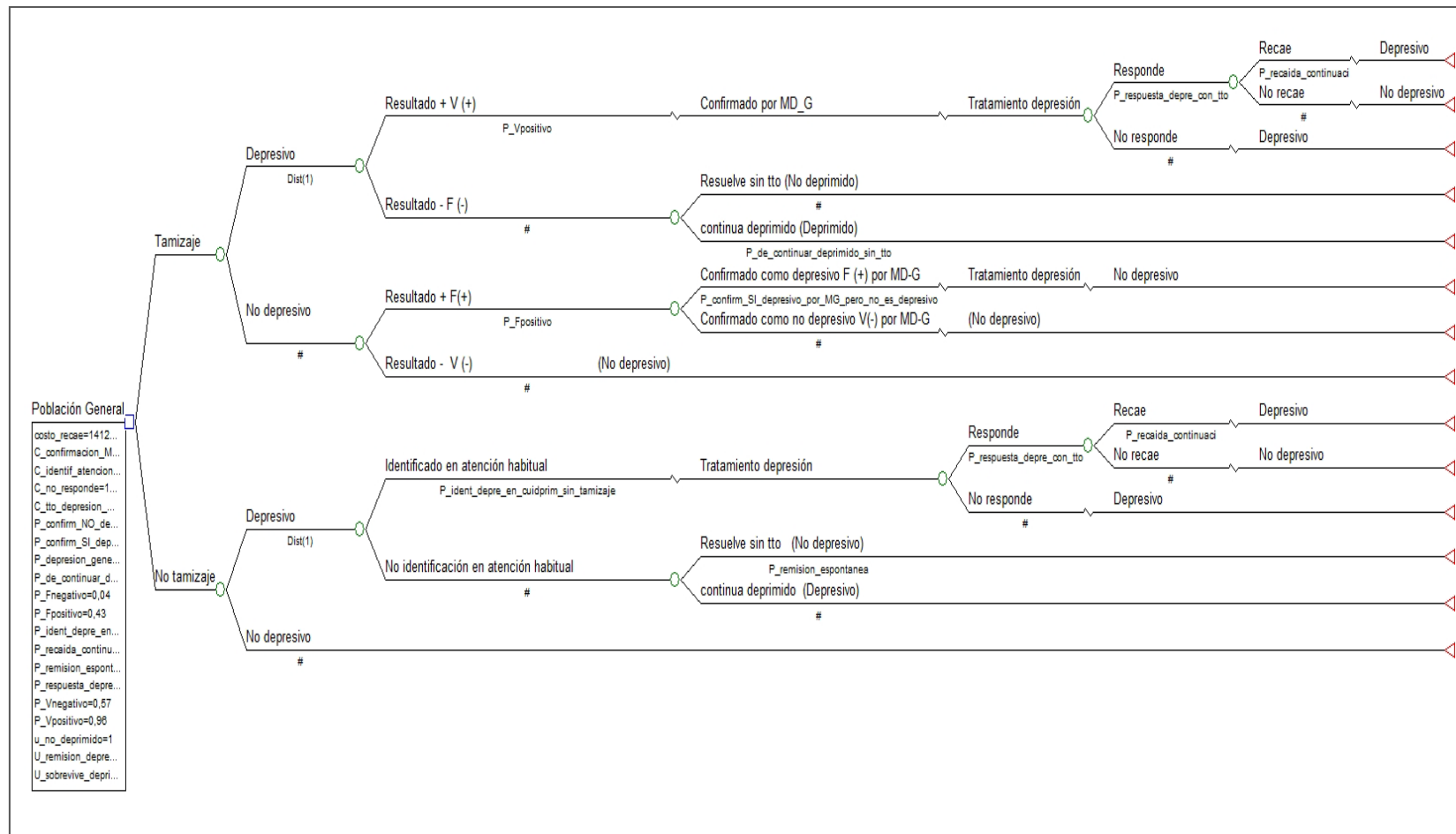
- El adulto visita una vez al año al médico general o recibe atención ambulatoria por cualquier causa al menos una vez en el año, por tanto, toda la población que cuenta con plan obligatorio de salud (contributivo o subsidiado) será tamizada al menos una vez al año.
- El médico general que realiza la consulta de verificación, ha sido entrenado en el diagnóstico de depresión y en la clasificación de la depresión entre moderada y grave.
- El sujeto que no tiene depresión y no es declarado como “depresivo” en la tamización, continúa sin depresión por el resto del año.
- El sujeto que tiene depresión e inicia tratamiento seguirá el curso de tratamiento descrito para fase aguda, fase de continuación y fase de mantenimiento hasta completar el tratamiento.
- El sujeto que no tiene depresión y sí es declarado como “depresivo” después de la tamización y la consulta médica de verificación, recibirá el tratamiento completo con las mismas probabilidades de abandono, y con una probabilidad de remisión total de síntomas al final de tratamiento de 100%.
- Una proporción de los sujetos con depresión, que no son detectados como depresivos en la tamización o en el cuidado de rutina actual, tendrán remisión de síntomas aún sin tratamiento (remisión espontánea).
- Una proporción de los sujetos con depresión, que no son detectados como depresivos en la tamización o en el cuidado de rutina actual, continuarán todo el año deprimidos sin tratamiento y se asume que volverán a estar expuestos a la tamización en la siguiente vista médica o de atención ambulatoria a la que asistan.

3.4.2. Definición del caso de referencia (caso base)

Para el análisis de referencia o caso base, se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años con probabilidad basal de tener depresión sin tratamiento de 10% igual para ambos sexos. En el modelo, se asume que ante el diagnóstico de depresión confirmada por el médico general en el cuidado primario, los pacientes recibirán el tratamiento más apropiado a su condición, el consumo de recursos de este tratamiento se estimó a partir de la recomendación de tratamiento que idealmente debe seguir un paciente con depresión moderada y severa, en un año de seguimiento si no hay depresión refractaria. Al final del año la mayoría de pacientes de la cohorte habrán remitido los síntomas de la depresión ya sea por completar tratamiento o por remisión espontánea y estarán expuestos de nuevo a la tamización. La figura 12. Muestra el modelo descrito.

Figura 12. Estructura del modelo de árbol de decisiones para evaluar la tamización de la depresión en la población

adulto >18 años en Colombia



Fuente. Grupo EE, desarrollador del modelo en la PUJ.

3.5. Información en el modelo

3.5.1. Información sobre probabilidades (basales y de transición)

Para el modelo se incluyeron las variables clínicas relacionadas con la depresión y el tratamiento (riesgo basal de depresión, riesgo respuesta, remisión de síntomas, recaída y abandono); las variables relacionadas con la eficiencia diagnóstica de las estrategias de detección de la depresión (sensibilidad y especificidad de las preguntas Woodley; sensibilidad y especificidad de la valoración por médico general); las variables de los costos (costos del manejo ambulatorio del paciente depresivo con depresión moderada y severa, costos del tratamiento ambulatorio no farmacológico), y las variables de la utilidad asociada a cada estado de salud en el modelo.

A continuación se presentan la información detallada sobre la información obtenida para cada una de estas variables y la fuente (referencia) de la que provienen.

En las tablas 27-EE a 29-EE se presenta la información obtenida sobre la prevalencia de la depresión en la población colombiana por edad, su distribución en mujeres y hombres mayores de 18 años. De acuerdo con esta información, el GDG decidió realizar el análisis del caso base sobre una prevalencia global de depresión del 10% y dejar para los análisis de sensibilidad la prevalencia los valores mínimos y máximos reportados en la literatura.

Tabla 27-EE. Prevalencia de depresión en la población general por edad

| Edad | Prevalencia | Fuente |
|------------|-------------|-------------------------|
| 9-19 años | 24.2% | Gómez-Restrepo 2004(47) |
| 18 -53años | 6.5% | |
| 54 años | 1.1% | |

Tabla 28-EE. Prevalencia de depresión en la población general por sexo

| Mujeres | Hombres | Fuente |
|-----------|----------|---|
| 14.9% | 8.6% | ENSM (48) |
| 10% a 25% | 5% a 12% | American Psychiatric Association, 2002 (47,49)} |
| 12% | 6,2% | Gómez -Restrepo 2004(47) |

Tabla 29-EE. Depresión y episodios de depresión breve, según el sexo.

Colombia, 2000–2001

| Sexo | Nº | 12 meses previos | % | IC 95% | Mes previo | % | IC 95% |
|---------|------|------------------|------|----------|------------|------|----------|
| Mujeres | 4007 | 481 | 12,0 | 11-13 | 408 | 10,2 | 9,2-11,1 |
| Hombres | 2108 | 131 | 6,2 | 5,1-7,2 | 112 | 5,3 | 4,4-6,3 |
| Total | 6115 | 612 | 10,2 | 9,2-10,7 | 520 | 8,5 | 7,8-9,2 |

Fuente. Gómez-Restrepo et al.(6)

La tabla 30-EE presenta los valores de sensibilidad y especificidad de las preguntas Woodley, obtenidos de los estudios que las han aplicado en la detección de la depresión en cuidado primario.

Tabla 30-EE Características operativas de las preguntas Woodley

| Prueba | Estimación Puntual | | IC 95% | |
|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|
| | Sensibilidad | Especificidad | Sensibilidad | Especificidad |
| Woodley 1997 | 0,96 | 0,57 | (0,90-0,99) | (0,52-0,62) |
| Robinson 2001 | 0,91 | 0,44 | (0,82-0,97) | (0,38 -0,61) |
| Arroll 2003 | 0,97 | 0,67 | (0,82-1,00) | (0,62 - 0,72) |
| Haughey 2005 | 0,97 | 0,52 | (0,83-1,00) | (0,45-0,59) |
| Arroll 2005 | 0,97 | 0,78 | (0,82-1,00) | (0,75-0,81) |

La tabla 31-EE presenta los datos sobre desempeño del médico general en identificar la depresión en cuidado primario fueron tomados de dos estudios que lo evaluaron una vez el médico había recibido entrenamiento en la detección y clasificación de la depresión sin ayuda de otras herramientas diagnósticas (50). Adicionalmente se identificó un estudio adelantado en Colombia por Gómez *et al.* en 2007 en médicos generales a los cuales se les realizó mediciones antes y después del entrenamiento en la detección de la depresión.

