



P.V.P.: 6 €



[www.mcs.es](http://www.mcs.es)



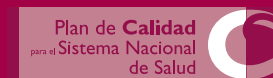
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

GPC sobre el Manejo de la Depresión

Avalia-t Núm 2006/06



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



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

Versión resumida

**GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS**  
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

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

Versión resumida

**GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS**  
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Plan de **Calidad**  
para el Sistema Nacional  
de Salud



**avalia-t**  
Axencia de Avaliación de  
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

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

Edición: año 2008

©: Entidades autoras de la GPC

Edita: Ministerio de Sanidad y Consumo

NIPO: 354-07-034-7

ISBN: 978-84-95463-44-9

Depósito legal: C 4134-2007

Imprime: Tórculo Artes Gráficas, S.A.

“Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Fundación Escola Galega de Administración Sanitaria (FEGAS)”

Esta guía debe citarse:

Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. *Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto*. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t N° 2006/06



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



**avalia-t**  
Axencia de Avaliación de  
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia



# Índice

PRESENTACIÓN . . . . .	7
AUTORÍA Y COLABORACIONES . . . . .	9
1. INTRODUCCIÓN . . . . .	13
2. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DEPRESIÓN MAYOR . . . . .	17
2.1. Definición. . . . .	17
2.2. Diagnóstico . . . . .	18
2.3. Factores de riesgo. . . . .	21
2.4. Cribado de depresión . . . . .	22
2.5. Riesgo de suicidio . . . . .	24
3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO . . . . .	27
3.1 Eficacia general . . . . .	27
3.2 Eficacia comparativa de fármacos . . . . .	29
3.3 Duración del tratamiento. . . . .	38
3.4 Estrategias farmacológicas en la depresión resistente. . . . .	40
4. PSICOTERAPIA . . . . .	49
4.1 La terapia cognitivo-conductual (TCC) . . . . .	50
4.2 La Terapia Interpersonal (TIP) . . . . .	53
4.3 Otras terapias psicológicas. . . . .	55
5. OTROS TRATAMIENTOS . . . . .	59
5.1 Terapia electroconvulsiva . . . . .	59
5.2 Autoayuda guiada . . . . .	62
5.3 Grupos de apoyo . . . . .	64
5.4 Ejercicio físico. . . . .	65
5.5 Acupuntura . . . . .	67
5.6 Hierba de San Juan . . . . .	69
6. ANEXOS. . . . .	71
Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendaciones . . . . .	71
Anexo 2. Lista de abreviaturas . . . . .	72
Anexo 3. Glosario . . . . .	73
Anexo 4. Algoritmo terapéutico . . . . .	76
Anexo 5. Información para pacientes . . . . .	77
7. BIBLIOGRAFÍA . . . . .	91



# Presentación

La práctica asistencial se hace cada vez más compleja por múltiples factores entre los que cobra especial relevancia el incremento exponencial de información científica.

Para que las decisiones clínicas sean adecuadas, eficientes y seguras, los profesionales necesitan actualizar permanentemente sus conocimientos, objetivo al que dedican importantes esfuerzos.

En el año 2003, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) creó el Proyecto GuíaSalud con objeto de la mejora en la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia científica, a través de actividades de formación y de la configuración de un registro de guías de práctica clínica (GPC). Desde entonces, el Proyecto GuíaSalud ha evaluado decenas de GPC, de acuerdo con criterios explícitos generados por su comité científico, las ha registrado y las ha difundido a través de Internet.

A principios del año 2006 la D. G. de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud elaboró el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud que se despliega en 12 estrategias.

El propósito de este plan es incrementar la cohesión del Sistema Nacional de Salud y ayudar a garantizar la máxima calidad de la atención sanitaria a todos los ciudadanos con independencia de su lugar de residencia.

En dicho plan, se encargó la elaboración de ocho GPC a diferentes agencias y grupos expertos en patologías prevalentes relacionadas con las estrategias de salud. La presente guía sobre depresión es fruto de este encargo.

Además, se encargó la definición de una metodología común de elaboración de guías para el SNS, que se ha elaborado como un esfuerzo colectivo de consenso y coordinación entre los grupos expertos en GPC en nuestro país. Esta metodología ha servido de base para la elaboración de esta guía de depresión y del resto de GPC que verán la luz en los próximos meses.

En 2007 se renovó el Proyecto GuíaSalud y se creó la Biblioteca de Guías de Práctica Clínica. Este proyecto profundiza en la elaboración de GPC e incluye otros servicios y productos de medicina basada en la evidencia. Asimismo, pretende favorecer la implementación y la evaluación del uso de GPC en el Sistema Nacional de Salud.

La depresión del adulto supone un importante problema de salud debido a su elevada prevalencia, a la discapacidad y alteración de la calidad de vida que genera y a su enorme impacto económico. Además, es conocida la variabilidad en su manejo, con diferentes actitudes terapéuticas, de derivación o de seguimiento.

Esta guía de práctica clínica aborda la depresión en el adulto y es el resultado del trabajo de un grupo de profesionales pertenecientes a las diferentes disciplinas que integran la asistencia del paciente con depresión. Los integrantes del grupo redactor han dedicado muchas horas a la elaboración de las recomendaciones que sin duda ayudarán a mejorar la atención sanitaria que se presta tanto en la atención primaria como en la especializada. En el proceso de revisión, la guía ha contado con la colaboración de las sociedades científicas y las asociaciones de pacientes implicadas directamente en este problema de salud.

En esta guía se encontrarán respuestas a muchas de las preguntas que plantea la asistencia del paciente adulto con depresión, las cuales vienen dadas en forma de recomendaciones elaboradas de forma sistemática y con la mejor evidencia disponible. Esperamos que todo ello redunde en una atención de mayor calidad a estos pacientes y a sus familias, que es el objetivo que nos anima.

Dr. Alberto Infante Campos  
D. G. de la Agencia de Calidad del SNS

# Autoría y colaboraciones

## **Grupo de Trabajo de la GPC sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto**

**María Álvarez Ariza.** Médico especialista en Psiquiatría. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Servizo Galego de Saúde.

**M<sup>a</sup> Consuelo Carballal Balsa.** Enfermera. Hospital de día de Psiquiatría del área Sanitaria de Ferrol (A Coruña). Servizo Galego de Saúde.

**Emilio Casariego Vales.** Médico especialista en Medicina Interna. Complejo Hospitalario Xeral Calde de Lugo. Servizo Galego de Saúde.

**Elena de las Heras Liñero.** Médico especialista en Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra). Servizo Galego de Saúde.

**Ernesto Ferrer Gómez del Valle.** Médico especialista en Psiquiatría. Complejo Hospitalario de Ourense. Servizo Galego de Saúde.

**Arturo Louro González.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Atención Primaria de Cambre (A Coruña). Servizo Galego de Saúde.

**M<sup>a</sup> Jesús Purriños Hermida.** Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia).

**Jose Luis Rodríguez-Arias Palomo.** Psicólogo clínico. Fundación Pública Hospital Virxe da Xunqueira, Cee (A Coruña). Servizo Galego de Saúde.

**Víctor M. Torrado Oubiña.** Psicólogo clínico. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo de A Coruña. Servizo Galego de Saúde.

**Marta Velasco González.** Médico especialista en Farmacología Clínica. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia).

## **Coordinación**

**Arturo Louro González.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Atención Primaria de Cambre (A Coruña). Servizo Galego de Saúde.

## Colaboración

**Gerardo Atienza Merino.** Técnico senior. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia).

**María Sobrido Prieto.** Documentalista. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia).

## Revisión externa

**José Álvarez Sabín.** Médico especialista en Neurología. Hospital Universitario Vall d'Hebrón (Barcelona). Sociedad Española de Neurología.

**María de la Fe Bravo Ortiz.** Médico especialista en Psiquiatría. Hospital Universitario La Paz (Madrid). Asociación Española de Neuropsiquiatría.

**María Jesús Cerecedo Pérez.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Gerencia de Atención Primaria de A Coruña. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC).

**Rudesindo Couto Nogueira.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Atención Primaria de Forcarei (Pontevedra). Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

**Alberto Fernández Liria.** Médico especialista en Psiquiatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Madrid). Asociación Española de Neuropsiquiatría.

**Montserrat García González.** Psicóloga de la Asociación Alba de Pontevedra. Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental.

**M<sup>a</sup> Jesús Gayoso Orol.** Unidad de Psicogeriatría. Hospital Virgen de la Poveda (Madrid). Sociedad Española de Geriatría y Gerontología.

**Ana García Laborda.** Enfermera especialista en Salud Mental. Centro de Salud Mental de Parla (Madrid). Unión Española de Sociedades Científicas de Enfermería.

**Antonio Gil Núñez.** Médico especialista en Neurología. Hospital Gregorio Marañón (Madrid). Sociedad Española de Neurología.

**Fernando I. Lago Deibe.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Gerencia de Atención Primaria de Vigo (Pontevedra). Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC).

**Germán López Cortacans.** Enfermero especialista en Salud Mental. Centro de Salud de Salou (Tarragona). Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria.

**Diego Palao Vidal.** Médico especialista en Psiquiatría. Director de Salud Mental de la Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell (Barcelona).

**Mario Páramo Fernández.** Médico especialista en Psiquiatría. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (A Coruña). Sociedad Española de Psiquiatría.

**Beatriz Pombo Vide.** Médico especialista en Medicina Interna. Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo. Sociedad Española de Medicina Interna.

**Alejandro Rodríguez González.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Atención Primaria Virgen Peregrina (Pontevedra). Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

**Carmelo Vázquez Valverde.** Catedrático de Psicopatología, departamento de Psicología Clínica. Universidad Complutense de Madrid. Asociación Española de Psicología Clínica y Psicopatología.

### **Sociedades Colaboradoras**

Miembros de las siguientes sociedades o asociaciones han participado en la revisión externa de la GPC:

Asociación Española de Neuropsiquiatría.

Asociación Española de Psicología Clínica y Psicopatología.

Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental.

Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria.

Sociedad Española de Geriátría y Gerontología.

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

Sociedad Española de Medicina Interna.

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Sociedad Española de Neurología.

Sociedad Española de Psiquiatría.

Unión Española de Sociedades Científicas de Enfermería.

### **Declaración de interés**

Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado en la revisión externa, han realizado la declaración de interés que se presenta en el anexo correspondiente de la versión completa de la guía.

# 1. Introducción

Este documento es la versión resumida de la guía, en la que se recoge únicamente el contenido clínico y las recomendaciones realizadas sobre el manejo de la depresión mayor en el adulto. No obstante, existe una versión completa del documento en formato electrónico que incluye, además, la metodología empleada, indicadores de monitorización, aspectos relativos a la difusión e implementación de la guía, recomendaciones de investigación futura y una serie de anexos con las estrategias de búsquedas bibliográficas, tablas de evidencia e instrumentos de evaluación y medidas de resultados. Esta versión completa puede consultarse tanto en la página web de GuiaSalud como en la de Avalia-t.

## Prevalencia y repercusiones sanitarias de la depresión

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión afecta en el mundo a unos 121 millones de personas, de los que menos del 25% tienen acceso a tratamientos efectivos y advierte que una de cada cinco personas llegará a desarrollar un cuadro depresivo en su vida, aumentando este número si concurren otros factores como enfermedades médicas o situaciones de estrés<sup>1</sup>. Además, es previsible que en el año 2020, la depresión pase a convertirse en la segunda causa más común de discapacidad, después de las enfermedades cardiovasculares<sup>2</sup>.

