5

Ministerio de Salud

Hospital Hermilio Valdizán

HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Líder en Psiquiatría y Salud Mental

Guía Técnica:

GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MANEJO DE ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA EN ENTORNO ESPECIALIZADO – Versión Corta

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

2023

GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MANEJO DE ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA EN ENTORNO ESPECIALIZADO

1. FINALIDAD 2
2. OBJETIVO 2
3. ÁMBITO DE APLICACIÓN 2
4. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA EN UN ENTORNO ESPECIALIZADO 2
   4.1. NOMBRE Y CÓDICO 2
5. CONSIDERACIONES GENERALES: 3
   5.1. DEFINICIÓN 3
   5.2. ETIOLOGÍA 4
   5.3. FISIOPATOLOGÍA 6
   5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS 13
   5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS 14
6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS: 15
   6.1. CUADRO CLÍNICO: 15
      6.1.1. Signos y Síntomas 15
      6.1.2. Interacción Cronológica 17
      6.1.3. Gráficos, diagramas, fotografías 19
   6.2. DIAGNÓSTICO: 19
      6.2.1. Criterio diagnóstico 19
      6.2.2. Diagnóstico diferencial 21
   6.3. EXAMENES AUXILIARES: 22
   6.4. MANEJO SEGUN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA 23
      6.4.1. Medidas generales y Preventivas 23
      6.4.2. Terapéutica 24
      6.4.3. Efectos adversos o colaterales del Tratamiento 35
      6.4.4. Signos de alarma 44
      6.4.5. Criterios de alta 46
      6.4.6. Pronóstico 47
   6.5. COMPLICACIONES 47
   6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA 55
   6.7. FLUXOGRAMA 56
7. ANEXOS 56
8. BIBLIOGRAFÍA 57

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

1. FINALIDAD:

La presente Guía de Práctica Clínica tiene como finalidad establecer estrategias basadas en la evidencia para mejorar la calidad del tratamiento de los usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia, en un entorno especializado, donde se manejan cuadros complejos, brindando una alternativa al sistema comunitario de salud mental.

2. OBJETIVO:

Brindar recomendaciones basados en evidencia para el tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico a los profesionales de la salud en un ámbito clínico especializado, para el manejo de personas con diagnóstico de Esquizofrenia.

3. ÁMBITO DE APLICACIÓN:

La presente Guía de Práctica Clínica es de aplicación en un ámbito clínico institucional especializado y es de uso obligatorio en el Hospital Hermilio Valdizán. Además, se podría considerar como una referencia para ser utilizado otros espacios clínicos especializado como en un Hospital General.

4. PROCESO A ESTANDARIZAR:

El diagnóstico de Esquizofrenia será estandarizado tomando en cuenta los criterios del Clasificador Internacional de Enfermedades (CIE 10), ya que es el que se utilizan en los procedimientos administrativos y burocráticos dentro del Hospital Hermilio Valdizán.

Queda pendiente estandarizar ciertos tratamientos especiales como el uso de Clozapina y Terapia Electroconvulsiva.

4.1 Nombre y Código:

Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y delirantes	**F20-F29**
Esquizofrenia	**F20**
Esquizofrenia paranoide	F20.0
Esquizofrenia Hebefrénica	F20.1
Esquizofrenia catatónica	F20.2
Esquizofrenia indiferenciada	F20.3
Depresión posesquizofrénica	F20.4
Esquizofrenia residual	F20.5
Esquizofrenia simple	F20.6
Otra esquizofrenia	F20.8
Esquizofrenia, no especificada	F20.9

Se podrá utilizar un quinto carácter para clasificar el curso:
.x0 Continuo
.x1 Episódico con déficit progresivo
.x2 Episódico con déficit estable
.x3 remitente episódico
.x4 Remisión incompleta
.x5 Remisión completa
.x6 Otro
.x9 Curso incierto, período de observación demasiado corto

Trastorno esquizotípico	**F21**
Trastornos delirantes persistentes	**F22**
Trastorno delirante	F22.0
Otros trastornos delirantes persistentes	F22.8
Trastorno delirante persistente, no especificado	F22.9
Trastornos psicóticos agudos y transitorios	**F23**
Trastorno psicótico polimórfico agudo sin síntomas de esquizofrenia	F23.0
Trastorno psicótico polimórfico agudo con síntomas de esquizofrenia	F23.1
Trastorno psicótico agudo similar a la esquizofrenia	F23.2
Otros trastornos psicóticos agudos predominantemente delirantes	F23.3
Otros trastornos psicóticos agudos y transitorios	F23.8
Trastornos psicóticos agudos y transitorios no especificados	F23.9

Se podrá utilizar un quinto carácter para identificar la presencia o ausencia de estrés agudo asociado:

.x0 Sin estrés agudo asociado

.x1 Con estrés agudo asociado

Trastorno delirante inducido	**F24**
Trastornos esquizoafectivos	**F25**
Trastorno esquizoafectivo, tipo maniaco	F25.0
Trastorno esquizoafectivo, tipo depresivo	F25.1
Trastorno esquizoafectivo, tipo mixto	F25.2
Otros trastornos esquizoafectivos	F25.8
Trastorno esquizoafectivo, no especificado	F25.9
Otros trastornos psicóticos no orgánicos	**F28**
Psicosis no orgánica no especificada	**F29**