Tabla 31-EE. Características operativas de la valoración por médico general entrenado para el diagnóstico de la depresión en cuidado primario

| Prueba | Estimación Puntual | | IC 95% | |
|---------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|
| | Sensibilidad | Especificidad | Sensibilidad | Especificidad |
| Gómez 2007 | 0,48 | 0,64 | (0,35-0,61) | (0,55-0,72) |
| Mitchell 2009 | 0,51 | 0,81 | (0,41-0,59) | (0,75 -0,87) |
| Mitchell 2010 | 0,72 | 0,71 | (0,57-0,84) | (0,57 - 0,84) |

Para definir la probabilidad de detectar un caso en cuidado primario sin tamización, se seleccionaron los estudios que evaluaron la precisión del diagnóstico médico de la depresión realizado por médicos generales que no habían recibido tratamiento previo para el diagnóstico de depresión, ni usaban escalas como herramientas de apoyo. Se identificó una revisión sistemática de la literatura conducida por Cepoiu en 2007(51), que incluyó 36 estudios realizados en adultos mayores de 18 años, en atención primaria, tienen un pobre desempeño durante evaluación sin instrumento estandarizado o entrenamiento). La tabla 32-EE presenta los datos reportados en esta RSL.

Tabla 32-EE. Características operativas de la valoración por médico general no entrenado para el diagnóstico de la depresión en cuidado primario

| Prueba | Estimación Puntual | | IC 95% | |
|-------------|--------------------|---------------|--------------|---------------|
| | Sensibilidad | Especificidad | Sensibilidad | Especificidad |
| Cepoiu 2007 | 0,36 | 0,84 | 0,28-0,45 | 0,78- 0,90 |

Las tablas siguientes muestran las probabilidades de transición que fueron derivadas de esta información obtenida en los diferentes estudios e incluidas en el modelo.

Tabla 33-EE. Probabilidad de basal de depresión en hombres y mujeres

| | Caso de referencia | Análisis de sensibilidad | |
|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------|
| | P | Mínimo | Máximo |
| Probabilidad de tener depresión | 0,10 | 0,065 | 0,25 |
| Probabilidad de No tener depresión | 0,90 | 0,75 | 0,94 |

Tabla 34-EE. Probabilidades de transición en el proceso de detección temprana de la depresión (1)

| Tamización con preguntas Woodley | Caso de referencia | Análisis de sensibilidad | |
|---|--------------------|--------------------------|--------|
| | P | Mínimo | Máximo |
| Resultado positivo entre los que tienen depresión (verdadero positivo) | 0,96 | 0,91 | 0,97 |
| Resultado negativo entre quienes tienen depresión (falso negativo) | 0,04 | 0,03 | 0,09 |
| Resultado positivo entre quienes no tienen depresión (falso positivo) | 0,43 | 0,22 | 0,56 |
| Resultado negativo entre quienes no tienen depresión (verdadero negativo) | 0,57 | 0,44 | 0,78 |

Tabla 35-EE. Probabilidades de transición en el proceso de detección temprana de la depresión

| Confirmación Diagnóstica por Médico General | Caso de referencia | Análisis de sensibilidad | |
|---|--------------------|--------------------------|--------|
| | P | Mínimo | Máximo |
| Resultado negativo entre quienes tuvieron un resultado positivo en la tamización y no tienen depresión (especificidad del Dx médico) | 0,72 | 0,55 | 0,84 |
| Resultado positivo entre quienes tuvieron un resultado positivo en la tamización y no tienen depresión (falso positivo Dx médico) | 0,28 | 0,16 | 0,45 |
| Resultado positivo entre quienes tuvieron un resultado positivo en la tamización y no tienen depresión (verdadero positivo Dx médico) | 100 | 100 | 100 |

Las probabilidades de transición para los diferentes estados asociados a la depresión en tratamiento fueron los mismos obtenidos de la literatura para el modelo de tratamiento farmacológico y se presentan en la tabla 36-EE.

Tabla 36-EE. Probabilidad de transición de los eventos en los pacientes durante el tratamiento

| Transición | Caso de referencia | Análisis de sensibilidad | |
|---|--------------------|--------------------------|--------|
| | P | Mínimo | Máximo |
| De tratamiento a abandono | 0,28 | 0,13 | 0,45 |
| De tratamiento a respuesta | 0,57 | 0,42 | 0,65 |
| De tratamiento a respuesta | 0,57 | 0,42 | 0,65 |
| De tratamiento a recaída | 0,28 | 0,13 | 0,37 |
| De respuesta a remisión completa | 0,72 | 0,63 | 0,87 |
| De no tratamiento a remisión (espontanea) | 0,18 | 0,18 | 0,20 |

3.5.2. Información de costos

Siguiendo la metodología descrita para la estimación de costos, se generaron los costos para la consulta de verificación por el médico general al aplicar la estrategia de tamización. El costo del tratamiento que se deriva de la identificación de un caso de depresión, fue tomado del modelo de tratamiento presentado en el numeral 3 de esta sección, al igual que el costo asociado con la recaída al recibir tratamiento. Para el costo asociado con el diagnóstico incorrecto, en los casos de depresión no tratada fue tomado como el costo total por recaída.

Tabla 37-EE. Costos incluidos en el modelo para tratamiento de los casos identificados de depresión

| Costos de tratamiento anual (12 meses) según gravedad | | | |
|---|---------------------|-------------------|--------------------------------------|
| Tarifa ISS 2001+% | Depresión moderada* | Depresión severa* | Costo ponderado ** (en el modelo) |
| 30% | 1.278.040,32 | 2.783.272,26 | 2.030.656,29 |
| 25% | 1.056.037,66 | 2.600.128,76 | 1.828.083,21 |
| 48% | 1.496.831,36 | 3.334.183,88 | 2.415.507,62 |

*Incluye tratamiento farmacológico con amitriptilina únicamente. **Ponderación según la proporción de pacientes que presentan depresión severa y depresión moderada.

3.5.3. Información sobre utilidades

Tabla 38-EE. Utilidades incluidas para la construcción de QALY en el modelo

| Estado de salud | Utilidad | Fuente |
|--|----------|---|
| Sano sin depresión-no tratamiento | 1 | Sapin <i>et al.</i> , 2004 |
| Sano-clasificado como deprimido en tratamiento | 0,86 | CEA-TUFTS |
| Deprimido sin tratamiento | 0,33 | Sapin <i>et al.</i> , 2004 Simon <i>et al.</i> 2006 |
| Deprimido en tratamiento-responde-resuelve | 0,87 | Sapin <i>et al.</i> , 2004 |
| Deprimido en tratamiento-no responde | 0,58 | Sapin <i>et al.</i> , 2004 |
| Deprimido en tratamiento- recaee | 0,72 | Sapin <i>et al.</i> , 2004 |
| Deprimido sin tratamiento –resuelve solo | 0,85 | Sapin <i>et al.</i> , 2004 Perlys <i>et al.</i> 2009 |

3.6. Resultados

3.6.1. Análisis del caso de referencia

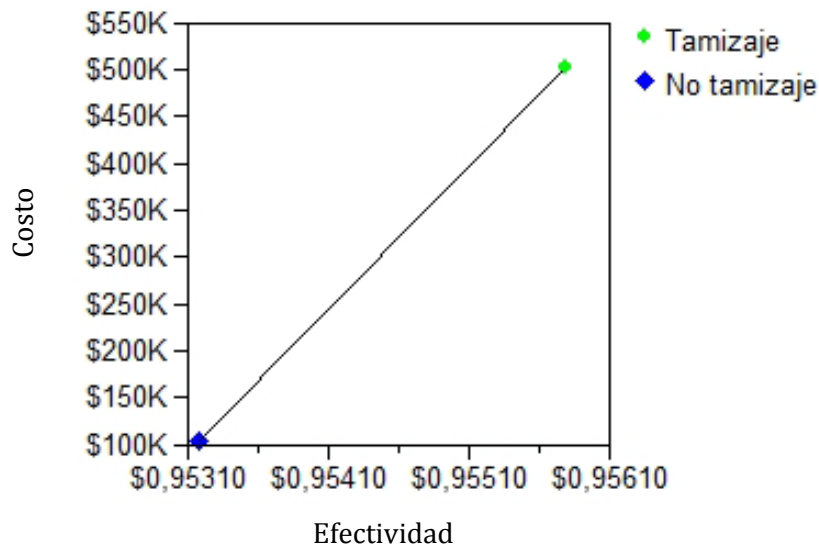
Los resultados obtenidos del análisis del caso de referencia se presentan en la tabla 38-EE. Comparado con no tamización, la tamización incrementa los QALY en 0,00260 a una diferencia en los costos de COP \$397.000. Es decir, tamizar demuestra ser más efectiva en términos de ganancia de años de vida ajustados con calidad pero es más costoso que la opción de no tamizar. Lo razón de costo-efectividad incremental es de COP 152 millones/QALY, valor que de acuerdo al umbral de costo-efectividad

establecido para la interpretación de este análisis (3 veces el PIB) resulta no ser costo efectivo para ser adoptado como estrategia de identificación temprana de la depresión. En la figura 13 se presenta el plano de costo-efectividad con los resultados del caso de referencia.