La prevalencia de la enfermedad es variable según el país estudiado y así, el *National Comorbidity Survey Replication* americano observó que un 16,2% de las personas presentaron un trastorno depresivo mayor en algún momento de su vida (prevalencia-vida) y que un 6,6% lo presentaron en los últimos 12 meses (prevalencia-año)<sup>3</sup>, mientras que el Libro Verde elaborado por la Comisión de las Comunidades Europeas estima que la prevalencia anual en la población europea entre 18 y 65 años es del 6,1%<sup>4</sup>.

Un estudio epidemiológico realizado sobre una muestra representativa de la población observó una prevalencia-vida de trastornos mentales del 19% y una prevalencia-año del 8,4%, y reveló que el episodio depresivo mayor es el trastorno mental más frecuente, con una prevalencia-vida del 10,5% y una prevalencia-año del 3,9%<sup>5</sup>. Sin embargo, entre los pacientes hospitalizados la prevalencia de depresión se eleva hasta un 18,9%<sup>6</sup> y algunos grupos, como los inmigrantes no regularizados, son especialmente sensibles a ésta, con un porcentaje del 40,7%<sup>7</sup>.

A juicio de la OMS, el suicidio constituye un problema de salud pública muy importante y en gran medida prevenible, que se traduce en casi un millón de víctimas al año, además de unos costes económicos muy elevados. En España, el número de suicidios consumados ha aumentado en los últimos años, pasando de 1.652 en 1980 (1.237 hombres y 415 mujeres) a 3.399 en 2005 (2.570 hombres y 829 mujeres). La tasa de mortalidad por suicidio ese último año fue de 15,79/100.000 habitantes (12,03/100.000 en los hombres y 3,76/100.000 en las mujeres), observando importantes diferencias al tener en cuenta el grupo de edad en el que se produce el suicidio: 12,48 a los 25-29 años, 17,43 a los 50-54 años, 31,68 a los 70-74 años, 49,45 a los 80-84 años y 79,96 a los 90-94 años<sup>8</sup>.

Según el Ministerio de Sanidad y Consumo, en el año 2005 el gasto en antidepresivos fue superior a los 600 millones de euros, 6 veces más que en 1994. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) representaron en número de envases el 69,5% frente a un 30,5% de otros antidepresivos. La variación de los ISRS respecto a 2004 fue de un +1,07% en número de envases y de un -0,36% en costes, frente a un crecimiento en el uso de otros antidepresivos (la mayoría moléculas nuevas) de un 11,39% en número de envases y un 6,33 en coste<sup>9</sup>.

Por término medio, los pacientes con depresión pierden 11 días por cada periodo de 6 meses, mientras que los individuos sin esta condición únicamente pierden dos o tres<sup>10</sup>.

Debido a su alta prevalencia, al coste que origina su tratamiento, a su papel como uno de los principales factores de riesgo de suicidio (unas cincuenta y ocho mil personas se suicidan cada año en la Unión Europea, cifra que supera la de muertes anuales por accidentes de tráfico, homicidios o VIH/SIDA) y a su impacto en la productividad de las personas, la depresión juega un enorme papel económico no sólo en el sistema sanitario sino también en la sociedad.

## Variabilidad en la práctica clínica

El 14,7% de los pacientes que acuden por cualquier motivo a las consultas de atención primaria presentan depresión, de los que son conocidos el 72% y reciben tratamiento con antidepresivos el 34%<sup>11</sup>. La detección se asocia positivamente con el nivel educacional, la gravedad del cuadro, el grado de incapacidad y la queja de síntomas psicológicos explícitos, mientras que el tratamiento con antidepresivos se asocia al estado civil, la gravedad de la depresión, la frecuencia de visitas al médico de cabecera y la queja de sín-

tomas psicológicos<sup>12</sup>. Así pues, un importante porcentaje de pacientes con depresión no son conocidos y muchos de los conocidos no reciben el tratamiento adecuado<sup>11-13</sup>. Tanto las tasas de detección como las de tratamiento son mayores en las formas más graves de depresión<sup>12</sup> y además, hasta un 26,5% de los pacientes diagnosticados de depresión por el médico de familia no reúnen criterios formales para este diagnóstico<sup>14</sup>.

Un reciente estudio del Atlas de Variaciones en la Práctica Médica<sup>15</sup> examina en 156 áreas de salud de 15 Comunidades Autónomas, los ingresos por condiciones psiquiátricas en hospitales de agudos de la red pública del Sistema Nacional de Salud durante los años 2003 y 2004. Los resultados nos muestran que las psicosis afectivas, entre las que se incluye la depresión mayor, presentan en España una tasa estandarizada de ingresos hospitalarios por 10.000 habitantes entre 0,09 (el área sanitaria más baja) y 12,52 (el área sanitaria más alta), mientras que en Galicia, esta variabilidad es más pequeña, oscilando entre 1,65 y 4,37.

En general la variabilidad en el manejo de la depresión es alta<sup>16</sup>, habiéndose demostrado entre los profesionales de atención primaria en las diferentes tasas de derivación, duración media de las visitas, actitud ante la falta de respuesta terapéutica y seguimiento de los pacientes con depresión<sup>17</sup>.



## 2. Definición y diagnóstico de la depresión mayor

- La realización de un cribado mejoraría los resultados en la depresión mayor?
- ¿Existen factores de riesgo de suicidio en los pacientes con depresión mayor?

### 2.1. Definición

La depresión mayor es un síndrome o agrupación de síntomas en el que predominan los síntomas afectivos (tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo o incluso somático, por lo que podría hablarse de una afectación global de la vida psíquica, haciendo especial énfasis en la esfera afectiva<sup>18</sup>. La base para distinguir estos cambios patológicos de cambios ordinarios, viene dada por la persistencia de la clínica, su gravedad, la presencia de otros síntomas y el grado de deterioro funcional y social que lo acompaña.

Muchos casos de depresión son claramente apreciables en la práctica clínica, aunque raras veces resulta fácil establecer su autonomía diagnóstica respecto de otras entidades psicopatológicas. Así, por ejemplo, la asociación entre trastorno depresivo y de ansiedad es alta y con diversas combinaciones sintomáticas en sus manifestaciones. La depresión también puede concurrir con el abuso de alcohol u otros tóxicos, y con algunas enfermedades orgánicas cerebrales y sistémicas<sup>1</sup>.

Si bien las causas de la depresión no son conocidas, diferentes factores podrían intervenir en su génesis, como determinados factores genéticos, vivencias de la infancia y adversidades psicosociales actuales (contexto social y aspectos de la personalidad). También podrían jugar un papel importante como factores de riesgo en el desarrollo de una depresión, dificultades en las relaciones sociales, el género, el estatus socio-económico o disfunciones cognitivas, aunque lo más probable sea una interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales<sup>19,20</sup>.

## 2.2. Diagnóstico

La posibilidad diagnóstica de un trastorno depresivo se puede plantear a partir de datos observacionales poco específicos, como el deterioro en la apariencia y en el aspecto personal, enlentecimiento psicomotriz, tono de voz bajo, facies triste, llanto fácil o espontáneo, disminución de la atención, verbalización de ideas pesimistas, ideas hipocondríacas, alteraciones del sueño y quejas somáticas inespecíficas.

La edad de inicio de la DM, aunque varía en diferentes estudios, puede establecerse entre los 30 y 40 años, y alcanza un pico máximo de incidencia entre los 18-44<sup>21</sup>. La presentación de la enfermedad puede ser distinta con la edad, y así, los jóvenes muestran síntomas fundamentalmente comportamentales mientras que los ancianos tienen con mayor frecuencia síntomas somáticos<sup>22</sup>.

Existen diversos instrumentos diagnósticos fiables, como la escala de autoevaluación MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*)<sup>23,24</sup> que permiten identificar aquellos individuos que presentan síntomas depresivos y posibilitan que el clínico lleve a cabo una entrevista diagnóstica. Muchos de estos instrumentos son útiles en los centros de Atención Primaria.

El primer episodio de una depresión mayor puede ocurrir en cualquier momento y en algunos casos, en los meses previos a su presentación, los pacientes pueden experimentar un conjunto de síntomas, como ansiedad, fobias, síntomas depresivos mínimos y ataques de pánico<sup>25</sup>. La tendencia a la recurrencia es muy frecuente en esta patología<sup>26</sup>. El episodio depresivo grave puede además venir o no acompañado de síntomas psicóticos, donde además de los criterios establecidos para definir un episodio depresivo grave, aparecen ideas delirantes, alucinaciones o estupor.

Los síntomas depresivos son susceptibles de valoración y ordenamiento según criterios diagnósticos operativos, y los más utilizados, tanto en la clínica como en los estudios de investigación, son las clasificaciones ICD-10<sup>27</sup> y DSM-IV<sup>28</sup>. Su importancia radica en la utilización de criterios diagnósticos homogéneos entre los diferentes profesionales.

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

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

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

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

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

Fuente: Adaptado de OMS. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor 1992.

La CIE-10 utiliza una lista de 10 síntomas depresivos y divide el cuadro depresivo mayor, en leve, moderado o grave (con o sin síntomas psicóticos) (Tablas 1 y 2). En cualquiera de estos casos siempre deben estar presentes al menos dos de los tres síntomas considerados típicos de la depresión: ánimo depresivo, pérdida de interés y capacidad para disfrutar y aumento de la fatigabilidad y el episodio debe durar al menos dos semanas.

El DSM-IV utiliza una lista de 9 síntomas depresivos, requiere también una duración del episodio de al menos dos semanas y divide el cuadro depresivo mayor en leve, moderado o grave, con códigos específicos para la remisión parcial/total o no especificada. El diagnóstico se establece con la presencia de al menos cinco de los síntomas, y debe ser uno de ellos un estado de ánimo depresivo o la pérdida de interés o de capacidad para el placer.

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

A. Criterios generales para episodio depresivo

- El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas
- El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico

B. Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas:

- Humor depresivo de un carácter claramente anormal para el sujeto, presente durante la mayor parte del día y casi todos los días, que se modifica muy poco por las circunstancias ambientales y que persiste durante al menos dos semanas.
- Marcada pérdida de los intereses o de la capacidad de disfrutar de actividades que anteriormente eran placenteras.
- Falta de vitalidad o aumento de la fatigabilidad.

C. Además debe estar presente uno o más síntomas de la siguiente lista, para que la suma total sea al menos de 4:

- Pérdida de confianza y estimación de sí mismo y sentimientos de inferioridad
- Reproches hacia sí mismo desproporcionados y sentimientos de culpa excesiva e inadecuada
- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio o cualquier conducta suicida
- Quejas o disminución de la capacidad de concentrarse y de pensar, acompañadas de falta de decisión y vacilaciones
- Cambios de actividad psicomotriz, con agitación o inhibición
- Alteraciones del sueño de cualquier tipo
- Cambios del apetito (disminución o aumento) con la correspondiente modificación del peso

D. Puede haber o no síndrome Somático\*

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

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

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

Fuente: OMS. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor 1992.