5. CONSIDERACIONES GENERALES:

En el Hospital Hermilio Valdizán, la Esquizofrenia es el diagnóstico más frecuente en ser atendido en el departamento de Salud Mental de Adulto y Geronte, que comprende los Servicios de Hospitalización, Emergencia y Consulta Externa, somos un Hospital de referencia a nivel Nacional, por lo que se reciben casos referidos, desde primeros episodios psicóticos, hasta casos de Difícil Manejo, incluidos los cuadros de Resistencia al Tratamiento, las comorbilidades psiquiátricas, los casos de Patología Dual, entre otros. Por lo que necesitamos estandarizar el tratamiento y guiar el manejo de estos pacientes, para brindarles igualdad de oportunidades, a los que reciben usuarios de otras latitudes, para lo que se ha realizado una búsqueda exhaustiva de la literatura actualizada con niveles de evidencia alta.

5.1. DEFINICIÓN:

ESQUIZOFRENIA: Dentro de los trastornos mentales graves, la esquizofrenia se presenta como un trastorno psicótico que se caracteriza por una alteración sustancial del funcionamiento mental. Históricamente, a finales del siglo XIX, diferentes manifestaciones clínicas de la esquizofrenia fueron denominadas de manera variada, como "demencia precoz" por Morel en Francia, "hebefrenia" por Hecker en Alemania para referirse al estado demencial en personas jóvenes, y "catatonia" por

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Kalhbaum en referencia a trastornos psicomotores. Emil Kraepelin consolidó estas diversas formas en una única entidad nosológica que definió como "demencia precoz", distinguiendo tres formas clínicas: simple o hebefrénica, catatónica y paranoide.

Se reconoció en esa época que se trataba menos de demencia y más de una disociación de la vida psíquica, perdiendo su unidad. Esta noción se refleja en el concepto de "esquizofrenia" propuesto por Bleuler en 1911, caracterizado por un síndrome deficitario de disociación y un síndrome secundario de producción de ideas, sentimientos y actividad delirante. Con el término "esquizofrenia", se hace referencia a un conjunto de trastornos psicóticos con síntomas positivos, negativos y cognitivos, asociados a un grado variable de discapacidad. Los síntomas afectan diversos procesos psicológicos y conductuales, y no hay ningún síntoma específico que sea patognomónico de la esquizofrenia. Se clasifican comúnmente en síntomas positivos, negativos y de desorganización, pero no todos están presentes en todos los pacientes. La esquizofrenia se caracteriza por su heterogeneidad entre individuos y variabilidad a lo largo del tiempo, así como una asociación con un mayor riesgo de enfermedades médicas generales y mortalidad, especialmente por suicidio. (1)

En resumen, el término "esquizofrenia" sigue siendo un enigma en la psiquiatría, y a pesar de los avances en la comprensión de sus causas, consecuencias y tratamientos potenciales, persiste la falta de consenso sobre qué es exactamente esta entidad. Aunque manuales como el DSM-5 y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) han proporcionado criterios para el diagnóstico, la validez de la construcción sigue siendo esquiva. La esquizofrenia sigue siendo un diagnóstico clínico basado en síntomas, sin pruebas de laboratorio específicas. Los investigadores buscan biomarcadores para mejorar el diagnóstico y tratamiento. (2)

Según el DSM-5, la esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado por la presencia de varios síntomas que afectan el pensamiento, la percepción, las emociones y el comportamiento del individuo. Algunos de los síntomas principales de la esquizofrenia incluyen:

Alucinaciones: Experiencias perceptivas sin un estímulo externo real, como escuchar voces que no existen.

Delirios: Creencias falsas y persistentes que no están basadas en la realidad.

Pensamiento desorganizado: Dificultad para organizar pensamientos y expresarlos coherentemente.

Comportamiento motor anormal: Movimientos agitados o catatónicos.

Síntomas negativos: Reducción de la expresión emocional, falta de motivación y disminución del habla.

Para cumplir con el diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-5, los síntomas deben persistir durante un período significativo (al menos seis meses) y afectar significativamente el funcionamiento diario del individuo. Además, se deben descartar otras posibles explicaciones para los síntomas, como el consumo de sustancias o condiciones médicas. (3)

5.2. ETIOLOGÍA:

Es sabido que existen factores genéticos y ambientales que se encuentran implicados en la causa de la Esquizofrenia, se ha estudiado, cuál de las dos es más preponderante sobre la otra, pero quizás debemos citar a don Pedro Ortiz Cabanillas Neurocientífico peruano que en su Teoría Psicobiológica del hombre en la que hablaba que toda persona y sus patologías, se encuentran doblemente determinada (una determinación "epigenética" [genética] y una determinación "sociocinética" [socio-ambiental]) y al consultarle cuál de estas influencias sería la más importante él decía que se

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

encontraban determinadamente 100% genéticamente y 100% socialmente, para connotar que ambas son muy importantes, actualmente se entiende que los genes impactan en el medio ambiente y viceversa. Hay indicios de cómo esto podría operar a nivel individual, por ejemplo, a través del conocimiento de que las personas con ciertas variantes genéticas del gen catecol-O-metil transferasa (COMT) (implicado en la descomposición de la dopamina) son más vulnerables a la manifestación de psicosis esquizofreniforme si consumen cannabis. Este hallazgo no ha sido replicado, pero proporcionó un modelo para los llamados efectos de interacción gen-ambiente en la causa de la esquizofrenia.