Tabla 39-EE. Resultados del análisis de costo-efectividad de la tamización de la depresión en la población general cuidado primario vs no tamización

| Estrategia | Costo* | Costo Incremental | Efectividad QALY | Efectividad Incremental QALY | C/E | ICER |
|---------------|---------|-------------------|------------------|------------------------------|---------|-------------|
| No tamización | 104.000 | | 0,95318 | | 109.580 | |
| Tamización | 501.000 | 397.000 | 0,95578 | 0,00260 | 524.331 | 152.481.575 |

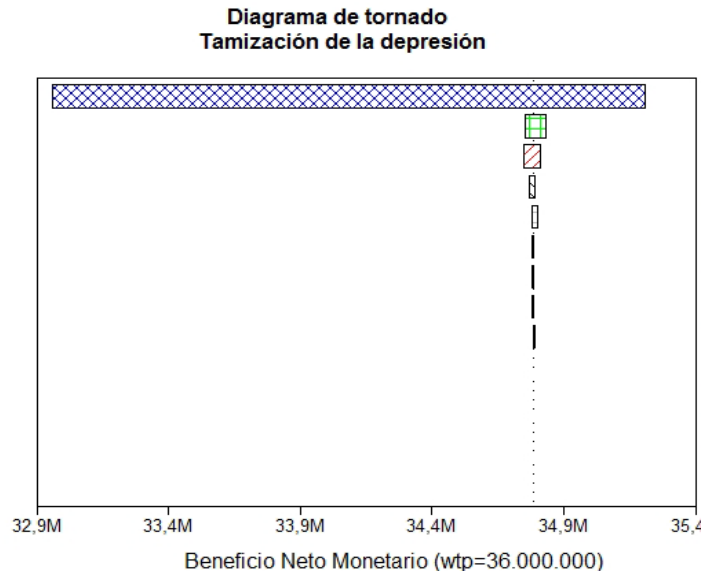
Figura 13. Plano de Costo-Efectividad de Tamizar vs No tamizar depresión en población general.



3.6.2. Análisis de sensibilidad determinístico

Sobre el caso de referencia se realizaron análisis de sensibilidad de tipo determinístico de una vía, en el cual se modificaron todas las variables de manera separada. Para ilustrar este análisis se empleó el diagrama de tornado, que se muestra en la figura 14. De acuerdo con este diagrama se identifica que los resultados del modelo son sensibles a los cambios en la variable “probabilidad de depresión en la población general” es decir a la prevalencia de la depresión.

Figura 14. Resultados del análisis probabilístico de una vía (tornado)



- ▣ prevalencia depresion de poblacion general en Colombia: 0,065 to 0,25
- ▣ prob. recaida fase de continuacion. tomada de modelo de tto.: 0,13 to 0,37
- ▣ probabilidad de respuesta con tto (amitriptilina+pscoterapia): 0,49 to 0,64
- ▣ costo del 50% moderado+50% de severos: 1828083 to 2415507
- ▣ Probabilidad de mejoría del depresivo sin tto : 0,18 to 0,20
- ▣ Probabilidad de identificar depresión en cuidado primario sin prueba de tamizaje: 0,28 to 0,4
- ▣ costo de no respuesta=modelo tto: 1407112 to 1743794
- ▣ costo de paciente que recae=modelo tto: 1334288 to 1670970
- ▣ costo de identificación de depresion en atencion usual: 6394 to 7570
- ▣ Sensibilidad preguntas Whooley: 0,91 to 0,97
- ▣ 1-especificidad: 0,22 to 0,56
- ▣ probabilidad de seguir deprimido sin haber recibido tto previo: 0,80 to 0,82
- ▣ Probabilidad de resultado positivo x MD entre quienes NO tienen depresion y tienen prueba tamizacion positiva(falso negativo Dx med): 0,16 to 0,45
- ▣ Costo consulta mgral para confirmar dx de tamizaje: 6394 to 7570

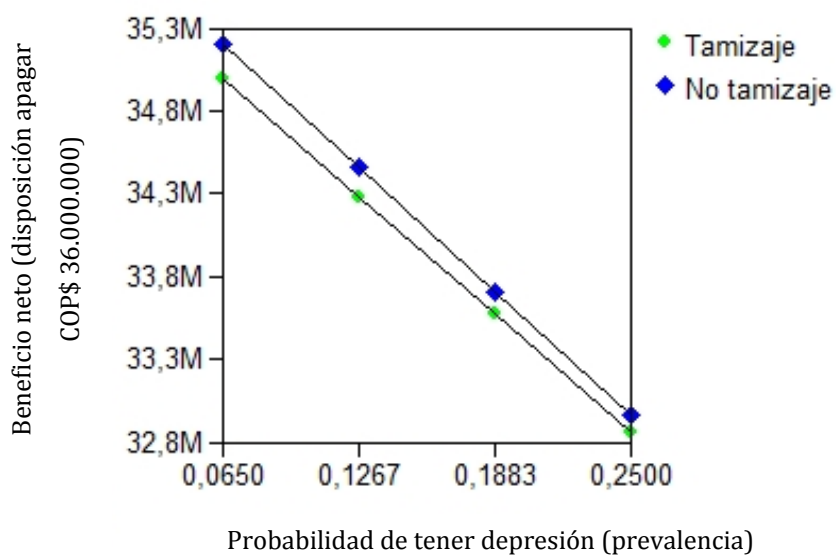
Se realizó, entonces, un análisis determinístico de una vía para evaluar el impacto de la prevalencia de la enfermedad en los resultados del análisis económico. La figura 15 presenta el análisis de sensibilidad para “probabilidad de la depresión de la población general”. Se observa que a mayor prevalencia de la depresión, existe una mayor probabilidad de que se detecte un caso nuevo, lo cual esta a favor de mejorar la costo-efectividad de la tamización, sin embargo, la tamización regular en cuidado primario no resultó ser más costo-efectiva que la identificación de casos en el cuidado usual (no tamización) en ninguno de los escenarios extremos de la prevalencia de la depresión posibles en la población

colombiana, a un umbral de disposición a pagar de COP \$36.000.000. Si se considera que el beneficio neto del modelo económico está dado por:

la diferencia en QALY x disposición a pagar (λ)-diferencia en costos.

Vemos, que el beneficio neto monetario del realizar no tamización regular en cuidado primario, siempre es mayor que el beneficio de realizarla, es decir, no realizar tamización de la población mayor de 18 años es la opción más costo-efectiva, ya que con esta estrategia se ahorran aproximadamente COP \$34.000.000.

Figura 15. Análisis de sensibilidad determinístico sobre el cambio en la prevalencia de la depresión

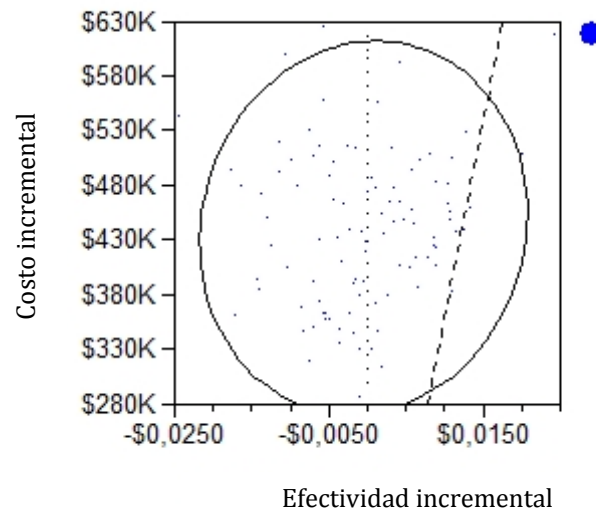


3.6.3. Análisis probabilístico

Con el fin de evaluar el impacto de la incertidumbre presente en los parámetros que nutrieron el modelo, se realizó un análisis probabilístico usando la simulación de Monte Carlo, los resultados se presentan sobre 1.000 iteraciones. En cada iteración se realizó un muestreo aleatorio de los valores de cada variable, con base en las distribuciones de probabilidad asignadas: Beta (β) para los parámetros de probabilidad y uniforme para los parámetros de costos.

Este análisis de probabilidad se presenta en el gráfico de dispersión de la figura 16, en el que cada punto representa el resultado de ICER obtenido en una muestra (durante la simulación se analizan 1.000 muestras) y la línea continua representa umbral de costo-efectividad o disponibilidad a pagar establecido (COP \$36 millones). De acuerdo con este gráfico, se puede determinar que casi el 100% de las veces el resultado del análisis mostró una razón de costo –efectividad incremental mayor a COP 36 millones para la tamización vs la no tamización, por tanto no se puede considerar una estrategia potencialmente costo-efectiva para ser aplicada en la identificación de casos en la población general mayor de 18 años.

Figura16. Análisis probabilístico para la tamización en cuidado primario



3.7. Discusión

3.7.1. Resumen de resultados

El análisis muestra la EE en salud aplicada a dos estrategias de identificación temprana de la depresión, la tamización regular en cuidado primario comparada con la práctica convencional actual de detección de casos de depresión, que no incluye tamización. La EE se aplicó a hombres y mujeres adultos mayores de 18 años de la población general a riesgo de padecer depresión. La medida de efectividad considerada fueron los años de vida ajustados por calidad (QALY) ante la identificación temprana de la depresión.

De acuerdo con los resultados obtenidos tanto en el caso de referencia, como en los resultados de los análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, la opción de realizar tamización de la depresión en población mayor de 18 años de forma regular en cuidado primario, no resulta ser costo-efectiva para la disposición a pagar de COP\$36 millones por QALY establecido como umbral estándar según el PIB per cápita del país en 2011.

Este resultado concuerda con los reportados por los estudios identificados en la RSL que se adelantó previa a la EE (52-55) y a los resultados de la tamización de depresión postparto realizada por Paulden *et al.* en 2006 (56). Los autores de estos estudios, concuerdan en recomendar la no tamización de la depresión en cuidado primario para la población general mayor de 18 años, ya que se muestra como una opción no costo-efectiva al tener poco o ningún impacto en la calidad de vida de la población y si un mayor costo asociado por el tratamiento.