Esta guía de práctica clínica asume la clasificación y definiciones de depresión recogidas en la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (*Trastornos mentales y del comportamiento*, CIE 10<sup>27</sup> con los códigos F32 (episodios depresivos) y F33 (trastorno depresivo recurrente) y por la *American Psychiatric Association (DSM-IV)*<sup>28</sup>, con los códigos 296.2X (trastorno depresivo) y 296.3X (trastorno depresivo recidivante).

## 2.3. Factores de riesgo

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

Entre las variables que incrementan el riesgo de depresión se incluyen factores personales, cognitivos, sociales, familiares y genéticos<sup>29</sup>. Dentro del papel atribuido a las circunstancias personales o sociales se ha destacado la pobreza, las enfermedades crónicas, tanto físicas como mentales<sup>25</sup>, la posible asociación con el consumo de alcohol y tabaco<sup>30</sup> y las circunstancias laborales, ya que los desempleados, discapacitados y las personas en baja laboral por enfermedad o por maternidad presentan depresiones con mayor frecuencia<sup>5</sup>. El estado civil y el estrés crónico parecen relacionarse con una mayor probabilidad de desarrollar depresión<sup>25</sup>, y también se observa que la exposición a adversidades a lo largo de la vida está implicada en el comienzo de trastornos depresivos y ansiosos<sup>31</sup>.

Los descendientes de pacientes con depresión constituyen un grupo de alto riesgo tanto para enfermedades somáticas como psiquiátricas, las cuales comienzan en edades tempranas y persisten durante la edad adulta<sup>32</sup>. Así, los familiares de primer grado de pacientes con trastorno depresivo mayor tienen el doble de posibilidades de presentar depresión que la población general<sup>33</sup>, proporción también importante en los de segundo grado<sup>34</sup>. El patrón de presentación del cuadro también puede ser diferente, encontrando como señal más temprana un trastorno de ansiedad<sup>35</sup>. No obstante, estos estudios familiares por sí mismos no pueden establecer qué cantidad de riesgo proviene de los factores genéticos y qué cantidad del ambiente familiar compartido. Por otra parte, con el progresivo conocimiento del genoma humano se ha hecho posible identificar la localización cromosómica de genes que confieren vulnerabilidad para trastornos como la depresión mayor. Un factor que podría influir en su desarrollo es la presencia de un polimorfismo del gen que codifica el transportador de serotonina, lo que produciría una disminución del transporte de este neurotransmisor<sup>36</sup>.

Los rasgos neuróticos de la personalidad se asocian con una mayor incidencia de casos y recaídas de depresión mayor<sup>37, 38</sup> y probablemente, este rasgo de personalidad infiere mayor susceptibilidad para desarrollar depresión ante los eventos adversos de la vida<sup>39</sup>. Los trastornos de ansiedad son en general factores de riesgo para el desarrollo del primer episodio de depresión

mayor<sup>36,37</sup> y también la distimia se ha visto como un importante predictor del desarrollo posterior de un cuadro depresivo mayor<sup>40</sup>. Por otra parte, se ha observado que pacientes fundamentalmente varones, con antecedentes de ataques de pánico, tenían mayor riesgo de desarrollar depresión mayor. Dicha correlación no se ha encontrado con otros trastornos psiquiátricos<sup>41</sup>. Se ha descrito una asociación entre migraña y depresión, de manera que los pacientes con depresión mayor presentaban mayor riesgo de sufrir migraña y a su vez, los que presentaban migraña (no otro tipo de cefalea) tenían mayor riesgo de depresión mayor<sup>42</sup>. También, la presencia de enfermedad cardiaca y diversas enfermedades endocrinas, como la diabetes, el hipo o hipertiroidismo, el síndrome de Cushing, la enfermedad de Adisson y la amenorrea hiperprolactinémica, parecen aumentar el riesgo de depresión<sup>25</sup>.

Por último, y con el objetivo de crear un modelo predictivo de depresión, se está llevando a cabo en diferentes países de la Unión Europea un estudio prospectivo basado en la realización de encuestas enfocadas sobre factores de riesgo de depresión en Atención Primaria<sup>43</sup>.

## 2.4. Cribado de depresión

Un elevado porcentaje de pacientes con depresión no están diagnosticados ni tratados<sup>11,44,45</sup> por lo que algunos autores proponen la realización de cribados entre la población, con el fin de asegurar que todos sean identificados y reciban el tratamiento adecuado.

Es importante plantearse si la realización de un cribado mejora los resultados en pacientes con depresión mayor y si debiera realizarse de una forma amplia (toda la población general, todos los pacientes que acuden a una consulta) o de una forma limitada (únicamente aquellos pacientes en los que exista algún tipo de riesgo específico).

En un meta-análisis reciente<sup>46</sup>, realizado con el fin de evaluar la validez diagnóstica de los cuestionarios en el cribado de depresión, los autores observaron que los test de una pregunta tienen una sensibilidad del 32% y una especificidad del 96% con valor predictivo positivo (VPP) del 56% y valor predictivo negativo (VPN) del 92%, mientras que los test de dos o tres preguntas tienen una sensibilidad y especificidad del 74%, con un VPP del 38% y un VPN del 93%. Los autores concluyen que los test ultracortos (entre una y cuatro preguntas) parecen ser, en el mejor de los casos, un método para excluir el diagnóstico de depresión y debieran ser usados únicamente cuando existen suficientes recursos para un segundo análisis de los casos inicialmente positivos.

En la GPC de Depresión de NICE<sup>25</sup>, el apartado de cribado de la depresión se basa en dos revisiones sistemáticas. La primera resume el trabajo de la *U.S Preventive Services Task Force* e identifica 14 ensayos clínicos aleatorios en los que se evaluó el efecto del cribado rutinario de la depresión en adultos<sup>47</sup>. La segunda revisa un grupo de nueve ensayos similar al anterior, aunque no idéntico<sup>48</sup>. Las conclusiones de NICE fueron las siguientes:

- El cribado rutinario de la depresión puede ser efectivo en la identificación de un importante número de casos, si bien los datos son limitados sobre si tiene algún efecto beneficioso sobre la sintomatología depresiva, aún disponiendo de un programa de tratamiento accesible.
- En un cribado, un cuestionario de dos preguntas es tan efectivo como un cuestionario más elaborado y se adapta mejor a las características de la Atención Primaria.
- Ninguno de los estudios revisados se ocupó específicamente de las personas consideradas de alto riesgo para desarrollar depresión.

Y sus recomendaciones para la práctica clínica fueron:

- El cribado de la depresión debería ser abordado en Atención Primaria para grupos de riesgo, como los que tienen antecedentes de depresión, enfermedades incapacitantes u otros problemas mentales como la demencia.
- Los profesionales sanitarios deberían tener en cuenta las potenciales causas físicas de la depresión, la posibilidad de que sea causada por la medicación y considerar si es apropiado realizar un cribado.
- El cribado de depresión debería incluir al menos dos preguntas referentes al ánimo y a la capacidad de disfrute de la persona.
- Es necesario investigar acerca del coste-efectividad del cribado en personas consideradas de alto riesgo de presentar depresión.

En 2004, la *Canadian Task Force on Preventive Health Care*<sup>48</sup> publicó una actualización de sus recomendaciones tras la revisión de Pignone *et al*<sup>47</sup>. Este grupo de trabajo recomienda realizar el cribado de la depresión mayor en adultos en Atención Primaria, siempre que vaya unido a un tratamiento y seguimiento efectivos. Por último, la Colaboración Cochrane publicó en 2001 una revisión sobre el tema, actualizada en 2005<sup>49,50</sup> aunque sólo aporta

un ensayo respecto a la GPC de depresión de NICE<sup>25</sup>, en la que sus autores concluyen que los cuestionarios de cribado tienen un impacto mínimo sobre la detección, tratamiento o resultado de la depresión, no debiendo adoptarse esta estrategia por sí sola.

### Resumen de la evidencia

1+	Los test de más de una pregunta (entre dos y tres) son los más apropiados para la realización del cribado de la depresión (46).
1-	Los estudios disponibles en la actualidad nos muestran que si bien existen instrumentos válidos para identificar o excluir casos de depresión, no existen suficientes pruebas acerca de su capacidad para alterar de forma favorable la evolución y pronóstico de la enfermedad (25, 47, 48).
1-	El cribado de la depresión mayor, sin un programa de tratamiento accesible y un seguimiento adecuado, no parece ser efectivo (25, 47, 48).

### Recomendaciones

<input checked="" type="checkbox"/>	De forma general no se recomienda el cribado de la depresión, ya que existen dudas razonables sobre su efectividad a la hora de modificar el curso de la enfermedad si no se acompaña de medidas de seguimiento.
<input checked="" type="checkbox"/>	Debe tenerse en cuenta la posibilidad de patología depresiva en personas con factores de riesgo.
B	Los cuestionarios a utilizar deberían incluir al menos dos preguntas referentes al ánimo y a la capacidad de disfrute de la persona.

## 2.5. Riesgo de suicidio

La depresión es uno de los factores más relacionados con la conducta suicida<sup>51</sup>, siendo ésta el resultado de la confluencia de un gran número de situaciones y factores que se combinan entre sí para generar un abanico que iría desde la simple ideación pasajera hasta el suicidio consumado. Las variables que intervienen en la producción de la conducta suicida son muchas, e incluyen factores biológicos, así como variables sociodemográficas, psiquiátricas y psicosociales<sup>52-54</sup>.

Uno de los principales problemas que surgen al interpretar los hallazgos de los estudios acerca de la conducta suicida es su baja representatividad, ya que el suicidio es una conducta infrecuente.

La guía NICE recoge la importancia de la gravedad del episodio depresivo mayor como factor de riesgo de suicidio<sup>25</sup>, señalando otros autores la importancia de la desesperanza<sup>55</sup>.

Dos estudios prospectivos con un seguimiento de 18-24 meses observaron diferentes porcentajes de intento de suicidio o su consumación, oscilando entre el 8%<sup>56</sup> y el 16,6%<sup>57</sup>, sin precisar en ellos la gravedad del trastorno depresivo. En el primer estudio<sup>56</sup>, el riesgo de suicidio fue significativamente mayor en los periodos de remisión parcial y durante el episodio que en el periodo de remisión total. Tras un análisis multivariante, los factores más importantes fueron la duración del episodio depresivo, los intentos de suicidio y la falta de pareja. En el segundo estudio<sup>57</sup>, se abordaron los factores de riesgo asociados con el comportamiento suicida, observando que la historia familiar de suicidios previos, los antecedentes de drogadicción o tabaquismo, los trastornos límite de la personalidad y la separación familiar en edad temprana multiplican por tres el riesgo de actos suicidas en hombres con depresión mayor. En las mujeres, el riesgo de suicidio fue mayor en aquellas con intentos previos e ideación suicida, y se incrementaba tres veces el riesgo de suicidio con cada intento previo.

**Tabla 3. Factores de riesgo de suicidio en personas con depresión mayor**

- Antecedentes de intentos de suicidio previos.
- Antecedentes de suicidio en la familia
- Comorbilidad en el Eje II (diagnóstico por ejes de DSM-IV): T. límite personalidad.
- Impulsividad.
- Desesperanza.
- Eventos vitales tempranos traumáticos.
- Estrés vital.
- Bajo apoyo social-pareja.
- Sexo masculino.
- Abuso-dependencia de alcohol u otras drogas.