Ahora existe un consenso entre muchos clínicos e investigadores de que la esquizofrenia se conceptualiza mejor como una enfermedad de "múltiple-hit" (varias influencias o factores, en lugar de un solo evento o causa, contribuyen al desarrollo de la enfermedad, que podrían ser genéticos, ambientales o una combinación de ambos), similar al cáncer. Las personas pueden tener una predisposición genética, pero esta vulnerabilidad no se 'libera' a menos que intervengan otros factores. Aunque la mayoría de estos factores se consideran ambientales, porque no están codificados en el ADN y podrían producir mutaciones o influir en la expresión génica, la mayoría también son biológicos y no psicológicos, e incluyen lesiones al nacer o nutrición. Los estudios actuales sobre la neurobiología de la esquizofrenia examinan una multiplicidad de factores, que incluyen genética, anatomía (principalmente a través de neuroimagen estructural), circuitos funcionales (a través de neuroimagen funcional), neuropatología, electrofisiología, neuroquímica y neurofarmacología, y neurodesarrollo. (4)

Estas teorías están relacionadas al modelo de diátesis y estrés, según el cual la persona que padece esquizofrenia presenta una vulnerabilidad biológica específica (diátesis), activada por el estrés, para luego manifestar los síntomas. La diátesis sería una predisposición genética y el estrés puede ser biológico (infección viral, traumatismo), o psicológico (situación familiar estresante) (Dohrenwend BP. Overview of the evidence for the importance of adverse environmental conditions in the causation of psychiatric disorders. En: Dohrenwend BO (Editor): Adversity, stress and psychopathology. New York, Oxford University Press, 1998. p 523-38.)

El factor de riesgo más fuerte conocido para la esquizofrenia es de naturaleza genética, con un gradiente de riesgo según la carga genética. La herencia es compleja y poligénica, con varios genes de efecto relativamente pequeño que operan en conjunto para aumentar la vulnerabilidad a la enfermedad. Se ha demostrado que varios genes implicados en procesos del neurodesarrollo están asociados con la esquizofrenia.

Variados parámetros ambientales, especialmente aquellos que impactan en el desarrollo del cerebro, aumentan el riesgo de manifestar el trastorno.

El cannabis parece ser un factor causal acumulativo en la esquizofrenia y debería evitarse por aquellos con predisposición genética a la enfermedad.

Las familias no son la causa de la esquizofrenia, pero tanto ellas como su miembro afectado pueden beneficiarse enormemente de la psicoeducación y el asesoramiento sobre cómo lidiar eficazmente con la enfermedad. (2)

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

5.3. FISIOPATOLOGÍA:

Existen varios modelos implicados en la hipótesis de la génesis de la Esquizofrenia que serán resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 1. Elementos de modelos fisiopatológicos para la esquizofrenia. (5)

Factores Genéticos: Variantes comunes (pequeño efecto) Variantes raras (gran efecto)
Factores Moleculares: Dopamina Glutamato Acido gamma aminobutírico (GABA) Endocannabinoides
Circuitos Clave: Hipocampal, Talámico, corteza prefrontal, Vías nigroestriatales
Factores de riesgo Ambientales: Inflamación Estrés oxidativo Hipoxia

MODELO GENÉTICO:

En cuanto al modelo genético, la esquizofrenia es un trastorno complejo y poligénico que resulta de las interacciones entre un gran número de variantes genéticas comunes de efecto pequeño, variantes raras de efecto más grande y factores ambientales. Actualmente, no es posible derivar un único modelo molecular coherente para la enfermedad basado en datos genéticos; la identificación de mutaciones disruptivas raras con efectos significativos puede llevar al reconocimiento de trastornos genéticos con fenomenología psiquiátrica amplia y poca especificidad para la esquizofrenia. El análisis de redes puede llevar a modelos que predigan efectos interactivos dentro de sistemas biológicos relevantes, como el neurodesarrollo, la señalización de calcio o la función sináptica, que pueden definir múltiples vías hacia la esquizofrenia. Por la falta de datos confiables sobre el desarrollo histórico de los sujetos en estudios genéticos, es probable que la contribución de los factores ambientales se subestime en estos modelos y aún es una deficiencia seria que puede remediarse parcialmente mediante el análisis de marcadores epigenéticos.