Vale la pena evaluar la pertinencia de la tamización de una enfermedad desde el punto de vista epidemiológico; la identificación temprana de una enfermedad de larga duración aumentará la prevalencia de esta y por tanto la carga de enfermedad por esa causa. Por otro lado, la tamización sólo es pertinente cuando existe tratamiento curativo para la enfermedad, su detección temprana puede evitar su progresión a estados más graves e incluso letales, el inicio del tratamiento en forma temprana tendrá resultados más beneficios para el paciente, con solo desde el punto de vista clínico son también para su calidad de vida. La depresión si bien cumple con estas características que la hacen una enfermedad idónea para ser tamizada regularmente, también ha mostrado, en sus formas de presentación más leves, que puede remitir espontáneamente. Esto conlleva a varios posibles desenlaces, en términos de beneficio económico, como resultado de la tamización: por una parte se dará tratamiento alrededor del 10% de la población adulta y de estos, aproximadamente el 20% habrían remitido los síntomas por lo que el gasto del tratamiento resulta innecesario, por otro lado las pruebas de tamización no siempre son eficientes y pueden resultar en casos falso positivos (diagnosticados como depresivos y no tener depresión) con lo cual otra proporción importante de

pacientes estaría recibiendo tratamiento innecesariamente. Considerando sólo los costos del tratamiento ambulatorio de la depresión, resulta inapropiado para un país de recursos tan limitados para la atención en salud, como es Colombia, adoptar intervenciones que pueden resultar en desperdicio monetario y además no tiene gran impacto sobre los años de vida ajustados por calidad.

3.7.2. Limitaciones del análisis

Aunque los resultados del análisis en los diferentes escenarios es consistente lo que muestra robustez en los resultados, el análisis económico realizado tiene varias limitaciones: Primero, no se realizó un análisis por subgrupos específicos o de riesgo basal diferente, y se sabe que la prevalencia de depresión en mujeres puede llegar a ser hasta de 25% en la edad más productiva, lo que podría mostrar que la estrategia de tamización puede ser costo efectiva en esta población si se considera una perspectiva social. Segundo, el análisis considera la perspectiva del tercero pagador, de manera que se consideran costos directos para el sistema de salud, sin tomar en cuenta los costos indirectos en los que incurriría el paciente si le es diagnosticada la depresión (Por ej. costos de transporte, medicamentos que no estén considerados en el POS); costos directos del empleador (por ej. Pérdida de la productividad laboral) y los costos sociales de la depresión. Tercero, el análisis se realiza a un periodo de 12 meses, consideración que puede sub-estimar la costo-efectividad de la estrategia de tamización. Un análisis económico en un horizonte de tiempo más largo podría captar eventos generadores de costos y desenlaces relevantes que no se consideran en este estudio, sin embargo resulta inapropiado modelar los costos y los QALY hasta la expectativa de vida; por ejemplo, a partir de la información reportada en la literatura, que solo muestra el resultado del seguimiento a uno o dos años como máximo. Cuarto, como ya se expuso en el punto 3 de esta sección, la falta de información sobre la valoración (preferencias) de los estados de salud en la población colombiana hacen que no halla gran certeza respecto a la robustez de los resultados en ese sentido, los resultados podrían variar de una forma impredecible si las utilidades asignadas en el modelo difieren de las utilidades que realmente le asigne la población colombiana, esto a pesar de que las utilidades usadas en el cálculo de los QALY de este análisis se tomaron de estudios bien conducidos realizados en el Reino Unido donde como es ampliamente conocido, se han hecho los estudios de medición de preferencias más válidos.

3.7.3. Implicaciones para la investigación

Es pertinente evaluar dentro de un estudio de investigación válido, la estrategia de tamización en grupos de mayor riesgo de depresión (en los que se espera una mayor prevalencia de la enfermedad) y sobre el cual se genere la información de las preferencias de los pacientes directamente involucrados, con el fin de tener mayor confiabilidad en las estimaciones.

3.8. Conclusiones

La opción de tamización regular de la depresión en cuidado primario a toda la población adulta >18 años no es una estrategia costo efectiva.

Referencias

- (1) Katon WJ, Schoenbaum M, Fan MY, Callahan CM, Williams JJr, Hunkeler E, et al. Cost-effectiveness of improving primary care treatment of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Dec;62(12):1313-1320.
- (2) Watson LC, Garrett JM, Sloane PD, Gruber-Baldini AL, Zimmerman S. Depression in assisted living: results from a four-state study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003 Sep-Oct;11(5):534-542.
- (3) Pinto Masís D, Gómez-Restrepo C, Uribe Restrepo M, Miranda C, Pérez A, de la Espriella M, et al. La carga económica de la depresión en Colombia: costos directos del manejo intrahospitalario. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2010;39(3):465-480.
- (4) Burnand Y, Andreoli A, Kolatte E, Venturini A, Rosset N. Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression. *Psychiatr Serv* 2002 May;53(5):585-590.
- (5) Revicki DA, Siddique J, Frank L, Chung JY, Green BL, Krupnick J, et al. Cost-effectiveness of evidence-based pharmacotherapy or cognitive behavior therapy compared with community referral for major depression in predominantly low-income minority women. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Aug;62(8):868-875.
- (6) Sava FA, Yates BT, Lupu V, Szentagotai A, David D. Cost-effectiveness and cost-utility of cognitive therapy, rational emotive behavioral therapy, and fluoxetine (Prozac) in treating depression: a randomized clinical trial. *J Clin Psychol* 2009 Jan;65(1):36-52.
- (7) Valenstein M, Vijan S, Zeber JE, Boehm K, Buttar A. The cost-utility of screening for depression in primary care. *Ann Intern Med* 2001 Mar 6;134(5):345-360.
- (8) Anderson, I. (Chair, Guideline Development Group). Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated Edition) National Collaborating Centre for Mental Health. (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London; Octubre, 2009.
- (9) Machado M, Lopera MM, Diaz-Rojas J, Jaramillo LE, Einarson TR, Universidad Nacional de Colombia Pharmacoeconomics Group. Pharmacoeconomics of antidepressants in moderate-to-severe depressive disorder in Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 2008 Oct;24(4):233-239.
- (10) National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2010.
- (11) Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Estudios Postcensales: Proyecciones Nacionales y Departamentales de Población 2005-2020. 2009.
- (12) Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991 May;52 Suppl:28-34.
- (13) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009 Feb 28;373(9665):746-758.

- (14) Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4)(4):CD004185.
- (15) Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Furukawa TA, Hotopf M, Geddes JR. Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006 Jun;67(6):850-864.
- (16) Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Dec 7;(12)(12):CD006528.
- (17) Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss A, Krebs EE, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008 Nov 18;149(10):734-750.
- (18) Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M, et al. Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. Agency for Healthcare Research and Quality 2011, Rockville (MD).
- (19) Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011 Dec 6;155(11):772-785.
- (20) Sapin C, Fantino B, Nowicki ML, Kind P. Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder. *Health Qual Life Outcomes* 2004 May 5;2:20.
- (21) Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd Edition ed. Oxford: Oxford Medical Publications; 2005.
- (22) Ministerio de Salud y Protección Social - República de Colombia. Decreto 4474 de 2010. 2010.
- (23) Claxton K, Walker S, Palmer S, Sculpher M. *Appropriate Perspectives for Health Care Decisions* Centre for Health Economics (CHE), University of York, UK 2010;Research Paper 54.
- (24) Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15;(2)(2):CD006532.
- (25) Dinan TG. Efficacy and safety of weekly treatment with enteric-coated fluoxetine in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 22:48-52.
- (26) Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, Rosenbaum JF, Fava M, Zajecka J, et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1998 Sep;155(9):1247-1253.

- (27) Michelson D. Comparing the efficacy and safety of fluoxetine and venlafaxine in outpatient depression. *J Clin Psychiatry* 1999 May;60(5):338-340.
- (28) Weihs KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RM, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002 May 1;51(9):753-761.
- (29) Kaymaz N, van Os J, Loonen AJ, Nolen WA. Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2008 Sep;69(9):1423-1436.
- (30) Hansen RA, Gaynes BN, Thieda P, Gartlehner G, De Veough-Geiss A, Krebs EE, et al. Prevention of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatr Serv* 2008 Oct;59(10):1121-1130.
- (31) Rapaport MH, Bose A, Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2004 Jan;65(1):44-49.
- (32) 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 Nov;67(11):1767-1775.
- (33) Terra JL, Montgomery SA. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 Mar;13(2):55-62.
- (34) Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, et al. Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2009 Jul;23(5):539-550.
- (35) Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J, Relapse Prevention Study Group. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001 Oct;62(10):782-788.
- (36) Claghorn JL, Feighner JP. A double-blind comparison of paroxetine with imipramine in the long-term treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993 Dec;13(6 Suppl 2):23S-27S.
- (37) Montgomery SA, Dunbar G. Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993 Fall;8(3):189-195.
- (38) Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994 Apr;14(2):99-106.
- (39) Franchini L, Gasperini M, Zanardi R, Smeraldi E. Four-year follow-up study of sertraline and fluvoxamine in long-term treatment of unipolar subjects with high recurrence rate. *J Affect Disord* 2000 Jun;58(3):233-236.

- (40) Van Moffaert M, Bartholome F, Cosyns P, De Nayer AR, Mertens C. A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1995;10(5):393-405.
- (41) Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2004 May-Jun;38(3):249-257.
- (42) Borghi J, Guest JF. Economic impact of using mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in the UK. *Eur Psychiatry* 2000 Sep;15(6):378-387.
- (43) Boyer P, Danion JM, Bisserbe JC, Hotton JM, Troy S. Clinical and economic comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of depression. A 6-month double-blind study in a primary-care setting in France. *Pharmacoeconomics* 1998 Jan;13(1 Pt 2):157-169.
- (44) Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1)(1):CD006117.
- (45) Arroll B, Goodyear-Smith F, Kerse N, Fishman T, Gunn J. Effect of the addition of a "help" question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: diagnostic validity study. *BMJ* 2005 Oct 15;331(7521):884.
- (46) 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 Feb;57(535):144-151.
- (47) Gomez-Restrepo C, Bohorquez A, Pinto Masis D, Gil Laverde JF, Rondon Sepulveda M, Diaz-Granados N. The prevalence of and factors associated with depression in Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 2004 Dec;16(6):378-386.
- (48) Ministerio de la Protección Social. ESTUDIO NACIONAL DE SALUD MENTAL, COLOMBIA 2003. Editado Ministerio de la Protección Social -. Fundación FES Social / 2005 2005.
- (49) Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry* 2006 Dec;163(12):2141-2147.
- (50) Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009 Aug 22;374(9690):609-619.
- (51) Cepoiu M, McCusker J, Cole MG, Sewitch M, Belzile E, Ciampi A. Recognition of depression by non-psychiatric physicians--a systematic literature review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008 Jan;23(1):25-36.
- (52) Gilbody S, Sheldon T, House A. Screening and case-finding instruments for depression: a meta-analysis. *CMAJ* 2008 Apr 8;178(8):997-1003.