Fuente: elaboración propia

El comportamiento impulsivo y agresivo como factor de riesgo de suicidio fue estudiado en un estudio de casos (pacientes varones que se suicidaron durante un episodio depresivo) y controles (pacientes varones vivos con depresión mayor). Los autores observaron que el abuso o dependencia de alcohol u otras drogas y el trastorno límite de la personalidad aumentan el

riesgo de suicidio en pacientes con depresión mayor, así como altos niveles de impulsividad y agresividad<sup>58</sup>.

Por último, un estudio retrospectivo de 21 años de seguimiento que incluyó 785 pacientes con depresión encontró que las únicas variables significativas predictoras de suicidio tras un análisis univariante fueron la tendencia suicida, valorada con 7 puntos en la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS) y la historia de intentos previos de suicidio<sup>59</sup>.

### Resumen de la evidencia

3	El riesgo de suicidio se incrementa durante el episodio de depresión mayor y en el período de remisión parcial (56).
3	Los intentos autolíticos previos por parte del paciente se asocian significativamente a la probabilidad de un futuro suicidio consumado (56, 57, 59).
3	El abuso o dependencia de alcohol u otras drogas, el trastorno límite de la personalidad y los niveles altos de impulsividad y agresividad aumentan el riesgo de suicidio en varones con trastorno depresivo mayor (58).
3	Aunque la información clínica es escasa y heterogénea, hay pruebas que sugieren que existe una diferencia en los factores de riesgo de suicidio en pacientes con depresión mayor en relación al sexo, la edad, la gravedad y duración del episodio, el estado civil y a la comorbilidad (alcoholismo y drogadicción) (57).

### Recomendaciones

<input checked="" type="checkbox"/>	En todo paciente con un trastorno depresivo mayor se recomienda explorar las ideas de muerte y de intención autolítica.
<input checked="" type="checkbox"/>	La historia clínica de un paciente con depresión mayor deberá recoger siempre los intentos autolíticos previos.
<input checked="" type="checkbox"/>	En pacientes con alto riesgo de suicidio se recomienda un apoyo adicional frecuente y valorar su derivación urgente al especialista de salud mental.
<input checked="" type="checkbox"/>	Deberá considerarse la hospitalización en aquellos pacientes con alto riesgo de suicidio.

## 3. Tratamiento farmacológico

- ¿Existe algún fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la depresión mayor leve, moderada o grave?
- ¿Hay algún fármaco mejor que otro en el tratamiento de la depresión mayor?. ¿Cuál es el tiempo de espera para valorar la eficacia de un fármaco?
- ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento farmacológico tras la remisión del cuadro depresivo?
- ¿Qué estrategias farmacológicas están indicadas en la depresión resistente?

### 3.1 Eficacia general

Una revisión sistemática de 35 ensayos clínicos aleatorios (ECA) (con 2013 pacientes y varios grados de depresión) donde se compararon dosis bajas de antidepresivos tricíclicos (ADT) (75-100 mg) con placebo, mostró que dosis bajas de estos fármacos presentan 1,65 y 1,47 veces más probabilidades que el placebo de lograr una respuesta a las cuatro y seis-ocho semanas, respectivamente. La dosis estándar de ADT no obtuvo mayor respuesta y sin embargo aumentaron el número de abandonos debido a efectos secundarios<sup>60</sup>.

Otra revisión sistemática posterior (9 ECA, 751 pacientes con diagnóstico primario de episodio depresivo) evaluó la eficacia de los ADT frente a “placebos activos” y encontró una diferencia estadísticamente significativa en favor del fármaco activo, aunque el análisis de resultados produjo una estimación combinada del efecto a favor del antidepresivo de pequeño tamaño y hubo una heterogeneidad en los resultados a causa de un ensayo altamente positivo<sup>61</sup>.

Un meta-análisis en pacientes atendidos en atención primaria (15 ECA de baja calidad, sin reflejar la gravedad de la depresión y utilizando ADT en diez ensayos y en el resto, ISRS o una asociación de éstos con ADT), demostró una eficacia de los fármacos superior al placebo<sup>62</sup>.

La guía de NICE no recomienda el empleo de fármacos en depresión leve por presentar un bajo riesgo-beneficio y recomienda considerarlos tras fracaso de otras estrategias terapéuticas, si hay problemas psicológicos o médicos asociados o historia previa de depresión moderada o grave<sup>25</sup>.

Un gran número de estudios muestran eficacia en la respuesta frente a placebo en depresión moderada<sup>25</sup> aunque hay autores que postulan la existencia de una sobreestimación del efecto debido a sesgo de publicación<sup>63</sup>. Se han observado mayores tasas de respuesta y remisión en el empleo de escitalopram y citalopram a dosis altas (20 mg y 40 mg respectivamente) en 3 ECA con 1321 pacientes en total durante 8 semanas<sup>64-66</sup>. De igual modo, en un meta-análisis que incluyó 6 ECA con 1978 pacientes con puntuación  $\geq 15$  en la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), se demostró la eficacia de duloxetina frente a placebo<sup>67</sup>. Las tasas de remisión fueron superiores al placebo únicamente con dosis más altas que las actualmente recomendadas para este fármaco ( $p \leq 0,02$ ). La paroxetina como comparador activo, también presentó eficacia clínica y tasas de remisión superiores al placebo. En el tratamiento de la depresión mayor moderada, la reboxetina fue superior al placebo en 5 de 12 estudios controlados de corta y larga duración y comparable en eficacia a comparadores activos en 3 de 3 estudios controlados<sup>68</sup>. Hay estudios con formulaciones de liberación prolongada, como en el caso de la venlafaxina, que también presentaron tasas de respuesta y remisión estadísticamente significativas en comparación con placebo<sup>69</sup>.

En la depresión grave NICE recoge datos firmes respecto a la tasa de respuesta de ISRS frente al placebo, aunque débiles respecto a tasas de remisión<sup>25</sup>. Para la reboxetina las tasas de respuesta tanto en pacientes hospitalizados como externos fueron superiores al placebo (entre el 20 y 52%), al igual que sus comparadores activos (desimipramina, fluoxetina, imipramina)<sup>70</sup>. También demostró diferencias significativas en la tasa de remisión<sup>71</sup>.

### Resumen de la evidencia

	No existen datos suficientes que permitan evaluar dosis bajas de antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la depresión mayor.
4	No existen datos de calidad acerca del beneficio-riesgo del tratamiento farmacológico de la depresión leve (25).
1++	El empleo de fármacos antidepresivos mejora la depresión moderada y grave (25).
1+	Los nuevos antidepresivos presentan tasas de respuesta y remisión superiores a placebo (25, 64-71).

## Recomendaciones

A	Los fármacos antidepresivos representan un tratamiento de primera línea en la depresión moderada o grave.
<input checked="" type="checkbox"/>	En la depresión leve pueden considerarse otras estrategias terapéuticas antes que los fármacos antidepresivos.
D	Se recomienda el empleo de fármacos en aquellos pacientes con depresión leve y antecedentes de episodios moderados o graves.
D	Se recomienda el empleo de fármacos en depresión leve ante la presencia de otras enfermedades médicas o comorbilidad asociada.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se recomienda citar en el plazo máximo de 15 días a cualquier paciente con depresión que no reciba tratamiento farmacológico.

## 3.2 Eficacia comparativa de fármacos

La utilización de fármacos para los trastornos depresivos se generalizó a partir de los años 50 tras el descubrimiento de la imipramina y amitriptilina, los primeros eficaces. La amitriptilina inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina aumentando su concentración sináptica y permanece como fármaco estándar en los estudios de comparación de ADT con otros fármacos. Más tarde aparecieron los ISRS, entre los que la fluoxetina fue el primero que se mostró eficaz y es el más utilizado hasta el momento<sup>72</sup>. Los ISRS son una clase heterogénea de fármacos que producen una inhibición selectiva de la recaptación de serotonina, con una diferente potencia de los compuestos existentes. También existen diferencias en sus acciones farmacológicas secundarias, como el bloqueo de la recaptación de noradrenalina y dopamina, la acción agonista de los receptores 2c de serotonina, la acción antagonista de los receptores colinérgicos muscarínicos, etc. En los últimos años han aparecido antidepresivos que actúan sobre la neurotransmisión adrenérgica y serotoninérgica, con características farmacológicas diversas. En la tabla 4 aparecen los principales antidepresivos comercializados en España.

A pesar de este arsenal terapéutico, alrededor del 38% de los pacientes no responden al tratamiento con los ISRS y los nuevos antidepresivos durante 6-12 semanas y el 54% no alcanzan la remisión<sup>73</sup>.

## ADT frente a ISRS

La guía de depresión de NICE<sup>25</sup> incluye la mayoría de los estudios publicados sobre ADT, con muestras suficientes para determinar su eficacia en comparación con otros tipos de antidepresivos, su tolerabilidad y sus efectos adversos. Las comparaciones incluidas por NICE fueron de amitriptilina con citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, amoxapina, desipramina, imipramina, lofepramina, minaprina, nortriptilina, trimipramina, maprotilina, mianserina, trazodona, fenelzina y mirtazapina.

Aunque se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la amitriptilina frente a otros antidepresivos (tanto individual como de clase), ésta no fue clínicamente relevante. Tampoco se observaron diferencias clínicamente significativas entre la amitriptilina y otros antidepresivos (de todos los grupos), cuando se compararon los ADT como grupo con otros antidepresivos, teniendo en cuenta los porcentajes de respuesta, la reducción de síntomas y las remisiones. En pacientes hospitalizados se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque no clínicamente relevantes, en el porcentaje de respuesta entre los ADT y otros antidepresivos y una diferencia significativa a favor de los ADT, en comparación con otros antidepresivos, en la disminución de síntomas. Sin embargo, en pacientes ambulatorios parece existir una diferencia clínicamente significativa a favor de otros antidepresivos medida mediante tasas de respuesta, pero no en la reducción de síntomas.

En una revisión Cochrane posterior no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en la disminución de síntomas, en las tasas de respuesta entre la fluoxetina y los ADT, ni entre la primera y los antidepresivos en comparaciones individuales<sup>72</sup>

**Tabla 4. Principales antidepresivos comercializados en España.**

Principio	Clasificación	Dosis diaria	Frecuencia	Particularidades
Amitriptilina	ADT	50-200 mg	Dos o tres veces/día	Más abandonos por efectos adversos que los ISRS.
Clomipramina	ADT	100-150 mg	Varias veces/día	
Imipramina	ADT	50-200 mg	Varias veces/día	
Nortriptilina	ADT	75-100 mg. Hasta 150 mg en hospitalizados	Varias veces/día	

Maprotilina	Relación con ADT	25-150 mg	Una o varias veces/día	Visión borrosa y somnolencia.
Trazodona	Relación con ADT	150-400 mg y hasta 600 mg en hospitalizados	Varias veces/día	Más sedación, hipotensión postural y náuseas.
Mianserina	Relación con ADT	30-200 mg	Una o varias veces/día	Más somnolencia que otros ADT. Útil en tratamientos combinados.
Citalopram	ISRS	20-60 mg	Una vez/día	Náuseas, boca seca, sudoración y temblor. Menos abandonos.
Escitalopram	ISRS	10-20 mg	Una vez/día	
Fluoxetina	ISRS	20 mg-60 mg 90 mg (semanal)	Cada 12-24/ horas o una vez/ semana	Más sudoración, náusea y pérdida de peso.
Fluvoxamina	ISRS	100-300 mg	Una o dos veces/día	Náuseas, nerviosismo y sudoración.
Paroxetina	ISRS	20-50 mg	Una vez/día	Aumento de peso, mayor disfunción sexual y síndrome de discontinuación.
Sertralina	ISRS	50-200 mg	Una vez/día	Más diarrea que resto del grupo.
Bupropion	ISRND, otros	150-300 mg	Una vez/día	Menos problemas de disfunción eréctil y menor aumento de peso.
Duloxetina	ISRSN	60 mg	Una vez/día	Sin estudios de prevención de recaídas (6 meses).
Mirtazapina	ISRSN, otros	15-45 mg	Una vez/día	Respuesta más rápida, mayor aumento de peso.
Reboxetina	ISRN	8-12 mg	Varias veces/día	Síntomas vegetativos. Taquicardia e hipotensión leve relacionada con la dosis.
Venlafaxina	ISRSN	75-325 mg 75-225 mg (retard)	Varias veces/día o cada 24 horas (retard)	Efectos secundarios potencialmente más graves. Requiere seguimiento cardiovascular estrecho.