Tabla 2. Categorías y actividad de los genes asociados con la Esquizofrenia (5)

Hallazgos de estudios de variantes genéticas Transmisión de dopamina Transmisión de glutamato Conductancia de calcio Poda (actividad del complemento) Inflamación Metilación de histonas Proteína de andamiaje asociada al citoesqueleto regulada por la actividad de la densidad postsináptica

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Objetivos de la proteína de retraso mental frágil X
Hallazgos de estudios de expresión génica post mortem
Expresión aumentada
Genes asociados con astrocitos
Expresión disminuida
Genes asociados con la función neuronal
Genes asociados con la función sináptica

MODELOS MOLECULARES:

Los modelos moleculares se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 3. Modelos Moleculares para la Esquizofrenia

Dopamina Aumento de la densidad postsináptica de dopamina D2 en el estriado (posiblemente solo en receptores de alta afinidad) Aumento de la liberación de dopamina en respuesta a anfetaminas Aumento de la capacidad de síntesis presináptica de dopamina (posiblemente debido a una disminución en el almacenamiento de dopamina)
Glutamato Aumento de la sensibilidad al bloqueo de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) Posible disminución de la actividad de los receptores NMDA en interneuronas inhibitorias Posible aumento de la transmisión/toxicidad del glutamato en receptores postsinápticos no-NMDA de glutamato
Ácido γ-aminobutírico (GABA) Disminución de la transmisión inhibitoria GABAérgica Aumento compensatorio en GAD67 y receptores GABA postsinápticos
Endocannabinoides Aumento de la densidad del receptor CB1 Posible desregulación de la regulación endocannabinoide de la inflamación y la integridad oscilatoria Síntomas empeorados por agonistas de CB1; posiblemente mejorados por cannabidiol
Nota. CB1=receptor cannabinoide tipo 1; GAD67=descarboxilasa del ácido glutámico

Modelo de Dopamina:

El modelo clásico postula una transmisión excesiva de dopamina basada en la observación de que dosis repetidas de agonistas de dopamina pueden producir psicosis, y que la potencia terapéutica de los medicamentos antipsicóticos se correlaciona con la alta afinidad antagonista en los receptores D2 (Carlsson 1978). Este modelo se modificó al proponer un déficit de dopamina en la corteza prefrontal que contribuye a los déficits cognitivos y síntomas negativos, y un exceso recíproco de actividad mesolímbica a la que se le atribuyen los síntomas psicóticos (Davis et al.). 1991). Estudios post mortem en pacientes con tratamiento antipsicótico, han encontrado niveles aumentados de tirosina hidroxilasa (enzima limitante en la síntesis de dopamina), en la sustancia negra (Howes et al. 2013) y aumento de la dimerización de los receptores de dopamina en el estriado (Wang et al. 2010). Estudios PET que emplean ligandos antagonistas de los receptores D2 han demostrado un aumento en el desplazamiento del ligando en los receptores D2/D3 en el estriado asociativo tras el uso de

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

anfetaminas en sujetos no medicados con esquizofrenia en comparación con sujetos control, sugiriendo una liberación excesiva de dopamina presináptica (Abi-Dargham et al. 1998). Este desplazamiento excesivo se correlaciona fuertemente con la respuesta al tratamiento antipsicótico. Por el contrario, el uso de un ligando PET antagonista D2/D3 de alta afinidad reveló un desplazamiento disminuido en regiones no estriatales (en la corteza prefrontal, el hipocampo y la región media del cerebro) tras la administración de anfetaminas en sujetos con esquizofrenia, sugiriendo una disminución en la liberación de dopamina en otros circuitos, incluyendo las vías mesolímbicas (Slifstein et al. 2015). Dado que la dopamina y otros agonistas D2 se unen selectivamente a receptores D2 de alta afinidad, mientras que los antagonistas se unen tanto a receptores de alta como baja afinidad, este hallazgo, si se replica, sugiere que la anormalidad en la esquizofrenia podría deberse a un aumento en la proporción de receptores D2 postsinápticos de alta afinidad en lugar de un aumento en la liberación presináptica de dopamina tras la administración de anfetaminas. La relevancia del uso de anfetaminas como prueba de liberación de dopamina no está clara; la anfetamina eleva la dopamina sináptica revirtiendo el transportador de dopamina, pero también tiene múltiples otros efectos, incluyendo acciones en el receptor de aminoácidos traza 1 (TAAR1). Mizrahi y colegas (Mizrahi et al. 2012; Tseng et al. 2018) utilizaron un estresor psicosocial en lugar de anfetaminas y encontraron un aumento en el desplazamiento de un ligando PET agonista de los receptores D2/D3 en el estriado asociativo y en la sustancia negra en individuos con esquizofrenia no medicados. Estudios PET con [18F]-6-L-fluorodopa (L-DOPA fluorada), precursor de la dopamina, han demostrado un aumento en la captación presináptica de L-DOPA en el estriado asociativo y en la región media del cerebro en individuos con esquizofrenia (McCutcheon et al. 2018), lo que predice la respuesta al tratamiento antipsicótico (Demjaha et al. 2012) y se ha interpretado como una capacidad excesiva de síntesis de dopamina. Sin embargo, la enzima responsable de la captación de L-DOPA, la DOPA descarboxilasa, no es un paso limitante en la síntesis de dopamina. Además, la actividad de la DOPA descarboxilasa, que determina la velocidad de conversión de L-DOPA a dopamina, aumenta en el contexto de niveles reducidos de dopamina, al igual que la actividad de la tirosina hidroxilasa, que determina la velocidad de síntesis de dopamina (Meiser et al. 2013).