- (53) O'Connor EA, Whitlock EP, Beil TL, Gaynes BN. Screening for depression in adult patients in primary care settings: a systematic evidence review. *Ann Intern Med* 2009 Dec 1;151(11):793-803.
- (54) Schmitt MR, Miller MJ, Harrison DL, Touchet BK. Relationship of depression screening and physician office visit duration in a national sample. *Psychiatr Serv* 2010 Nov;61(11):1126-1131.
- (55) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression in adults: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009 Dec 1;151(11):784-792.
- (56) Paulden M, Palmer S, Hewitt C, Gilbody S. Screening for postnatal depression in primary care: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2009 Dec 22;339:b5203.

Anexo 1-EE. Proceso de priorización de preguntas y recomendaciones para evaluación económica

Matriz para el GDG: Priorización de preguntas para EE GAI-Depresión

Herramienta 20 GDG

| Preguntas | Calificación matriz de priorización | | | Observaciones |
|--|-------------------------------------|---|---|---|
| | A | M | B | |
| En pacientes mayores de 18 años con primer episodio de trastorno depresivo moderado o severo sin tratamiento previo; no embarazadas, no depresión bipolar, no distimia, no depresión doble, no depresión secundaria, ¿cuál es la razón costo-efectividad relativa de los medicamentos antidepresivos en Colombia (fluoxetina, amitriptilina, imipramina, trazodone, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, sertralina y venlafaxina) para la remisión de síntomas por tasas de recaída o disminución de la depresión (escala) en el primer año de tratamiento? | X | | | |
| En pacientes con episodio agudo de depresión moderada a severa, ¿cuál es la relación de costo-efectividad relativa del manejo ambulatorio, en comparación con el manejo hospitalario y del manejo en hospital de día? | | x | | |
| En pacientes con depresión leve, ¿cuál es la relación costo-efectividad de iniciar tratamiento con psicoterapia de apoyo o cognitiva en comparación con el manejo con antidepresivos y con el manejo combinado (psicoterapia de apoyo y antidepresivos) a término de 6 meses? | | | X | |
| En pacientes mayores de 18 años con depresión leve; no embarazadas, sin depresión bipolar, sin distimia, sin depresión doble, sin depresión secundaria, ¿cuál es la razón costo-efectividad relativa de iniciar tratamiento con psicoterapia cognitiva en comparación con el manejo con antidepresivos y manejo combinado (psicoterapia cognitiva y antidepresivos) durante 8 a 12 semanas de tratamiento. | | x | | Se considera importante revisar la literatura económica para informar al GDG. |
| Cuál es el ICER de realizar tamización para detección temprana del con episodio de depresivo moderado o severo en atención primaria en términos mejora calidad de vida | X | | | |

Una vez obtenidas las recomendaciones preliminares, el GDG evaluó las recomendaciones de las cuales dos fueron clasificadas de alta prioridad para EE (Herramienta 23) eligiendo una preguntas para la realización de EE de *novο*.

Herramienta 23

| Matriz de decisión de realización de EE | | |
|--|---------------|---------------------------|
| Preguntas | ¿Requiere EE? | Comentarios y explicación |
| En pacientes mayores de 18 años con primer episodio de trastorno depresivo moderado o severo sin tratamiento previo; no embarazadas, sin depresión bipolar, sin distimia, sin depresión doble, sin depresión secundaria, ¿cuál es la razón costo-efectividad relativa de los medicamentos antidepresivos en Colombia (fluoxetina, amitriptilina, imipramina, trazodone, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, sertralina y venlafaxina) para la remisión de síntomas por tasas de recaída o disminución de la depresión (escala) en el primer año de tratamiento? | 3 | |
| Cuál es el ICER de realizar tamización para detección temprana del con episodio de depresivo moderado o severo en atención primaria en terminos mejora calidad de vida | 3 | |

Nota: 1= No, ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa; 2= No es posible, no hay información o esta es de baja calidad; 3= Sí es posible

Matriz para el GDG: Priorización de recomendaciones para EE

GAI DEPRESIÓN

Herramienta 20

| Recomendaciones | Calificación matriz de priorización | | | Observaciones |
|--|-------------------------------------|---|---|---------------|
| | A | M | B | |
| De acuerdo a la EE, se recomienda considerar como opciones de tratamiento de la depresión en pacientes mayores de 18 años con primer episodio de trastorno depresivo moderado o severo sin tratamiento previo; no embarazadas, sin depresión bipolar, sin distimia, sin depresión doble, sin depresión secundaria; para la remisión de síntomas por tasas de recaída o disminución de la depresión (escala) en el primer año de tratamiento: fluoxetina, amitriptilina y mirtazapina. Al considerar los precios actuales de la sertralina, esta se recomienda como segunda mejor opción. | X | | | |
| No se recomienda aplicar tamización de la depresión en la población general. La sugerencia es considerar grupos de alto riesgo. | X | | | |

GAI-Depresión-Recomendaciones

Herramienta 23

| Matriz de decisión de realización de EE | | |
|--|---------------|---------------------------|
| Recomendación | ¿Requiere EE? | Comentarios y explicación |
| De acuerdo a la EE, se recomienda considerar como opciones de tratamiento de la depresión en pacientes mayores de 18 años con primer episodio de trastorno depresivo moderado o severo sin tratamiento previo; no embarazadas, sin depresión bipolar, sin distimia, sin depresión doble, sin depresión secundaria; para la remisión de síntomas por tasas de recaída o disminución de la depresión (escala) en el primer año de tratamiento: fluoxetina, amitriptilina y mirtazapina. Al considerar los precios actuales de la sertralina, esta se recomienda como opción más eficiente en depresión severa y en quienes tienen alto riesgo de abandono. | 3 | |
| No se recomienda aplicar tamización de la depresión en la población general. La sugerencia es considerar grupos de alto riesgo. | 3 | |

Nota: 1= No, ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa; 2= No es posible, no hay información o esta es de baja calidad; 3= Sí es posible

Anexo 2-EE. Proceso de consulta para estimación de los costos en las evaluaciones económicas desarrolladas por el consorcio de universidades CINETS (PUJAV; UNAL Y UA)

Con el fin de identificar cuál tarifa o manual tarifario representa mejor la realidad de pagos y contrataciones del país, se realizó un proceso de consulta sobre las tarifas usadas en las contrataciones de servicios de salud en el último año por varias entidades representativas del país. Las entidades consultadas fueron seleccionadas por su participación en el mercado (según número de afiliados distribuidos en el país). Para el régimen contributivo se consultó una muestra de entidades prestadoras de servicios de salud (EPS) a las cuales se les pidió informar la tarifa de contratación usada para una lista de recursos identificados en el proceso descrito anteriormente (técnica de consulta a grupos nominales). Para el subsidiado se contó con una base de datos suministrada por Gestarsalud de tarifas usadas por las Empresas Promotoras de Salud del Régimen Subsidiado asociadas durante el período 2009-2010. Para el régimen contributivo, estas EPS representan el 34,3% del total afiliados al régimen contributivo en el país (23.861.469), mientras que para el subsidiado las ESS representan el 37,9% de afiliados de este régimen en el país (24.713.654).

Las instituciones prestadoras de servicios de salud y las aseguradoras usan diferentes manuales tarifarios, de los cuales sobresalen el SOAT: Decreto 2423 de 1996, usado principalmente para el sector público (régimen subsidiado), se fijan y establecen tarifas en SMLDV; y el ISS -Acuerdo 256 de 2001, manual del Seguro Social Intervenciones y procedimientos médico-quirúrgicos, más usado en el sector privado (régimen contributivo).

Tabla 1. Instituciones participantes en el análisis de tarifas, 2011

| INSTITUCIONES CONSULTADAS | REPRESENTACIÓN NACIONAL* | |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Régimen contributivo | Afiliados total | Participación en el total de RC |
| SURA EPS | 1.613.692 | 19,69% |
| SALUD TOTAL EPS | 2.200.234 | 26,85% |
| COMPENSAR EPS | 849.029 | 10,36% |
| COOMEVA EPS | 3.531.308 | 43,09% |
| <i>TOTAL EPS ENCUESTADAS</i> | 8.194.263 | 100% |
| Régimen subsidiado | Afiliados total | Participación en el total de RS |
| ECOOPSOS | 635.454 | 6,8% |
| ASMET SALUD | 1.429.181 | 15,2% |
| MUTUAL SER | 1.022.190 | 10,9% |
| AMBUQ | 735.613 | 7,8% |
| OTRAS EMPRESAS SOLIDARIAS | 5.550.223 | 59,2% |
| <i>TOTAL ESS</i> | 9372661 | 38% |
| <i>TOTAL AFILIADOS RS</i> | 24713654 | 100% |

Fuente: Supersalud-Junio 2011

Las instituciones prestadoras de servicios de salud y las aseguradoras usan diferentes manuales tarifarios, de los cuales sobresalen el SOAT: Decreto 2423 de 1996, usado principalmente para el sector público (régimen subsidiado), se fijan y establecen tarifas en SMLDV; y el ISS -Acuerdo 256 de 2001, manual del Seguro Social Intervenciones y procedimientos médico-quirúrgicos, más usado en el sector privado (régimen contributivo).

Se pudo concluir a partir del ejercicio propuesto, que el porcentaje de negociación (% que se adiciona a las tarifas definidas en los manuales tarifarios) es determinado por factores como prestigio institucional, poder de negociación (direccionamiento de población), niveles de complejidad en la atención, tipos de contratación (capitación, evento, caso, conjunto integral de atenciones, paquete o GRD), ubicación geográfica y estructura de mercado.