Fuente: elaboración propia. ADT: antidepresivos tricíclicos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRN: inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina; ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRND: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y dopamina.

## Acceptabilidad y tolerancia del tratamiento

La fluoxetina tuvo menos abandonos tempranos debidos a efectos secundarios que la amitriptilina y otros ADT<sup>25</sup>.

### **Comparación entre ISRS**

Existen numerosos ECA publicados comparando la fluoxetina con otros ISRS y otros ISRS entre sí, si bien los estudios suelen ser de corta duración, con diferentes poblaciones, validez interna limitada (muchas pérdidas) y financiados por la compañía propietaria de la patente de alguno de los fármacos estudiados. En algunos meta-análisis incluidos en la revisión de la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*<sup>73</sup> se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de algunos fármacos, aunque estas diferencias fueron pequeñas y probablemente no clínicamente relevantes. Los pacientes tratados con escitalopram parece que responden en mayor proporción que los tratados con citalopram, con un número necesario a tratar (NNT) para obtener un respondedor adicional a las 8 semanas de 14. Los pacientes tratados con sertralina tuvieron una reducción adicional de 0.75 puntos en la HAM-D-17 comparado con los tratados con fluoxetina, y el NNT para ganar un respondedor adicional a las 6-12 semanas era de 14. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mejora de la sintomatología ni en las tasas de respuesta entre fluoxetina y paroxetina ni entre paroxetina y sertralina<sup>73</sup>. Estos hallazgos son concordantes con una revisión Cochrane anterior<sup>72</sup>, en la que se observaron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia y la tolerabilidad entre la fluoxetina y otros antidepresivos, aunque con un significado clínico incierto y sin que puedan extraerse implicaciones definitivas para la práctica clínica.

## Acceptabilidad y tolerancia del tratamiento

Los estudios de eficacia no indican ninguna diferencia substancial en relación a la adherencia al tratamiento entre los ISRS y los nuevos antidepresivos. Los efectos secundarios más frecuentes y comunes son: estreñimiento, diarrea, vértigos, dolor de cabeza, insomnio, náusea, y somnolencia. La náusea y los vómitos fueron los motivos más frecuentes de abandono en los estudios de eficacia<sup>73</sup>.

Aunque los ISRS y los nuevos antidepresivos de segunda generación tienen perfiles adversos similares y la fuerza de las pruebas es alta<sup>72, 73</sup> hay algunas diferencias:

- Al analizar los pacientes que abandonaron el ensayo por cualquier motivo, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la fluoxetina y cada ISRS, con la excepción de una posible ventaja de la sertralina<sup>73</sup>.
- La sudoración fue más frecuente en los pacientes tratados con fluoxetina que en los tratados con paroxetina y las náuseas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con fluoxetina que en aquellos tratados con fluvoxamina. Como clase, los ISRS indujeron menos pérdida de peso que la fluoxetina<sup>72</sup>. La paroxetina produjo mayores aumentos de peso que la fluoxetina y la sertralina<sup>73</sup>.
- En la mayoría de los estudios, la sertralina presentó índices más altos de diarrea que los fármacos con los que se comparó: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona y paroxetina. Su incidencia fue alrededor de un 8% más alta que los fármacos con los que se comparó, incluyendo fármacos de segunda generación de otros grupos. Sin embargo, no está claro que estos hallazgos se puedan extrapolar a otros antidepresivos de segunda generación<sup>73</sup>.
- Los síndromes de discontinuación (ej., dolor de cabeza, vértigos, náusea) ocurrieron entre un 0 y un 86% de pacientes (referido a todos los fármacos de segunda generación). Dentro de los ISRS, los pacientes tratados con paroxetina presentaron la incidencia más alta de este problema, y la fluoxetina la incidencia más baja<sup>73</sup>.
- En ensayos uno frente a otro, la paroxetina presentó índices más altos de disfunción sexual que fluoxetina, fluvoxamina y sertralina<sup>73</sup>.
- Existe escasa información sobre el riesgo comparativo de acontecimientos adversos raros pero graves, como suicidio, convulsiones, hiponatremia, hepatotoxicidad y síndrome serotoninérgico, lo que impide plantear conclusiones firmes, aunque los clínicos deben tener presente que esos riesgos existen durante el curso de cualquier tratamiento con un antidepresivo de segunda generación<sup>73</sup>.

### **Comparación entre ISRS/nuevos antidepresivos**

Una revisión Cochrane<sup>72</sup> no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la fluoxetina y cualquier antidepresivo heterocíclico, utilizando una medida de resultado continua. Sin embargo, existen algunos estudios que comparan fluoxetina con bupropion, mirtazapina y trazodona,

sertralina con venlafaxina y mirtazapina, paroxetina con duloxetina y venlafaxina y citalopram con mirtazapina, y aunque en algunas comparaciones se encontraron diferencias estadísticamente significativas, éstas no fueron clínicamente relevantes.

Los pacientes tratados con venlafaxina tuvieron un efecto adicional, estadísticamente no significativo, de una reducción de 1,31 puntos en la escala de HAM-D 17 comparado con los tratados con fluoxetina. El NNT para ganar a un respondedor adicional en 6 a 12 semanas con venlafaxina fue de 12<sup>73</sup>. Este análisis fue concordante con otro previo en el que la venlafaxina resultó ser significativamente más eficaz que la fluoxetina, tanto en un resultado dicotómico como continuo<sup>72</sup>. Sin embargo, la venlafaxina tiene tasas de abandono mayores, precisa una monitorización de la tensión arterial, presenta más riesgo cardiovascular y la sobredosis es más peligrosa<sup>25</sup>.

La reboxetina tiene una eficacia similar a la paroxetina<sup>74</sup> y el citalopram (excepto en grupos concretos) y con menos problemas de disfunción sexual que ambos<sup>74-76</sup>, aunque con más abandonos por efectos adversos que el citalopram<sup>75,76</sup>.

Aunque es creencia general que el inicio del efecto de los fármacos antidepresivos no se produce hasta pasadas 4 ó 6 semanas, apenas hay estudios diseñados con esta variable como medida de resultado e incluso algunos contradicen esta creencia. Así, un meta-análisis observó que más de la mitad de los pacientes que responden a las 8 semanas empiezan a mejorar en la segunda semana y el 75% en la cuarta. Es más, la falta de respuesta a las 4-6 semanas se asocia con un 73-88% de probabilidad de que no inicien una respuesta a la octava semana<sup>77</sup>. Otra revisión<sup>78</sup> observó que la respuesta terapéutica a los ISRS es mayor en la primera semana, con una disminución progresiva en las siguientes y un tercer estudio<sup>79</sup>, que entre el 60% y el 62% de la mejoría tiene lugar en las primeras 2 semanas de tratamiento.

Siete estudios de baja calidad y posibilidad de sesgos encontraron que la mirtazapina tiene un inicio de acción más rápido que citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina. El NNT para conseguir un respondedor adicional después de 1 ó 2 semanas de tratamiento fue de 7 y sin embargo, después de 4 semanas de tratamiento, la mayoría de las tasas de respuesta fueron similares. Los pacientes tratados con escitalopram alcanzaron la remisión 7 días antes que los tratados con venlafaxina y asimismo, los tratados con citalopram presentaron un inicio de efecto más rápido que la fluoxetina sin que hubiese diferencias entre ellos en el porcentaje de respondedores<sup>73</sup>.

## Aceptabilidad y tolerancia del tratamiento

Al considerar el número total de pacientes que abandonaron durante los ensayos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la fluoxetina y los diferentes antidepresivos heterocíclicos<sup>72</sup>. Los pacientes a tratamiento con fluoxetina o sertralina tuvieron mayor disfunción sexual que los que tomaron bupropion<sup>73</sup>, mientras que la reboxetina tuvo una alta tasa de abandonos, aunque interfirió menos con la función sexual.

La mirtazapina produjo un aumento del peso considerablemente mayor que los demás fármacos (entre 0, 8 y 3 kilos después de 6-8 semanas de tratamiento) y un mayor número de pacientes que abandonaron debido a acontecimientos adversos. El citalopram y el escitalopram produjeron más náusea, temblor y flatulencia que la mirtazapina<sup>73</sup>. La paroxetina produjo a su vez mayores aumentos de peso que la fluoxetina y la sertralina<sup>73</sup>. Por otra parte, un importante estudio observacional reveló que los pacientes tratados con venlafaxina presentaron un mayor riesgo de suicidio que los tratados con citalopram, fluoxetina y dotiepina<sup>80</sup>.

El suicidio es un evento infrecuente y los ensayos clínicos suelen ser de corta duración y de pequeño tamaño muestral, por lo que no tienen poder estadístico suficiente para detectar diferencias<sup>80, 81</sup>. Los meta-análisis, aparte de incluir estudios de corta duración no suelen recoger el suicidio o la presencia de cualquier daño autoinfligido como medida de resultado<sup>80, 81</sup>. Tampoco hay meta-análisis que demuestren una mayor frecuencia de ideas, intentos o suicidios consumados en los pacientes adultos tratados con antidepresivos, aunque sí en pacientes menores de 24 años<sup>81-83</sup>. La poca frecuencia de este evento y el hecho de que la propia depresión pueda tener el mismo resultado que el tratamiento, son los mayores problemas a la hora de interpretar los resultados relacionados con este tema y hace que no esté cerrado<sup>81</sup>.

## Comparación de nuevos fármacos entre sí

Existen pocos estudios y alguno con poder estadístico insuficiente para detectar diferencias significativas o clínicamente relevantes, por lo que los resultados no son concluyentes. En general, las diferencias encontradas fueron de magnitud modesta y sus implicaciones clínicas permanecen indefinidas. Así, la revisión de la AHRQ<sup>73</sup> encontró estudios comparativos entre mirtazapina y trazodona, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia; entre venlafaxina y trazodona con algunos resultados favorables a venlafaxina y un perfil de efectos adversos diferente: mejor sueño y más vértigo con trazodona y más náusea con venlafaxina.