Así, la dopamina puede desempeñar un papel en la fisiopatología de la esquizofrenia a través de múltiples mecanismos. Las respuestas de los pacientes al tratamiento farmacológico son altamente variables y pueden proporcionar pistas sobre los fundamentos moleculares de los síntomas psicóticos. La mejoría de la psicosis a menudo se retrasa durante semanas después del inicio de los bloqueadores de los receptores D2, y la recaída puede demorarse meses después de la interrupción, lo que sugiere que la psicosis no es simplemente consecuencia de una ocupación excesiva de los receptores D2 por la dopamina. Un estudio demostró que el bloqueo de los receptores D2 desencadena alteraciones complejas en la expresión génica en vías asociadas con la neuroplasticidad y resulta en una mayor complejidad morfológica (Bowling et al., 2014); esta evidencia sugiere que el papel de la dopamina en la psicosis puede implicar la regulación estructural de la plasticidad, no simplemente la señalización relacionada con la novedad o la recompensa.

Modelo del glutamato:

Queda claro que el modelo de dopamina no explica adecuadamente la variedad de hallazgos clínicos y los medicamentos dirigidos a los receptores D2 no mejoran los déficits cognitivos o los síntomas negativos, se añadió la hipótesis de disregulación de la transmisión de glutamato en la explicaci+on de la esquizofrenia (Carlsson y Carlsson, 1990; Goff y Coyle, 2001). La evidencia más sólida

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

proviene de observaciones de que la fenciclidina y la ketamina, que bloquean los canales receptores NMDA glutamatérgicos, producen síntomas psicóticos, síntomas negativos y deterioro de la memoria en personas sanas, así como una recaída psicótica transitoria en pacientes con remisión de la esquizofrenia (Javitt y Zukin, 1991; Krystal et al., 1994). Las vías del glutamato han sido implicadas en estudios genéticos, incluyendo genes que codifican la expresión de subunidades de receptores NMDA y genes que pertenecen a vías involucradas en la fosforilación y el tráfico de receptores NMDA. También se ha relacionado a los anticuerpos anti-NMDA con la esquizofrenia, aunque la especificidad es baja y el fenotipo generalmente incluye deterioro neurológico (Kayser et al., 2013).

Un modelo glutamatérgico para la esquizofrenia postula que la hipofunción de los receptores NMDA en interneuronas inhibitorias resulta en un déficit de inhibición, activación excesiva de receptores glutamatérgicos no-NMDA y alteración de la sincronización oscilatoria (Cohen et al., 2015; Lisman et al., 2008). Sin embargo, no está claro que el presunto déficit en la función de los receptores NMDA en la esquizofrenia o el efecto psicomimético de la ketamina se limite a los receptores NMDA en interneuronas inhibitorias. Se ha demostrado que la ablación experimental de los receptores NMDA en interneuronas inhibitorias en ratones solo produce efectos conductuales si se realiza antes de la adolescencia (Belforte et al., 2010), lo que sugiere que un déficit en la función de los receptores NMDA puede tener una mayor relevancia para la esquizofrenia a través de su impacto en el neurodesarrollo que en la función cerebral en la adultez. Además, los receptores NMDA modulan la actividad de las neuronas dopaminérgicas en la región media del cerebro y la ketamina aumenta la liberación de dopamina en respuesta a anfetaminas en sujetos sanos (Kegeles et al., 2000), imitando así los hallazgos de una liberación de dopamina desregulada en la esquizofrenia.; la ketamina aumenta la liberación de dopamina en la corteza prefrontal, no en el estriado (Verma y Moghaddam, 1996). En ratones genéticamente modificados, una reducción de los receptores NMDA en neuronas GABAérgicas temprano en el desarrollo produjo un patrón de aumento de la liberación de dopamina en respuesta a anfetaminas en el núcleo accumbens y una disminución en la liberación en la corteza prefrontal (Nakao et al., 2019), sugiriendo que los efectos del neurodesarrollo en la función de las neuronas inhibitorias podrían explicar el patrón de disregulación de la dopamina en la esquizofrenia.

Un importante vínculo potencial entre la hipofunción de los receptores NMDA, el estrés y la inflamación es el ácido quinurénico, un metabolito del triptófano sintetizado en astrocitos que actúa como antagonista en los receptores NMDA y muscarínicos nicotínicos, al mismo tiempo que modula la actividad GABAérgica y dopaminérgica (Flores-Barrera et al., 2017; Schwarcz y Stone, 2017). Se ha informado que las concentraciones de ácido quinurénico están elevadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la corteza en individuos con esquizofrenia (Linderholm et al., 2012; Schwarcz et al., 2001). Hay fuerte evidencia de que la interrupción de la transmisión de los receptores NMDA produce síntomas cognitivos, psicóticos y negativos en la esquizofrenia.

Modelo del Ácido Gamma aminobutírico:

Un tercer modelo molecular postula un déficit en la transmisión inhibitoria GABAérgica. Estudios post mortem han informado densidades disminuidas de neuronas inhibitorias GABAérgicas corticales positivas para parvalbúmina y somatostatina (Lewis et al. 2012), concentraciones disminuidas de ácido γ-aminobutírico (GABA) (Kutay et al. 1989) y concentraciones disminuidas de ácido decarboxilasa glutámico 67 (GAD67), una enzima clave en la síntesis de GABA (Akbarian y Huang 2006). Se encontró que las concentraciones disminuidas de GABA en el líquido cefalorraquídeo de