Una vez conocida la distribución de este porcentaje de contratación (para el régimen contributivo y subsidiado), se seleccionaron 30 procedimientos o recursos afines a todas las guías de la Alianza de las tres Universidades que hacen parte del consorcio (UNAL, PUJAV, UA), con el propósito de equiparar los valores del manual SOAT 2010 (pleno, -5%, -10%, -15% y -30%) en valores del manual ISS 2001, y poder conocer el porcentaje adicional que se usaría para el análisis en las EE de las guías.

Haber convertido los valores de SOAT en ISS 2001+/- un porcentaje permitió encontrar la similitud de las tarifas entre el régimen contributivo y el subsidiado (para el año 2010), es decir, la variación de los

porcentajes en la negociación del SOAT, equivalen al ISS 2001+30%, donde su porcentaje mínimo fue 25 y el máximo fue de 48%.

Anexo 3-EE. Modelos económicos

Disponibles en versión digital

1. Modelos de tratamiento farmacológico

- 1.1 Archivo Excel- Información en el modelo
- 1.2 Archivo Excel – Caso base precios 2010 (análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico)
- 1.3 Archivo Excel- Peor escenario precios 2010
- 1.4 Archivo Excel – Caso base ajuste precios nuevo POS 2011
- 1.5 Archivo Excel- Contraindicación para ATC nuevo POS 2011

2. Modelos de tamización

- 2.1 Información en el modelo
- 2.2 Caso de referencia
- 2.3 Análisis de Sensibilidad costos mínimos
- 2.4 Análisis de sensibilidad costos máximos

Sección III.

**Recomendaciones para la difusión, la
diseminación, la adopción y la
implementación de la GAI para detección
temprana del episodio depresivo y el
trastorno depresivo recurrente en
adultos, y atención integral de los adultos
con diagnóstico de episodio depresivo o
trastorno depresivo recurrente**

Lista general de tablas e ilustraciones sección III

Tabla sección III 1. Intervenciones de implementación sugeridas

Tabla sección III 2. Esquema resumido de las fases y las estrategias del plan de implementación

1. Introducción

Este documento contiene las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la guía para la atención integral (GAI) para detección temprana del episodio depresivo y el trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente (GAI-depresión). Dichas recomendaciones son globales y deben articularse con el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS).

Tal como lo describe la *Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*, en Colombia las GAI “incluyen Guías de Práctica Clínica, estudios económicos y del impacto en el presupuesto UPC que se propone para el ajuste del plan de beneficios POS en el SGSSS colombiano” (1). Las GPC basadas en evidencia, y contenidas en las GAI, “son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y a seleccionar las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica” (2).

Una GAI corresponde en sí misma a una tecnología, y, por lo tanto, su implementación debe contemplar el desarrollo de metodologías y de técnicas propias de incorporación en un servicio de salud, en una comunidad o en una organización. En todo el mundo se reconoce que disponer de un documento de GPC basado en las mejores evidencias disponibles, aun siendo estas desarrolladas por grupos nacionales y aplicables al contexto local, no es suficiente para que se utilice dicho documento en la práctica clínica. Trasladar el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de las GPC a las decisiones que se toman y a las acciones que se realizan frente a situaciones clínicas definidas implica, generalmente, procesos conducentes a modificar los comportamientos de los usuarios finales.

Las personas responsables de la prestación de los servicios de salud y los pacientes seguirán las recomendaciones contenidas en las GPC si son conscientes de su existencia y tienen la habilidad para aplicarlas (3,4). Este documento presenta los elementos necesarios por considerar dentro de los planes de difusión, diseminación, adopción e implementación de GPC, y describe estrategias y actividades que pueden contribuir a lograrlo. Se espera que de esta forma los recursos destinados a la elaboración de la GAI y los esfuerzos realizados para lograrlo permitan cumplir con el propósito final de “disminuir la variabilidad en la atención, mejorar la calidad y hacer más racional la prestación de servicios de salud” (5).

2. Definición de los términos utilizados referentes a implementación

Los conceptos referentes a la implementación de GPC muy a menudo se utilizan de forma indiscriminada, y en múltiples ocasiones, como sinónimos, lo cual genera problemas de comunicación y de distorsión de los mensajes que se pretende transmitir. Por tanto, es conveniente empezar por describir la terminología utilizada en este documento, de tal forma que disminuya la variabilidad en la interpretación de los conceptos. Se tomarán como base las definiciones presentadas por Davis y Taylor-Vaisey (6), por considerar que son las más habitualmente referidas en la literatura especializada.

- **Difusión:** se utiliza para aludir a los procesos de distribución de información. La distribución de GPC generalmente se realiza de forma pasiva, por medios tradicionales tales como la presentación en medios masivos de comunicación; reuniones o eventos de presentación a escala nacional, regional, local o institucional; montaje en portales web; envío de copias impresas, etc. Se pretende que diferentes audiencias se enteren de la existencia de la GPC, y de esta forma los procesos de planificación y el planteamiento de objetivos serán muy globales; incluso, en algunas ocasiones no se plantearán.
- **Diseminación:** es un proceso más activo que el de difusión. Se refiere a la comunicación y el desarrollo de actividades tendientes a mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios finales (prestadores de servicio y pacientes) de las GPC. Así, los grupos blanco serán mucho más seleccionados, al igual que las actividades planeadas para lograrlo. Incluye entre otros, la realización de talleres, la discusión de casos clínicos, el planteamiento de escenarios de simulación, etc.
- **Implementación:** es un proceso más activo que el de diseminación. Tiene como finalidad trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las GPC al quehacer de la práctica clínica. Implica estrategias de comunicación efectiva conjuntamente con estrategias y actividades tendientes a identificar y superar las dificultades o las barreras del entorno local, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas. Involucra, además, técnicas administrativas y educativas efectivas en la práctica.
- **Adopción:** hace referencia a la necesidad u obligación de cambiar la práctica clínica ajustándola a las recomendaciones contenidas en las GPC. Por lo general, en Colombia esta decisión atañe al nivel directivo de las instituciones. Sin embargo, son realmente los usuarios finales de las GPC quienes deben utilizar dichas recomendaciones en el proceso de toma de decisiones y en la determinación de las actividades por seguir frente a las situaciones clínicas específicas. Con la perspectiva de los prestadores de servicios de salud, la adopción debe entenderse como el proceso que involucra su compromiso y su decisión de modificar la práctica.

3. Objetivos

Los objetivos de este plan de implementación se plantean para un período de 3 años, teniendo en cuenta que los contenidos de la GAI-depresión deben actualizarse constantemente, de acuerdo con la dinámica de la evidencia científica:

- Recomendar estrategias para la disseminación, la difusión y la adopción de las GAI-depresión diseñadas a partir de la evidencia existente sobre su efectividad en diferentes ámbitos de aplicación y uso.
- Propiciar escenarios y estrategias permanentes de educación, consulta y aprendizaje sobre las guías de práctica clínica que aseguren su adecuada utilización e implementación.
- Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación y control de la implementación de las GAI diseñadas, cuya operación garantice identificar sus tendencias, su efecto, su nivel de eficiencia y su congruencia tanto con las políticas institucionales como con los requerimientos del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en Salud.
- Recomendar al Ministerio de Salud y la Protección Social, de acuerdo con las recomendaciones disponibles en cada GAI, la incorporación en los planes de beneficios de nuevos procesos y procedimientos asistenciales, nuevos medicamentos, nuevos dispositivos y nuevos equipos.

4. Alcance

La GAI-depresión está construida de tal manera que puede ser utilizada por los diferentes actores del SGSSS y por los actores del Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología en Salud.

- En el primer caso los actores a quienes están dirigidas son: autoridades sanitarias de los órdenes nacional y territorial; entidades administradoras de planes de beneficios; instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) públicas y privadas; profesionales; asociaciones científicas; entidades de vigilancia y control; entidades encargadas de la acreditación; el Instituto de Evaluación de Tecnologías; pacientes y cuidadores. Todos los mencionados reconocen las guías como el soporte técnico que orienta el proceso de toma de decisiones, las acciones por seguir y la atención específica.
- En el segundo caso están dirigidas a: Colciencias; instituciones de educación superior; centros de desarrollo tecnológico; grupos de investigación. Todos ellos las reconocen como fuente para la generación de conocimiento y la innovación.

5. Identificación de barreras y de facilitadores

En el contexto de implementación de la GAI-depresión, las barreras hacen referencia a los factores que pueden impedir, limitar o dificultar que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica, y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes se adhieran a ellas; mientras, los facilitadores se refieren a los factores que propician o favorecen los cambios.

Existen diferentes propuestas de clasificación y de marcos teóricos para el estudio de barreras y de facilitadores (7,8). De igual forma, los manuales de implementación de GPC en el mundo entero proponen diversas estrategias y actividades para su abordaje. **Error! Marcador no definido.** (9,10). No obstante, en general, se puede asumir que tanto las barreras como los facilitadores (principalmente, estos últimos) guardan relación con características propias de las guías, con las creencias, las actitudes y las prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, o con las circunstancias locales y sectoriales donde se pone en marcha y se mantiene la implementación de las GPC.

La identificación y la valoración de barreras y de facilitadores permitirán ejecutar un plan local de implementación, que se centre en aquellos factores con mayor probabilidad de éxito y sea pertinente al contexto, sin que se requiera intervenir todos aquellos factores potenciales o todos aquellos factores encontrados (11). Las técnicas más utilizadas para identificar barreras y facilitadores incluyen: tormenta de ideas(12); técnicas basadas en la metodología Delphi (13,14) ; grupos nominales (15) ; encuestas (16); entrevistas (17,18); grupos focales (19-21); observaciones directas (22); estudios de casos (23,24), y exploración con informantes clave (22). A menudo se requiere utilizar dos o más de las técnicas señaladas (referencias) para favorecer la fiabilidad, la precisión, la aceptabilidad y la generalización de la información obtenida.