Con posterioridad a esta revisión se publicó un estudio comparativo entre mirtazapina y venlafaxina (de liberación prolongada) que apuntó una respuesta precoz con mirtazapina independiente de su efecto sedativo<sup>84</sup> y otro estudio entre trazodona (de liberación prolongada) y sertralina, que no mostró diferencias en los principales resultados y sí algunas en los efectos adversos, como más tendencia al sueño con trazodona y alteraciones gastrointestinales con sertralina<sup>85</sup>.

No se encontraron ensayos que comparasen directamente duloxetine con venlafaxina, excepto un meta-análisis en el que se comparaba indirectamente la eficacia y la seguridad de la venlafaxina de liberación retardada y la duloxetine, sin que se encontraran diferencias significativas<sup>69</sup>.

Por último, los estudios de comparación indirecta fueron consistentes con los que compararon fármaco con fármaco, sin que se detectasen diferencias en el riesgo relativo de respuesta medida con la escala HAM-D 17.

### Resumen de la evidencia

1++	Los ADT, como grupo, son tan eficaces como los ISRS en el tratamiento de la depresión mayor. Sin embargo, presentan peor tolerabilidad y mayor número de efectos adversos, que causa un abandono prematuro superior del tratamiento por parte de los pacientes en relación con los ISRS (25, 72).
1-	En eficacia, existen algunas diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos ISRS, si bien son clínicamente poco relevantes. Los perfiles de efectos adversos son similares entre los ISRS, aunque hay diferencias en efectos adversos concretos (73).
1-	La diferente eficacia encontrada entre fármacos antidepresivos nuevos fue de modesta magnitud y sus implicaciones clínicas permanecen indefinidas. Además, entre los fármacos nuevos existen diferencias en el perfil de efectos adversos (72, 73).
1+	El inicio de la mejoría empieza generalmente en la primera o segunda semana de tratamiento y la falta de respuesta a las 4-6 semanas se asocia con un 73-88% de probabilidad de que no inicien una respuesta en 8 semanas (73, 77).
1++	Alrededor de un 38% de pacientes no responden al tratamiento con antidepresivos de segunda generación tras 6-12 semanas y un 54% no alcanzan la remisión (73).

1+	Los nuevos antidepresivos suponen una alternativa terapéutica más, sin ventajas relevantes en eficacia, aunque con perfiles de efectos adversos diferenciados (69, 73).
1-	Los pacientes tratados con venlafaxina tuvieron más efectos adversos y potencialmente más peligrosos que los tratados con fluoxetina y únicamente un efecto clínico adicional no significativo (25).

## Recomendaciones

A	Se recomiendan los ISRS como fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión mayor.
B	En caso de que un fármaco ISRS no sea bien tolerado debido a la aparición de efectos adversos, deberá cambiarse por otro fármaco del mismo grupo.
A	A los pacientes que reciban tratamiento con cualquier antidepresivo tricíclico y no lo toleren se les deberá prescribir un ISRS.
<input checked="" type="checkbox"/>	Los ADT son una alternativa a los ISRS si el paciente no ha tolerado al menos dos fármacos de ese grupo o es alérgico a los mismos.
<input checked="" type="checkbox"/>	Los nuevos fármacos podrían utilizarse en caso de intolerancia a los ISRS, guiándose por el perfil de sus efectos adversos.
B	Perfiles concretos de pacientes podrían aconsejar diferentes fármacos, guiándose más por los efectos adversos que por su eficacia.
A	La venlafaxina debe considerarse un tratamiento de segunda línea en pacientes con depresión mayor.
<input checked="" type="checkbox"/>	Antes de iniciar un tratamiento antidepresivo, el profesional sanitario deberá informar adecuadamente al paciente de los beneficios que se esperan alcanzar, de los efectos secundarios frecuentes, infrecuentes y personalizados que pudieran surgir, tanto a corto como a largo plazo y especialmente de la duración del tratamiento.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se recomienda informar especialmente del posible retraso del efecto terapéutico de los antidepresivos.
<input checked="" type="checkbox"/>	El seguimiento de los pacientes con tratamiento farmacológico antidepresivo debe ser estrecho, al menos en las 4 primeras semanas.

☑	<p>Todos los pacientes que presenten una depresión mayor moderada y sean tratados con fármacos antidepresivos deberán ser valorados nuevamente antes de 15 días tras la instauración del tratamiento.</p>
☑	<p>Todos los pacientes que presenten una depresión mayor grave y sean tratados ambulatoriamente con fármacos antidepresivos deberán ser valorados nuevamente antes de 8 días tras la instauración del tratamiento.</p>

### 3.3 Duración del tratamiento

El riesgo de recurrencia en la depresión mayor es alto y así, la mitad de los pacientes tienen un nuevo episodio después de sufrir el primero, el 70% después de dos y hasta el 90% después de tres<sup>86</sup>. Por este motivo, una cuestión importante en el tratamiento de la depresión mayor es el tiempo que debe mantenerse el tratamiento farmacológico tras la recuperación para prevenir la recurrencia.

Existen pocos estudios diseñados específicamente para valorar esta cuestión y no existe acuerdo definitivo en las recomendaciones de otras guías<sup>25, 86, 87</sup>.

En general, los pacientes que dejan el tratamiento antidepresivo tienen mayor riesgo de recurrencia que los que lo siguen tomando y teóricamente, los pacientes con mayor riesgo de recurrencia serían los que más se beneficiarían de una pauta prolongada<sup>88</sup>. Además, cuanto más se prolonga el tratamiento, menor es la diferencia en el riesgo de recurrencia entre los pacientes tratados y los controles. Es decir, el beneficio de prolongar el tratamiento va disminuyendo con el tiempo<sup>89, 90</sup>. Ajustar el tiempo de duración del tratamiento tras la recuperación al tipo de paciente es el reto de esta cuestión.

En un estudio doble ciego, 395 pacientes cuyos síntomas habían remitido previamente tras 12-14 semanas de tratamiento con fluoxetina fueron asignados a una de estas opciones: placebo 50 semanas, fluoxetina 14 semanas seguida de placebo 36 semanas, fluoxetina 38 semanas, seguida de placebo 12 semanas o fluoxetina 50 semanas. La conclusión fue que el tratamiento debe mantenerse como mínimo 26 semanas tras la recuperación, ya que el porcentaje de recaídas fue significativamente mayor en los pacientes con tratamiento placebo a las 14 y 38 semanas. Estas diferencias entre placebo y fluoxetina fueron de menor tamaño a medida que pasaron las semanas, hasta que no hubo diferencias estadísticamente significativas a las 62 semanas<sup>89</sup>.

En otro estudio doble ciego estas diferencias sí resultaron estadísticamente significativas a favor de mantener el tratamiento farmacológico 12 meses<sup>91</sup>.

Información derivada de un análisis conjunto de estudios a corto plazo (6-12 meses) encontró un NNT inferior en los tratados durante 12 meses que en los tratados durante 6, lo que parece recomendar el mantenimiento del tratamiento durante un año tras un primer episodio<sup>87</sup>.

La variable que se asocia a un mayor riesgo de recurrencia y a un mayor beneficio con el mantenimiento del tratamiento es el número de episodios previos<sup>94, 95</sup> y no parece que tengan relevancia el patrón de respuesta<sup>92</sup> ni el tiempo de recuperación tras el inicio del tratamiento<sup>25</sup>.

Por último, NICE recomienda mantener el tratamiento con fármacos antidepresivos durante al menos 6 meses tras la remisión del episodio y en ese momento valorar con el paciente la posibilidad de prolongarlo teniendo en cuenta el número de episodios previos y la presencia de síntomas residuales<sup>25</sup>.

### Resumen de la evidencia

1+	El riesgo de recurrencia es menor cuánto más se prolonga el tratamiento farmacológico (87, 89, 91).
1+	El beneficio de esta prolongación disminuye con el tiempo y no está claro cual es el periodo óptimo (89, 90).
1+	Los pacientes con episodios previos de depresión son los más beneficiados de esta prolongación, por su alto riesgo de recurrencia (94, 95).

### Recomendaciones

A	El tratamiento farmacológico debe mantenerse en todos los pacientes, al menos durante 6 meses tras la remisión.
B	En pacientes con algún episodio previo o presencia de síntomas residuales, el tratamiento debe mantenerse al menos 12 meses tras la remisión.
<input checked="" type="checkbox"/>	En pacientes con más de 2 episodios previos, el tratamiento debe mantenerse al menos durante 24 meses tras la remisión.
B	La dosis del fármaco empleado durante la fase de mantenimiento debe ser similar a aquella con la que se consiguió la remisión.

## 3.4 Estrategias farmacológicas en la depresión resistente

No existe un acuerdo general sobre cuándo una depresión debe considerarse resistente. En el consenso de la Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental se habla de depresión resistente cuando un paciente no mejora tras el tratamiento con un fármaco de acción antidepresiva contrastada, en dosis terapéuticas y durante el tiempo adecuado<sup>93</sup>. 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<sup>25</sup>. 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 dosis y tiempo adecuados<sup>86,88</sup>.

En el estudio STAR\*D<sup>95</sup>, tras un primer tratamiento adecuado con citalopram remitieron únicamente el 27,5%, realizando posteriormente y de forma sucesiva tres tratamientos más en caso de intolerancia o fracaso terapéutico, obteniendo una tasa acumulada de remisión del 67%<sup>94,95</sup>. Esto parece indicar que las tasas de respuesta decrecen cuantos más ensayos terapéuticos se realizan, con lo que existe una gradación de la resistencia. Además, tras cuatro intentos sucesivos de tratamiento, hasta un 32% de los pacientes no han mejorado de forma satisfactoria.

Estas cifras indican que, en la práctica clínica, la resistencia es un hecho frecuente, por lo que es muy importante conocer las diferentes opciones terapéuticas que tenemos y los resultados que podemos esperar. En este capítulo, y por su relevancia clínica, consideraremos las opciones disponibles para aquellos pacientes que no responden ya desde el primer tratamiento.

Las diferentes estrategias farmacológicas a adoptar frente a un episodio depresivo resistente al tratamiento se pueden agrupar en las siguientes categorías:

### **Incremento de dosis**

En una revisión sistemática<sup>96</sup> en la que se incluyeron estudios que analizaban, entre otras estrategias, el incremento de dosis de antidepresivos en pacientes con depresión resistente, se obtuvieron los siguientes resultados:

- En aquellos pacientes tratados con 20 mg/día de fluoxetina durante 8 semanas que presentaron una respuesta parcial, no se observaron

diferencias en cuanto a la eficacia entre incremento de dosis a 40-60 mg/día, combinación con desimipramina o potenciación con litio.

- En 4 estudios en los que se analizó a eficacia del incremento de dosis de distintos ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina) en pacientes no respondedores a un primer ensayo de 3 semanas de tratamiento con ISRS a dosis medias, se observó que el incremento de dosis no mejoraba significativamente los resultados frente a su mantenimiento y que aumentaba la tasa de abandonos por efectos adversos. Sin embargo, hay datos que apuntan que en pacientes con depresión grave es necesario comenzar con dosis altas desde el inicio del tratamiento.
- En otro estudio con pacientes no respondedores tras 6 semanas de tratamiento con sertralina a dosis de 100 mg/día, la tasa de respuesta tras 5 semanas más de tratamiento fue menor cuando se incrementaba la dosis a 200 mg que cuando se mantenía la dosis inicial o se potenciaba con 30 mg de mianserina.
- El único antidepressivo heterocíclico estudiado en depresión resistente fue la maprotilina, y se obtuvieron datos desfavorables.