sujetos con esquizofrenia se correlacionaban inversamente con los síntomas (Orhan et al. 2018). La administración del bloqueador del transporte de GABA, tiagabina, se asoció con una menor elevación de las concentraciones de GABA medidas por PET en el lóbulo temporal medial de sujetos con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos; los niveles de GABA se asociaron inversamente con los síntomas psicóticos en sujetos con esquizofrenia y se asociaron inversamente con la potencia de la oscilación de bandas gamma en sujetos sanos (Frankle et al. 2015). Modelos anteriores hipotetizaron que la deficiencia en las interneuronas inhibitorias que contienen parvalbúmina era primaria y reflejaba factores genéticos y ambientales en las etapas tempranas del neurodesarrollo de las interneuronas inhibitorias (Volk y Lewis 2014). Se ha considerado que este déficit es un factor impulsor responsable de la psicosis temprana, especialmente en la hiperactividad resultante de circuitos clave del hipocampo (Schobel et al. 2009). Sin embargo, modelos más recientes han atribuido la transmisión GABAérgica disminuida como secundaria a un déficit en factores neurotróficos o la activación de receptores NMDA y, más recientemente, como una respuesta compensatoria a una reducción en las entradas excitatorias a las interneuronas inhibitorias (Chung et al. 2016). Una reducción en la transmisión GABAérgica en el hipocampo también se ha relacionado con trastornos de ansiedad y depresión (Möhler 2012) y puede reproducirse en modelos animales mediante el aislamiento social y otros factores estresantes, lo que plantea preguntas sobre la especificidad de la reducción de GABA para la esquizofrenia y su estado como un efecto primario o compensatorio (Filipović et al. 2018). A pesar de la fuerza de la evidencia que vincula la transmisión GABAérgica reducida, con la esquizofrenia, el direccionamiento terapéutico de los receptores GABAérgicos no ha producido resultados consistentes (Miyamoto et al. 2012).

Modelo de los Endocannabinoides:

Un reciente modelo molecular de la esquizofrenia se centra en el sistema endocannabinoide, compuesto por los receptores de cannabinoides tipo 1 y 2 (CB1 y CB2) y los ligandos endógenos 2-arachidonoylglycerol (2-AG) y anandamida. El sistema endocannabinoide media la respuesta al estrés ambiental al modular los circuitos homeostáticos de respuesta al estrés en el cerebro; está involucrado en la inflamación, la neuroprotección, la percepción del dolor y la sincronización oscilatoria. En particular, la anandamida endógena se eleva en respuesta al estrés y, a través de la actividad en múltiples receptores, incluidos CB1, CB2, el receptor acoplado a proteínas G 55 (GPR55) y el receptor potencial vaniloide 1 (TRPV1), ejercen efectos estabilizadores en la transmisión inhibitoria y excitatoria y la respuesta inflamatoria (Ruggiero et al. 2017). Se encontró que los niveles de anandamida en el líquido cefalorraquídeo se elevaban 10 veces en pacientes con psicosis de primer episodio que no usaban cannabis, mientras que los niveles de anandamida en el líquido cefalorraquídeo no se elevaban en pacientes con psicosis de primer episodio que usaban cannabis (Leweke et al. 2007). Debido a que los niveles de anandamida en el líquido cefalorraquídeo estaban inversamente asociados con la gravedad de los síntomas, estos hallazgos sugieren que la anandamida puede ser parte de un mecanismo homeostático endógeno que contrarresta la psicosis, un mecanismo que se ve afectado por el uso intensivo de cannabis. El cannabidiol (CBD), un componente del cannabis que no activa los receptores CB1, eleva los niveles de anandamida al inhibir la hidrolasa de amida de ácido graso, que metaboliza la anandamida; el aumento en las concentraciones de anandamida con el tratamiento con CBD se correlacionó con la respuesta antipsicótica (Leweke et al. 2012). Por lo tanto, el CBD puede atenuar los síntomas psicóticos al activar, a través de la anandamida, un sistema endógeno que protege contra el estrés. El CBD ha demostrado eficacia antipsicótica en dos ensayos controlados aleatorios (Leweke et al. 2012; McGuire et al. 2018). Mientras que el CBD puede tener

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

propiedades antipsicóticas, la activación excesiva de los receptores CB1 por cannabinoides sintéticos (agonistas de CB1) o, en el laboratorio, mediante la infusión del agonista parcial del CB1 tetrahidrocannabinol (THC), produce síntomas psicóticos, apatía y deterioro cognitivo (Ruggiero et al. 2017). El uso intensivo de cannabis se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia y un inicio más temprano; el uso persistente de cannabis después del inicio de la enfermedad se asocia con peores resultados (Manseau y Goff 2015). Sin embargo, debido a que tanto la esquizofrenia como el uso intensivo de cannabis pueden tener genes de riesgo en común, el grado en que la asociación representa una relación causal sigue siendo incierto (Sherva et al. 2016). (5)

MODELOS DE CIRCUITOS CLAVE:

En la esquizofrenia, se han propuesto diversos modelos de circuitos para explicar los síntomas positivos, negativos y cognitivos. Las estructuras clave involucradas incluyen el lóbulo temporal (hipocampo y corteza entorrinal), las neuronas dopaminérgicas en la región media del cerebro (sustancia nigra y área tegmental ventral), el estriado (estriado asociativo y núcleo accumbens), el tálamo y la corteza frontal. La vulnerabilidad temprana al estrés ambiental y la pérdida de volumen en el hipocampo y el tálamo sugieren que podrían ser impulsores tempranos de la psicosis. La hiperactividad en el subcampo CA1 del hipocampo, vinculada a un déficit de entrada inhibitoria y transmisión glutamatérgica excesiva, podría desencadenar una retroalimentación positiva a través de conexiones polisinápticas, afectando la actividad dopaminérgica y la función talámica. Investigaciones recientes destacan el papel del tálamo, especialmente el núcleo reticular talámico (TRN), vinculado a genes de riesgo, husos del sueño y modulación de la atención. Los déficits en la sincronización de ritmos theta y gamma sugieren una comunicación alterada entre el hipocampo y la corteza frontal, indicando posibles mecanismos detrás de las interrupciones de la conectividad, que podrían deberse a desequilibrios en neuronas GABAérgicas, señalización NMDA, pérdida de integridad de la materia blanca o déficits en la sincronización talámica.

Los modelos de Circuitos Clave se resumen en la siguiente Tabla.

Tabla 4. Modelos de Circuitos para Esquizofrenia:

Psicosis
Saliencia aberrante
Liberación de dopamina en la región media del cerebro, locus coeruleus, hipocampo
Formación de memoria/esquema
Giro dentado hipocampal CA2/3 (separación y terminación de patrones)
Corteza prefrontal (representación esquemática de la realidad)
Error de predicción
Hipocampo CA1, cíngulo anterior, corteza prefrontal ventromedial, núcleo dorsal medial del tálamo
Síntomas negativos
Anticipación y respuesta a la recompensa
Neuronas dopaminérgicas de la región del cerebro medio, estriado
Cálculo del esfuerzo
Neuronas dopaminérgicas de la región del cerebro medio, cíngulo anterior
Representaciones de valor
Corteza prefrontal
Deterioro cognitivo
Potenciación a largo plazo, equilibrio inhibidor/excitador, conectividad/sincronización

Modelo de Circuito de lo Psicosis:

Los síntomas positivos son la característica principal que define la esquizofrenia, y estos síntomas están presentes en todos los individuos con este diagnóstico. Los factores clave que contribuyen a la formación y persistencia de las ideas delirantes incluyen una "saliencia aberrante" (percepción inusual de la importancia o relevancia emocional de ciertos estímulos, experiencias o pensamientos, hay una distorsión en la evaluación de la importancia emocional de diferentes estímulos o información), errores en el procesamiento sensorial (que incorporan falsas representaciones de la realidad al esquema individual) y un deterioro en el sistema que monitorea la falta de correspondencia entre la experiencia y las expectativas, conocido como "error de predicción". Los circuitos del hipocampo involucrados en la separación y terminación de patrones contribuyen al procesamiento inicial de la entrada sensorial y a la asociación de información mnemotécnica con valencia afectiva, explicando la conexión común entre la saliencia aberrante y los delirios.

La liberación de dopamina en el cerebro medio proporciona una señal sobre la recompensa o el castigo anticipados, asociándose con la saliencia afectiva y mejorando la codificación de la memoria. La detección del error de predicción se atribuye a la evaluación de creencias en la corteza prefrontal. La extinción genera una señal de error de predicción, y la falta de activación de la corteza prefrontal ventromedial se ha asociado con delirios. Diversas estructuras, incluyendo el subcampo CA1 del hipocampo y la corteza cingulada anterior, contribuyen a la identificación del error de predicción. Estudios de lesiones cerebrales asociadas con delirios han señalado hacia regiones como el giro frontal inferior derecho y la región temporoparietal.

Modelo de circuito para los Síntomas Negativos:

Los síntomas negativos, que engloban déficits en la expresión afectiva y en el comportamiento motivado, no son uniformes en todos los individuos con esquizofrenia y trascienden los límites de esta enfermedad, ya que también se manifiestan en otros trastornos psiquiátricos y neurológicos (Strauss y Cohen 2017). Aunque las personas con esquizofrenia a menudo experimentan placer hedónico en respuesta a actividades placenteras, en muchas ocasiones no inician las acciones necesarias para obtener experiencias gratificantes, posiblemente debido a carencias en evocar experiencias hedónicas pasadas, dificultades en aprender de experiencias gratificantes y la incapacidad de evaluar adecuadamente el esfuerzo necesario para obtener la recompensa (Strauss et al. 2014). Los circuitos asociados a los síntomas negativos comprenden la transmisión dopaminérgica en el estriado, que regula la anticipación y respuesta a la recompensa, la corteza cingulada anterior y las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio, encargadas de calcular los requisitos de esfuerzo para obtener recompensas, así como los circuitos corticales prefrontales implicados en la actualización y mantenimiento de representaciones de valor, y los circuitos prefrontales que generan comportamiento exploratorio en previsión de recompensas inciertas (Strauss et al. 2014; Walton et al. 2018).