Dentro de las barreras identificadas en la GAI-depresión están, en primera instancia, las dificultades de acceso a los servicios de salud mental. Se ha calculado que en el mundo hay déficit de unidades de salud mental y de recursos humanos en ésta área de la medicina (25). No hay suficientes profesionales que tengan el entrenamiento apropiado en el diagnóstico, la psicoterapia y la psicofarmacoterapia propuestos en las GAI-depresión, y quienes se hallan disponibles no están distribuidos equitativamente en todas las regiones del país, lo cual impediría seguir las recomendaciones de esta GAI. Adicionalmente, es necesario ajustar la asignación de citas según el esquema de seguimiento propuesto en las GAI-depresión, donde se recomienda que los pacientes sean valorados, como mínimo, dos veces al mes dentro de los primeros tres meses; de lo contrario, el tratamiento puede fracasar.

Se identificó otra barrera en cuanto al seguimiento de los pacientes. En Colombia no se cuenta con escalas validadas para seguimiento de depresión; ello puede crear una variabilidad en el diagnóstico y el tratamiento del paciente.

La GAI-depresión cuenta con facilitadores para implementar las recomendaciones. Con el fin de promover la comprensión de la guía por parte de usuarios, pacientes y familiares, se han diseñado dos versiones de la guía. Una versión más técnica, la cual se dirige a los profesionales de la salud, con un resumen de las recomendaciones y los algoritmos de tratamiento. La otra versión, con términos comúnmente utilizados y explicaciones básicas, ha sido ajustada para los pacientes y sus familiares. Otro facilitador es el plan de disseminación y difusión, el cual ha sido diseñado para llegar a las diferentes líneas de actuación. Finalmente, los indicadores de seguimiento se han diseñado de tal forma que puedan ser adaptados al SGSSS en Colombia (26), explicados y ejemplificados en el Manual del Observatorio de Calidad de la Atención en Salud (27).

De acuerdo con el grupo Cochrane de efectividad de la práctica y organización del cuidado (EPOC), las intervenciones dirigidas a superar las barreras pueden resumirse en los siguientes aspectos:

Tabla sección III 1. Intervenciones de implementación sugeridas

| | |
|--|---|
| <p>Intervenciones sobre los profesionales</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Distribución de materiales educativos: por ejemplo, envío por correo de la guía, o entrega a la mano en el lugar de trabajo; formatos reducidos de la guía, como una cartilla de bolsillo. - Sesiones formativas: conferencias, sesiones clínicas, talleres. - Procesos de consenso local: inclusión de los profesionales implicados en la discusión, para asegurar que están de acuerdo en que el problema clínico elegido es importante, y que la aproximación para manejar el problema es la adecuada. - Visitas de un facilitador: una persona con formación y entrenamiento específicos; visita al profesional de la salud para darle información, con el fin de cambiar su práctica (la información dada puede incluir retroalimentación de la práctica clínica del profesional). - Líderes locales de opinión: participación de profesionales de la salud, conocidos por sus colegas como “influyentes” desde el punto de vista formativo. - Intervenciones mediadas por pacientes: nueva información clínica recogida directamente de los pacientes, y suministrada a los profesionales. - Auditoría y retroalimentación: proporcionar a los profesionales cualquier resumen de sus actuaciones clínicas durante un período especificado (el resumen puede incluir recomendaciones de acción clínica). - Recordatorios: información paciente-encuentro específica, provista verbalmente, en papel o en la pantalla de un computador, diseñada para llamar la atención del profesional y para que recuerde cierta información que le permita realizar o evitar alguna acción con el fin de ayudar al paciente. - Medios de comunicación masivos: televisión, radio, periódicos, pósteres y folletos, solos o en conjunto con otras intervenciones, y dirigidos a la población. |
| <p>Intervenciones financieras</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Orientadas a los profesionales: pago por servicio; incentivos^a al profesional o a la institución. - Orientadas a los pacientes: copago; incentivos^a al paciente. |
| <p>Intervenciones</p> | <p>Pueden incluir cambios en las estructuras físicas de las unidades de atención sanitaria,</p> |

| | |
|------------------------------------|---|
| organizacionales | <p>en los sistemas de registro médico o en la titularidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Orientada hacia los profesionales: revisión de los roles profesionales; equipos clínicos multidisciplinarios; integración formal de servicios; continuidad de cuidados; satisfacción de los profesionales; comunicación y discusión de casos a distancia entre profesionales. - Orientada hacia los pacientes: envío por correo de prescripciones; mecanismos para el manejo adecuado de quejas y sugerencias de pacientes; participación de los pacientes en el gobierno de la institución de salud. - Estructurales: cambio en el entorno (lugar) de prestación del servicio; cambios de la estructura física, las instalaciones y los equipos; cambios en los sistemas de historias clínicas; cambios en el tipo de prestaciones; presencia de mecanismos para el control de la calidad, etc. |
| Intervenciones regulatorias | <p>Cualquier intervención que tenga como objetivo cambiar la prestación o el costo del servicio de salud mediante una ley o norma.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambios en las responsabilidades del profesional. - Manejo de las quejas de los pacientes. - Acreditación. |

Adaptado de: Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC). www.epoc.cochrane.org

^a Los incentivos pueden ser positivos (como bonificaciones o primas) o negativos (por ejemplo, multas).

Tabla sección III 2. Esquema resumido de las fases y las estrategias del plan de implementación

| Esquema de las fases y las estrategias del plan de implementación | | | | | |
|---|---|---|--|--|---|
| Líneas de actuación: directrices esenciales que se requieren para el diseño, la implementación y la evaluación del plan de implementación. | a. Acceso fácil y permanente a la información. | b. Educación centrada en multiplicadores, con el fin de favorecer la difusión entre los miembros del grupo objetivo, para que puedan transmitir esta información a toda la población objetivo del plan de implementación. | c. Favorecer la divulgación proporcionando a los grupos multiplicadores mencionados las herramientas para la divulgación, la aplicación y la enseñanza de las guías de práctica clínica. | d. Sistema de comunicación interna del Ministerio de Salud y la Protección Social, o de la instancia encargada como promotora e impulsora de la adopción de las guías, valiéndose de su alcance en la región y en el país. | e. Coordinación intersectorial entre profesionales de la salud, para el uso, la aplicación y la divulgación de las guías de práctica clínica, con la participación de las instituciones académicas. |
| Grupos de interés | a. Usuarios directos de las guías de práctica clínica: profesionales en salud para quienes el plan nacional de implementación debe garantizarles actividades que abarquen los niveles de difusión, diseminación y capacitación. | | b. Usuarios indirectos de las guías: profesionales del área de la salud y de otros campos que trabajan temas de salud en general. El plan de implementación debe garantizarles actividades de información y de comunicación que les permitan usar adecuadamente la información contenida en las guías, en el contexto de la salud, la economía, la política y la administración, entre otras. | | |
| Fases | Alistamiento | <ul style="list-style-type: none"> • Definición de un equipo rector o coordinador, conformado por profesionales expertos en el trabajo de guías de práctica clínica, y con la especificidad necesaria en el tema de cada guía que facilite el proceso de capacitación y formación a los profesionales para su adopción. Este grupo será el encargado de desarrollar el plan de implementación de las guías. • Medición de capacidades tecnológicas de innovación de los involucrados en la implementación, con el fin de enfocar los esfuerzos de implementación y de asistencia técnica. | | | |
| | Difusión y diseminación | Localización de los profesionales propuestos dentro de la población objetivo, así como de las instituciones públicas y privadas que agrupan a la población objetivo. | <ul style="list-style-type: none"> • Identificación de las agremiaciones más destacadas en el país. • Envío a las sedes principales de estas agremiaciones e instituciones de las guías de práctica clínica. • Invitación directa y especial al lanzamiento de las guías, para las directivas y los asociados de estas agremiaciones e instituciones. • Invitación especial a estas agremiaciones para participar de las estrategias de educación propuestas en este plan de implementación. • Identificación de las instituciones públicas y privadas de salud, que son potenciales usuarias de las guías. • Utilización de los medios de comunicación, físicos y virtuales, existentes en las instituciones educativas de salud, las sociedades científicas o las agremiaciones, para difundir la información de las guías y la importancia de su adopción. • Participación en eventos científicos dirigidos al grupo objetivo. | | |

| Esquema de las fases y las estrategias del plan de implementación | | | |
|---|---|---|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Énfasis en comunicación interactiva, como medios <i>off line</i> y medios <i>online</i>. |
| | Formación y Capacitación | Dirigida, principalmente, al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las guías de práctica clínica. Consiste en la formación académica sobre las guías, centrada en un grupo de multiplicadores. | <ul style="list-style-type: none"> • El Ministerio de Salud y la Protección Social será el encargado de la estrategia de educación centrada en multiplicadores. • Instituciones educativas como multiplicadoras; en este proceso las asociaciones de profesionales y las sociedades científicas cumplen la función de impulsoras de estas iniciativas académicas a través de la gestión con los asociados y los exalumnos. • Cursos de formación de multiplicadores de las guías de práctica clínica, dirigido al grupo que tendrá la responsabilidad de realizar la formación de todos los usuarios directos e indirectos de las guías en el país. • Cursos virtuales sobre las guías de práctica clínica • Medios de comunicación interactiva, como canales para la educación, páginas web, biblioteca virtual, boletines virtuales, revistas electrónicas, interfase de actualización interna, y presencia en eventos académicos. |
| | Monitorización, seguimiento y evaluación | A través de indicadores de gestión y de resultados. | |
| | Socialización de los resultados | Rendición de cuentas del proceso de implementación de las guías. | |

6. Incentivos para la implementación de las GAI

Se define el sistema de incentivos para la garantía de la calidad como “el Sistema que permita, estimule y retribuya una buena atención a la salud y que desaliente al mismo tiempo comportamientos inadecuados de cualquier índole, ya sea por parte de los médicos, de los usuarios o de los administradores” (28). Esta definición se encuentra incluida en el manual del sistema obligatorio de la garantía de la calidad (29), y es, precisamente, la que se debe seguir en el proceso de seleccionar los incentivos durante el proceso de implementación de la GAI-depresión.