### **Cambio de antidepressivo**

Un estudio comparativo de sertralina frente a imipramina en pacientes con depresión resistente no obtuvo suficientes pruebas para determinar si el cambio entre ambos fármacos favorecía la respuesta, reduciendo los síntomas depresivos, aunque el cambio a sertralina redujo el riesgo de abandono precoz<sup>97</sup>.

De la misma forma, otro estudio comparó venlafaxina frente a paroxetina, obteniendo una diferencia significativa a favor de la venlafaxina en relación a la probabilidad de alcanzar una remisión<sup>98</sup>.

Respecto al empleo de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), no existen datos de su empleo en depresión resistente por falta de estudios aleatorios. Únicamente hay indicios de respuesta en pacientes con depresión resistente con síntomas atípicos y en depresiones mayores y melancolía<sup>99</sup>.

Tras no obtenerse respuesta terapéutica con citalopram no se observaron diferencias significativas con tres alternativas de tratamiento: venlafaxina, sertralina y bupropion<sup>95</sup>. Otro estudio tampoco mostró que la nortriptilina o mirtazapina mejorase las tasas de remisión tras dos tratamientos fallidos, el

primero con citalopram y el segundo con aumento de su dosis o añadiendo bupropion<sup>100</sup>.

Por último, un estudio comparó la tranilcipromida con la asociación de venlafaxina y mirtazapina tras el fracaso de tres tratamientos diferentes, sin observar diferencias en las tasas de remisión, aunque sí en las de abandono por intolerancia y eran menores con la combinación de venlafaxina y mirtazapina<sup>101</sup>.

### **Combinaciones de antidepresivos:**

La revisión sistemática elaborada por NICE incluyó varios estudios en los que se comparaban los resultados de pacientes que tomaban dos antidepresivos frente a monoterapia a dosis estándar o a altas dosis<sup>25</sup>. Las combinaciones fueron:

- a) ISRS más mianserina *vs* ISRS.
- b) varios antidepresivos más mirtazapina *vs* varios antidepresivos.
- c) amitriptilina más moclobemida *vs* amitriptilina.
- d) sertralina más mianserina *vs* altas dosis de sertralina.
- e) fluoxetina más desimipramina *vs* altas dosis de fluoxetina.

Los datos clínicos obtenidos sobre una población mixta de pacientes arrojan alguna prueba de que la potenciación de un antidepresivo con otro parece mejorar los resultados de la respuesta, remisión y de la puntuación final de las escalas de evaluación utilizadas en comparación con un antidepresivo en monoterapia a dosis estándar, si bien los datos fueron insuficientes para dosis altas. Dado que la mayoría de los estudios usaron mianserina, los análisis están orientados hacia este fármaco. Por otra parte, existen datos de que la combinación de antidepresivos se asocia con mayores efectos adversos que un único antidepresivo (a dosis estándar o alta), aunque no pueden sacarse conclusiones sobre el número de pacientes que abandonaron pronto el tratamiento.

Por último, Dodd *et al*<sup>102</sup> publicaron una revisión sistemática en el año 2005 en la que incluyeron siete estudios de pequeño tamaño muestral en la que se realizaban diferentes combinaciones de antidepresivos frente a monoterapia. Las combinaciones estudiadas fueron fluoxetina más mianserina o más desipramina, fenelcina más amitriptilina o mirtazapina más sertralina o

más otro antidepresivo. Los autores, aunque con reservas y recomendando realizar estudios de mayor calidad, observaron ciertos indicios de la utilidad de combinar antidepresivos de diferente mecanismo de acción.

### **Agentes potenciadores**

NICE<sup>25</sup> recoge diez estudios en los que se comparó un antidepresivo más litio vs un antidepresivo más placebo, y los antidepresivos incluidos eran clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina y citalopram. Los resultados encontraron diferencias significativas en las tasas de respuesta a favor de la potenciación con litio, sin hallar datos de que mejorasen las tasas de remisión. Aunque la potenciación con litio parece ser menos tolerada por los pacientes, existen insuficientes pruebas para determinar si es debido a los efectos adversos.

Respecto al empleo de antiepilépticos como agentes potenciadores en depresión resistente, los datos existentes en la literatura son insuficientes. Así, no hay estudios controlados con la carbamazepina, aunque sí alguno observacional, y se encuentran numerosos efectos adversos. No hay datos positivos con la lamotrigina, son insuficientes con el valproato y no hay datos con otros fármacos de este grupo, como la gabapentina o el topiramato<sup>25</sup>.

La potenciación con pindolol fue analizada en 6 estudios en los que se comparó antidepresivo más pindolol vs antidepresivo más placebo<sup>25</sup>. Los autores concluyen que aunque existen datos de que al añadir pindolol se favorece alcanzar la remisión, el efecto no es evidente en términos de respuesta ni en la media de puntuación de las escalas. No se observaron efectos en las valoraciones iniciales de pacientes con depresión resistente y no existían datos de valoraciones a más largo plazo. Los datos fueron insuficientes con respecto a la tolerabilidad, y no existían datos claros sobre la dosis óptima y la duración del tratamiento.

Un estudio en el que se utilizó desipramina o imipramina más triyodotironina o placebo observó diferencias significativas en las tasas de respuesta, aunque la información fue insuficiente respecto de la reducción de los síntomas depresivos<sup>103</sup>. Por sus efectos adversos, la triyodotironina debe ser empleada con precaución en pacientes con patología cardiovascular, debiendo ser cautelosos en su asociación con antidepresivos tricíclicos<sup>25</sup>. Los resultados de potenciación de antidepresivos con triyodotironina o litio mostraron resultados similares en las tasas de remisión, aunque los abandonos por intolerancia fueron superiores con el litio<sup>104</sup>.

Cinco estudios analizaron la potenciación de antidepresivos con benzodiazepinas (BZDs) o con placebo, siendo insuficientes los datos para determinar si éstas tienen algún efecto potenciador en términos de eficacia y tolerabilidad<sup>25</sup>.

Un estudio comparó la potenciación de fluoxetina más bupropión frente a placebo, y no se observó un efecto potenciador de la bupropión y los datos respecto a diferencias en la tolerabilidad eran insuficientes<sup>105</sup>. Otro estudio comparó el metilfenidato asociado a diferentes antidepresivos, y no detectó diferencias significativas frente a placebo<sup>106</sup>. Por último, la potenciación con bupropión frente a la potenciación con bupropión<sup>107</sup> en pacientes que no remitían con citalopram no arrojó diferencias en cuanto a tasas de remisión, aunque sí hubo diferencias significativas y relevantes respecto a abandonos por efectos secundarios.

Sobre el empleo de antipsicóticos atípicos, NICE únicamente encontró un estudio que comparase fluoxetina más olanzapina o placebo<sup>25</sup>, con diferencias significativas en la tasa de respuesta, aunque con insuficientes pruebas respecto a la reducción de la probabilidad de abandono temprano del tratamiento. Por su parte, la olanzapina asociada a fluoxetina no fue superior a la fluoxetina sola en pacientes que no responden a la venlafaxina al valorar la puntuación media de la escala de depresión *Montgomery-Asberg* (MADRS), ni en tasas de remisión y de respuesta<sup>108</sup>.

Un último estudio aleatorizó pacientes no respondedores tras ocho semanas de tratamiento con fluoxetina, a los grupos de aumento de dosis de fluoxetina, combinación de fluoxetina y olanzapina y olanzapina sola a diferentes dosis. Los autores encontraron diferencias significativas a favor de la asociación de antidepresivo y olanzapina en términos de variación media de la escala MADRS y también en medidas secundarias como la tasa de remisión y respuesta. Sin embargo las tasas de abandono fueron superiores con la combinación de fluoxetina y olanzapina<sup>109</sup>.

### Resumen de la evidencia

Incremento de dosis	
1-	El incremento de dosis en pacientes con respuesta parcial únicamente fue evaluado tras ocho semanas de tratamiento con fluoxetina, y no se estudió para otros fármacos (96).
1+	Aumentar la dosis a pacientes que no responden tras tres semanas de tratamiento con fluoxetina, paroxetina o sertralina, no mejora los resultados y aumenta las tasa de abandonos (96).

1+	En pacientes tratados con sertralina seis semanas y que no presentan respuesta, el incremento de dosis no es más eficaz que el mantener las dosis medias o potenciar con mianserina (96).
	No existen pruebas del incremento de la dosis de tricíclicos en pacientes no respondedores, y es insuficiente la relativa a la maprotilina (antidepresivo tetracíclico).
<b>Cambio de antidepresivo</b>	
1+	El cambio de imipramina por sertralina y viceversa no mejora la evolución de la depresión (103).
1-	En pacientes no respondedores, el cambio de ISRS a venlafaxina, si bien incrementa la tasa de remisión, no es superior al cambio a otro ISRS o a bupropion, y tampoco se observaron diferencias en cuanto a efectos secundarios (97, 100).
1-	Tras dos intentos de tratamiento fallidos, no se observan diferencias en la remisión entre mirtazapina y nortriptilina (99).
<b>Combinación de antidepresivos</b>	
1+	La combinación de diferentes antidepresivos, con mayor fuerza para mianserina o mirtazapina con ISRS, podría ser beneficiosa sobre la tasa de respuesta, remisión y reducción de los síntomas depresivos, si bien el riesgo de efectos secundarios se ve incrementado (25, 100).
<b>Agentes potenciadores</b>	
1-	Existen pruebas de un efecto potenciador del litio cuando se asocia a tratamientos con antidepresivos tricíclicos o serotoninérgicos (25).
1-	No existe información suficiente sobre el uso del ácido valproico, no hay ensayos controlados con carbamacepina y los resultados con el uso de la lamotrigina en depresión resistente no son positivos (25).
1-	No existen suficientes datos para recomendar la potenciación con pindolol (25).
1-	La potenciación de antidepresivos con triyodotironina o litio fueron similares, si bien la primera es mejor tolerada aunque debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes cardiovasculares (102).

1-	La asociación de antidepresivos con benzodicepinas no parecen mejorar la depresión resistente en términos de remisión o respuesta, así como tampoco la bupiriona o el metilfenidato (25, 103-105).
1-	Los datos de potenciación con olanzapina son contradictorios, y además aumentaron los efectos secundarios y los abandonos (25, 106-107).

## Recomendaciones

<input checked="" type="checkbox"/>	<p>En pacientes con respuesta parcial a la tercera o cuarta semana de tratamiento, se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esperar la evolución clínica hasta la octava semana.</li> <li>• Aumentar la dosis del fármaco hasta la dosis máxima terapéutica.</li> </ul>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Ante un paciente que no mejora con el tratamiento farmacológico inicial para la depresión, se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisar el diagnóstico de trastorno depresivo.</li> <li>• Verificar el cumplimiento del tratamiento.</li> <li>• Confirmar que se esté dando el antidepresivo en el tiempo y dosis adecuadas.</li> </ul>
B	<p>Si a la tercera o cuarta semana el paciente no mejora, se podría seguir cualquiera de las siguientes estrategias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambiar de antidepresivo a cualquier familia, incluso otro serotoninérgico.</li> <li>• Combinar antidepresivos.</li> <li>• Potenciar el tratamiento iniciado, con litio o triyodotironina.</li> </ul>
B	<p>No se recomienda incrementar la dosis de ISRS si tras tres semanas de tratamiento no se produce respuesta.</p>
C	<p>La asociación de ISRS con mirtazapina o mianserina podría ser también una opción recomendable, pero teniendo en cuenta la posibilidad de mayores efectos adversos.</p>

B	No se dispone de suficiente información para poder recomendar el aumento de dosis de antidepresivos tricíclicos en no respondedores.
☑	En caso de resistencia a varios tratamientos con las pautas referidas previamente, valorar la utilización de IMAO.
☑	No existen datos suficientes para recomendar la potenciación con valproato, carbamacepina, lamotrigina, gapapentina o topiramato, pindolol, benzodiacepinas, bupiriona, metilfenidato o antipsicóticos atípicos.



## 4. Psicoterapia

¿Es efectivo algún tipo de psicoterapia en pacientes con depresión mayor?

Existen diferentes tipos de tratamientos psicológicos para una gran variedad de problemas de salud, incluida la depresión. Dichos tratamientos varían en la fundamentación teórica que sostienen, en el nivel de desarrollo formal de sus técnicas, en los estudios disponibles que permitan avalar su eficacia y en su utilización por parte de los profesionales sanitarios del sistema de salud.

Los ensayos clínicos aleatorios que se utilizan en la evaluación de fármacos se han convertido en una pieza clave también para la psicoterapia, si bien con una serie de dificultades específicas<sup>110</sup> :

- Existen una serie de factores comunes bien reconocidos en todos los tratamientos psicológicos relacionados con la relación terapéutica (tales como la aceptación incondicional, la expectativa de cambio, etc.) de importancia potencial para el resultado del tratamiento, así como una serie de ingredientes activos cuya especificación no resulta sencilla. Además, las psicoterapias evolucionan constantemente, y se desarrollan nuevas técnicas dentro de un mismo enfoque o mediante aproximaciones entre orientaciones diferentes. Este hecho puede suponer una fuente de innovación y flexibilidad en la práctica clínica rutinaria en interés de cada paciente, pero en un ensayo clínico se hacen imprescindibles los manuales de tratamiento que clarifiquen exactamente qué se ha hecho en él.
- Se hace necesario controlar las variables dependientes del terapeuta, especialmente su entrenamiento psicoterapéutico y experiencia clínica, así como su adherencia al manual de tratamiento mediante evaluaciones independientes.
- Resulta imposible cegar el tratamiento para quien lo administra (psicoterapeuta) y es relativamente problemático enmascarar la condición de tratamiento activo para el evaluador externo independiente.
- Un mismo tratamiento psicológico puede ser proporcionado en diferentes formatos (por ejemplo, individual o grupal) y emplear una

duración también variable, lo cual probablemente habría que evaluar separadamente ya que podría afectar al resultado y a la eficiencia.

- Se han propuesto diferentes variables del paciente (personalidad, historia biográfica, nivel de escolaridad...) o del trastorno depresivo (tipo y gravedad, recurrencia previa, etc.) que podrían afectar con mayor probabilidad al resultado de la psicoterapia que al de las terapias biológicas.

En los últimos años, las guías de práctica clínica son consistentes en reconocer la eficacia de las terapias psicológicas en el tratamiento de la depresión, especialmente aquellas que han sido diseñadas específicamente, como la terapia cognitivo-conductual y la psicoterapia interpersonal<sup>23, 25, 92</sup>.

## 4.1 La terapia cognitivo-conductual (TCC)

La terapia cognitiva fue desarrollada originalmente por Beck y formalizada a finales de los años 70 para ser aplicada en la depresión<sup>111</sup> y ha resultado ser la modalidad de terapia psicológica estudiada con más frecuencia en la depresión<sup>112</sup>. La intervención se centra en la modificación de conductas disfuncionales, pensamientos negativos distorsionados asociados a situaciones específicas y actitudes desadaptativas relacionadas con la depresión. El terapeuta adopta un estilo educativo y busca la colaboración del paciente, de manera que pueda aprender a reconocer sus patrones de pensamiento negativo y reevaluarlo. Este enfoque requiere que el paciente practique sus nuevas habilidades entre sesiones mediante tareas para casa y ensaye nuevas conductas. Se reconoce habitualmente que toda intervención de terapia cognitiva incluye más o menos técnicas conductuales; de ahí la denominación de terapia cognitivo-conductual.

Por otra parte, bajo la denominación de TCC existe una gama diferente de intervenciones que comparten la asunción teórica básica de que la mayor parte de la conducta humana es aprendida. Así, buscan implementar determinadas habilidades en las personas deprimidas como en la terapia de solución de problemas, el entrenamiento asertivo o en la terapia conductual de parejas. La activación conductual es uno de los ingredientes de la terapia cognitiva de Beck que enfatiza la relación entre actividad y el estado de ánimo y que ha sido objeto de renovada atención<sup>113</sup>. No obstante, estas otras intervenciones han sido evaluadas con menor intensidad que la terapia cognitiva de Beck y se reseñarán brevemente más adelante.

La TCC adopta un formato estructurado, es limitada en el tiempo y se basa en el modelo cognitivo-conductual de los trastornos afectivos. Ha sido evaluada en una diversidad de contextos (atención primaria, especializada, pacientes ingresados), comparada principalmente con tratamiento farmacológico y con diferentes muestras de pacientes<sup>14</sup>. La duración más frecuente oscila entre 15-20 sesiones de 50 minutos y de frecuencia aproximadamente semanal, aunque también hay estudios que adoptan formatos más breves para casos menos graves (entre 6-8 sesiones) y se asume que la duración de la terapia puede prolongarse en caso de mayor gravedad o comorbilidad asociada.

NICE<sup>25</sup> sintetiza las pruebas disponibles a partir de 30 ensayos referidos a pacientes cuya depresión oscila desde moderada a muy grave, con las siguientes conclusiones:

- La TCC es tan efectiva como los fármacos antidepresivos en la reducción de los síntomas al final del tratamiento, si bien el efecto se mantiene durante un año tras finalizar la TCC, mientras que no siempre ocurre lo mismo con los antidepresivos. Esta terapia parece ser mejor tolerada que los antidepresivos, especialmente en pacientes con depresión grave o muy grave y sus beneficios se mantienen en mayor medida que la medicación antidepresiva.
- Añadir terapia cognitivo-conductual a la medicación antidepresiva es más efectiva que el tratamiento con antidepresivos exclusivamente, en especial en aquellos pacientes con síntomas graves. En general, no hay indicios de que añadir antidepresivos a la terapia cognitivo-conductual sea útil, aunque no se han explorado efectos en síntomas específicos, como por ejemplo, el sueño. Existe insuficiente información para evaluar los efectos del tratamiento combinado en las tasas de recaída.
- Hay pruebas procedentes de un ensayo prolongado en la depresión crónica<sup>15</sup>, que una combinación de TCC y medicación antidepresiva es más beneficiosa en términos de respuesta y remisión que cualquiera de dichos tratamientos por separado.
- En pacientes con síntomas residuales que toman antidepresivos, añadir TCC parece resultar de utilidad, ya que reduce las tasas de recaída en el seguimiento, aunque esta ventaja no siempre sea evidente a la finalización del tratamiento.

- Respecto a la modalidad de proporcionar el tratamiento, existen datos que sugieren que la terapia cognitivo-conductual grupal es más efectiva que otras terapias grupales, pero existen pocos estudios que comparen la modalidad grupal e individual de terapia cognitivo-conductual entre sí. Una modalidad grupal de terapia cognitivo-conductual basada en la toma de conciencia plena (*mindfulness*), parece ser efectiva en el mantenimiento de la respuesta en personas que se han recuperado de la depresión, especialmente en aquellas que han tenido más de dos episodios previos<sup>116</sup>.

Un importante estudio publicado posteriormente, avala la TCC como estrategia terapéutica en la depresión resistente. En el proyecto STAR\*D<sup>117</sup>, después de una respuesta insatisfactoria al citalopram, los pacientes que aceptaron ser asignados aleatoriamente a una estrategia farmacológica alternativa o a TCC tuvieron generalmente un resultado comparable. El añadir otro fármaco produjo un resultado más rápido que el añadir TCC al citalopram, si bien el cambio a TCC fue mejor tolerado que el cambio a otro antidepresivo. El grado de aceptación de la TCC (inferior a un tercio de los pacientes) se ha considerado relativamente bajo, aunque existen aspectos del diseño experimental que podrían haber sesgado la elección como reconocen los propios autores, así como también la necesidad de tener que costearse la terapia en el caso de que no estuviese cubierta por su seguro de salud, lo que no ocurría en el caso de las opciones farmacológicas.

Con respecto a la depresión recurrente, se ha visto que incrementando la duración de la TCC puede reducirse la recaída y la recurrencia, especialmente en pacientes de alto riesgo<sup>118</sup>. Este efecto protector parece robusto independientemente de si la TCC se proporciona sola o en combinación con medicación o si la combinación se aplica de manera simultánea o secuencial. Por otra parte, en otro ensayo clínico se informa de una reducción de la tasa de recaída/recurrencia del 72% al 46% (en el plazo de 2 años) en pacientes con múltiples episodios previos, añadiendo 16 horas de TCC al tratamiento habitual, tras la remisión<sup>119</sup>.

En muestras de pacientes con mayor gravedad y comorbilidad (más del 80% de los casos presentaban un diagnóstico adicional en el eje I o II del DSM, 30% con depresión melancólica), un ensayo clínico controlado con placebo mostró que la TCC obtiene una eficacia comparable al tratamiento farmacológico (cuya dispensación incluyó dosis adecuadamente incrementadas o potenciación si era necesario), aunque este grado de efectividad parece ligado a un elevado nivel de experiencia del terapeuta cognitivo-conductual<sup>114</sup>.





































































































123. Frank E, Kupfer DJ, Buysse DJ, Swartz HA, Pilkonis PA, Houck PR, et al. Randomized trial of weekly, twice-monthly, and monthly interpersonal psychotherapy as maintenance treatment for women with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 2007;164(5):761-7.
124. Nezu AM. Efficacy of a social problem-solving therapy approach for unipolar depression. *J Consult Clin Psychol* 1986;54(2):196-202.
125. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Problem solving therapies for depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2007;22(1):9-15.
126. Pérez M, García J. Tratamientos psicológicos eficaces para la depresión. *Psicothema* 2001;13(3):493-510.
127. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001;46 Suppl 1:38S-58S.
128. Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD). Clinical practice guideline for the management of major depressive disorder in adults. . Virginia: West Virginia Medical Institute; 2000.
129. Sociedad Española de Psiquiatría. Consejo español sobre la terapia electroconvulsiva (TEC), 1999.citado 1 octubre 2007 ; Disponible en: <http://www.medicinainformacion.com/documentos/consensotec.pdf>
130. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol Assess* 2005;9(9):1-156, iii-iv.
131. Tharyan P, Adams C. Terapia electroconvulsiva para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). 2005.
132. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9360):799-808.
133. Rose D, Fleischmann P, Wykes T, Leese M, Bindman J. Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *BMJ* 2003;326(7403):1363.