Los incentivos para el mejoramiento de la calidad disponibles como instrumentos de política pública se clasifican según el manual anteriormente mencionado (29), en las siguientes categorías:

- Incentivos económicos “puros”: el mejoramiento de la calidad es motivado por la posibilidad de obtener ganancias económicas, ya sea porque la calidad genera mayores ventas o aumenta los márgenes de rentabilidad. Como ejemplo de ello, en Colombia puede considerarse la participación sin costo en cursos que ofrecen instituciones y agencias con las que el Ministerio de Salud y la Protección Social (MSPS) tenga convenios de cooperación técnica; acceso a la financiación de proyectos de desarrollo e investigación dirigidos a la comprensión y la intervención de problemas relacionados con el objeto central de la GAI en la modalidad de convocatoria institucional; apoyo económico para elaboración de pósteres, traducción y publicación de artículos, etc.
- Incentivos de prestigio: la calidad se mantiene o se mejora con el fin de mantener o mejorar la imagen o reputación. Por ejemplo, mediante la evaluación de proyectos de desarrollo e investigación relacionados con el objeto central de la GAI por parte de universidades y centros de desarrollo tecnológico científico designados por Colciencias.
- Incentivos legales: se desmotiva el desmejoramiento de la calidad por medio de sanciones.
- Incentivos de carácter ético y profesional: en el caso particular de la prestación de servicios de salud, existen incentivos para el mejoramiento de la calidad propios del sector: la calidad se mantiene o se mejora en aras de cumplir con una responsabilidad por representar los intereses del paciente. Como ejemplo, puede brindarse apoyo a los investigadores en la actualización de hojas de vida en la plataforma de Colciencias; asesoría metodológica para la elaboración de protocolos de investigación, procesamiento y análisis de datos estadísticos; apoyo para digitación de datos y uso de tecnologías de la información y la comunicación (TIC); preparación de manuscritos para ser sometidos a revistas, etc.

El SGSSS podrá definir el nivel de cumplimiento de indicadores con el cual las instituciones o los profesionales tienen la posibilidad de acceder a los incentivos propuestos.

7. Factores críticos de éxito para la implementación de la GAI-depresión

- La estructura y la operación de los procesos de capacitación, asesoría y asistencia técnica requeridos por las instituciones prestadoras de salud (IPS) y las entidades administradoras de planes de beneficios (EAPB) son indispensables para el desarrollo de las capacidades institucionales necesarias para el uso inteligente de la GAI-depresión.
- Capacidades institucionales en formación o maduras, para hacer uso tanto de la tecnología GAI-depresión en sí misma, como de las nuevas tecnologías que ella dispone para el abordaje integral de la patología a tratar.
- Un sistema de información en desarrollo o maduro, en el marco del cual las IPS y las EAPB hagan uso inteligente de los indicadores de seguimiento y evaluación de la implementación de la GAI-depresión en su ámbito.
- El estado de desarrollo del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en las instituciones prestadoras y aseguradoras de salud que harán uso de la GAI-depresión.
- La incorporación de la GAI-depresión en los procesos de formación de los trabajadores de la salud involucrados con el abordaje integral de la guía.
- El desarrollo del sistema de incentivos para la implementación de la GAI-depresión en el SGSSS.

8. Tablero de indicadores de seguimiento (de gestión y clínico) de la implementación de la GAI-depresión

En este documento se estima que la implementación de la GAI-depresión supone no solo que los profesionales de la salud disponen de la adherencia suficiente, sino que, además, se dispone de un entorno institucional favorable. Para lograrlo se ha diseñado una serie de indicadores que buscan identificar y medir procesos centrales que pueden afectar la implementación de la GAI-depresión, y estos se han incluido en un tablero general que facilita el proceso de toma de decisiones.

Con el fin de disminuir las barreras y las dificultades en el momento de realizar el plan de implementación de las GAI es de gran importancia articular los indicadores propuestos a continuación, con los diferentes niveles que contempla el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad (SOGC) y su componente del Sistema de Información para la Calidad (SIC). Se preferirá la selección de indicadores de calidad que sirvan para identificar áreas de mejoramiento y monitorizar los procesos de mejora de la calidad (30).

Se espera que la información sea útil para la gestión de la calidad y que se evite generar información que solo incremente el trabajo administrativo en la gestión de servicios de salud, pero sin ser de

utilidad. Con el fin de adaptarlos al SGSSS en Colombia, los indicadores seguirán los lineamientos establecidos por el sistema (31), explicados y ejemplificados en el Manual del Observatorio de Calidad de la Atención en Salud (32). En el Anexo 2 se encuentran las fichas técnicas de los indicadores que deben ser incluidos.

El tablero de indicadores está fundamentado en la metodología de Balanced Score Card, agrupados en dos (2) categorías:

- **Indicadores de gestión:**

Describen el proceso de implementación de las GAI-depresión. Como se expone en el esquema de las fases y estrategias del plan de implementación, habrá un total de cuatro indicadores, de acuerdo con cada fase. En el Anexo 1 de la sección de implementación se encuentran: un indicador de difusión y disseminación, dos indicadores de capacitación y formación, un indicador de adherencia y un indicador de percepción global de satisfacción de los usuarios de las GAI-depresión.

- **Indicadores de desenlace clínico:**

Describen las consecuencias en salud de implementar las recomendaciones. Corresponden a aspectos específicos clínicos y asistenciales que los expertos han determinado como adecuados para el seguimiento de las recomendaciones propuestas en la GAI-depresión. Se eligieron seis indicadores de desenlace (véase anexo 2 de la sección de implementación).

Referencias

- (1) Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia 2010.
- (2) Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines: directions for a new program. Field MJ, Lohr KN editors. Washington DC National Academy Press, 1990.
- (3) Grimshaw J, Rusell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet 1993;1342 (8883):317-22
- (4) Committee to Advise the Public Health service on Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC. National Academy Press, 1990.
- (5) Norheim OF. Healthcare rationing—are additional criteria needed for assessing evidence based clinical practice guidelines? BMJ1999;319:1426-9

- (6) Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157:408-416
- (7) Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-65
- (8) Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02
- (9) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011
- (10) New Zeland Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. 2001
- (11) vanBokhoven MA, Kok G, van der WT. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. *QualSaf Health Care* 2003; 12(3):215-220
- (12) Flottorp S, Oxman AD. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using qualitative methods. *BMC Health Serv res*, 2003;3(1):3
- (13) Anselm AH, Palda V, Guest CB, McLean RF, VAchon MLS, Kelner M, et al. Barriers to communication regarding end-of-life care.: perspectives of care providers. *J Crit Care*. 2005;20(3):214-23
- (14) Ortiz M del R, Álvarez-Dardet C, Ruiz MT, Gascón E. Identificación de barreras a las políticas de nutrición y alimentación en Colombia: estudio por el método Delfos. *Rev Panam Salud Pública*. 2003;14(3):186-92
- (15) Davis R, Turner E, Hicks D, Tipson M. Developing an integrated career and complementency framework for diabetes nursing. *J Clin Nurs*. 2008;17(2):168-74
- (16) Newton PJ, Halcomb EJ, Davidson PM, Dennis AR. Barriers and facilitators to the implementation of the collaborative method: reflections for a single site. *QualSaf Health Care*. 2007;16(6):409-14
- (17) Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and implementation of coronary heart disease prevention in primary care. *Br J Gen Pract*. 2003;53(494):684-9
- (18) Hobbs FD, Erhard L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physician in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey. *Fam Prac*. 2002;19(6):596-604
- (19) Robertson N, Baker R, Hearnshaw H. Changing the clinical behavior of doctors: a psychological framework. *Qual Health Care*. 1996;5(1):51-4

- (20) Flores G, Lee M, Bauchner H, Kastner B. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):496-501
- (21) Wan Q, Harris MF, Zwar N, Vagholkar S. Sharing risk management: an implementation model for cardiovascular absolute risk assessment and management in Australia general practice. *Int J Clin Pract.* 2008;62(6):905-11
- (22) Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes mellitus. Patients' and physicians' different view of the disease. *J Fam Pract.* 2004;49(6):507-12
- (23) Wiene-Ogilvie S, Huby G, Pinnock H, Guillies J, Sheikh A. Practice organizational characteristics can impact on compliance with the BTS/SIGN asthma guideline: qualitative comparative case study in primary care. *BMC Fam Pract.* 2008;9:32
- (24) De Groff A, Boehm J, Goode Green S, Holden D, Seeff LC. Facilitators and challengers to start-up of the colorectal cancer screening demonstration program. *Prev Crhronic Dis.* 2008;5(2):A39
- (25) http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9799241564359_eng.pdf Revisado Agosto 2012
- (26) República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Resolución 1446 de 2006. Por la cual se define el Sistema de Información para la Calidad y se adoptan los indicadores de monitoria del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención en Salud.
- (27) República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Observatorio de calidad de la atención en Salud. Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad de la Atención en Salud. Actualización junio 2011.
- (28) Donabedian A. La Calidad de la Atención Médica, *Revista de Calidad Asistencial* 2001: 16: S29-S38
- (29) República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad, Pautas de Auditoría para el Mejoramiento de la Calidad de la atención en Salud, 2007
- (30) Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Primer on indicator development and application: measuring quality in health care. Accreditation of Healthcare Organizations. 1990.
- (31) República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Resolución 1446 de 2006. Por la cual se define el Sistema de Información para la Calidad y se adoptan los indicadores de monitoria del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención en Salud.
- (32)** República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Observatorio de calidad de la atención en Salud. Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad de la Atención en Salud. Actualización junio 2011.

Lista de anexos

Anexos sección III

Anexo 1_Implementación_Tablero Indicadores

Anexo 2_Implementación_Fichas Técnicas Indicadores

Anexo 3_Implementación_Evaluación GLIA