Modelo de Circuito para el Deterioro Cognitivo:

Los déficits cognitivos en la esquizofrenia afectan prácticamente todos los aspectos cognitivos, y la falta de especificidad sugiere un proceso cerebral generalizado en lugar de señalar regiones o circuitos específicos. El patrón difuso de déficits cognitivos en la mayoría de las personas con esquizofrenia indica una participación sistémica a nivel celular, sináptico, microcircuitos o macrocircuitos. Los posibles mecanismos subyacentes a estos déficits son diversos e incluyen la desregulación de la neuroplasticidad, incluidas las vías de conducción intracelular del calcio, la desregulación de los canales de calcio glutamatérgicos NMDA tipo I, la desregulación de la transmisión sináptica, la

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

alteración de la potenciación a largo plazo y la consolidación de la memoria afectada por disfunciones en el botón dendrítico. Los problemas de conectividad también podrían contribuir a la ineficiencia cognitiva y derivar de la pérdida de integridad de la materia blanca y la interrupción de la sincronización oscilatoria. Además, se ha sugerido que la disfunción en la regulación talámica del procesamiento cortical y la consolidación de la memoria desempeñan un papel significativo en los déficits de la atención y la memoria (Krol et al., 2018). (4)

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Globalmente, la esquizofrenia impacta a alrededor de 24 millones de individuos, lo que equivale a una prevalencia de 1 de cada 300 personas (0,32%). En la población adulta, la tasa es de 1 de cada 222 personas (0,45%). No es tan prevalente en comparación con muchos otros trastornos mentales. Por lo general, se manifiesta al final de la adolescencia o entre los 20 y 30 años, siendo más común en hombres que en mujeres.

Aquellas personas afectadas por esquizofrenia enfrentan un riesgo de morir prematuramente de 2 a 3 veces mayor que la población general, siendo las causas frecuentes enfermedades físicas como cardiovasculares, metabólicas o infecciosas. Quienes padecen esquizofrenia tienen una esperanza de vida de 10 a 20 años por debajo de la de la población general.

En la actualidad, a nivel global, la gran mayoría de individuos con esquizofrenia no accede a servicios de salud mental. Alrededor del 50% de aquellos hospitalizados en instituciones psiquiátricas han sido diagnosticados con esquizofrenia. Solo el 31,3% de las personas que experimentan psicosis reciben atención especializada en salud mental. (6)

La incidencia estimada de la esquizofrenia es de aproximadamente 15 por 100,000 hombres y 10 por 100,000 mujeres por año, con una prevalencia puntual estimada de 4.6-5 por 1,000 personas y un riesgo de por vida de 0.7 por 100. Los estudios epidemiológicos, abarcando diversas regiones, indican una variabilidad en la prevalencia de por vida, que va desde un mínimo del 0.06% en Tanzania hasta un máximo del 1.54% en Finlandia y 1.46% en Canadá.

La edad típica de inicio de la esquizofrenia es a finales de la adolescencia, siendo más temprano en hombres que en mujeres. El concepto de esquizofrenia de inicio tardío, después de los 45 años, ha sido discutido, y estudios longitudinales sugieren incidencias sorprendentemente similares en diferentes grupos de edad.

Las mujeres muestran un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia alrededor de la menopausia, denominado el segundo pico de inicio, posiblemente debido a la pérdida de la acción antidopaminérgica de los estrógenos.

Aunque la esquizofrenia es más común en hombres que en mujeres, la diferencia de género no es tan pronunciada como se creía inicialmente, según evidencia de estudios epidemiológicos que muestran una menor disparidad en comparación con estudios no epidemiológicos. (5)

La brecha de tratamiento para la esquizofrenia en América Latina y el Caribe es de 56,9%. (7)

El 45,74% de los pacientes atendidos en el servicio de Hospitalización del Hospital Hermilio Valdizán tienen el diagnóstico de Esquizofrenia. El 23,16% de las atenciones por Consultorios externos del HHV corresponden al diagnóstico de Esquizofrenia, siendo la patología más prevalente. (Reporte de estadística 2022 del HHV). (8)

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

Las variaciones significativas en la prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida, hasta cinco veces, entre regiones geográficas y subgrupos demográficos, sugieren la influencia de factores de riesgo ambientales (McGrath et al. 2008). Aunque la validez de algunas evidencias es discutida (Radua et al. 2018), se ha establecido una asociación entre factores estresantes ambientales durante el neurodesarrollo temprano, la infancia y la adolescencia, y la esquizofrenia (Tabla 6–5). Estos factores estresantes abarcan desde el estrés materno, infecciones, deficiencias dietéticas y complicaciones en el parto durante el desarrollo cerebral temprano hasta adversidades psicológicas, infecciones, estatus de inmigrante y uso intensivo de cannabis durante la infancia y adolescencia. La edad del padre también se asocia con el riesgo, posiblemente debido a un aumento en la incidencia de mutaciones espontáneas. La interrupción del desarrollo cerebral temprano ya sea por la activación inmune materna durante el embarazo o por la administración de toxinas, ha demostrado producir déficits consistentes con la esquizofrenia. Muchos factores de riesgo ambientales comparten la activación de vías inflamatorias y de estrés oxidativo, vinculadas estrechamente con la función de los receptores NMDA glutamatérgicos. Los estudios de asociación del genoma completo sugieren un componente inflamatorio, y ciertos genes relacionados con la respuesta inflamatoria, como el complejo principal de histocompatibilidad, están fuertemente vinculados a la esquizofrenia. La interleucina 6, una citoquina inflamatoria materna, parece mediar los efectos de la inflamación durante el embarazo al activar la microglía y perturbar la función de las interneuronas inhibitorias y la señalización de los receptores NMDA glutamatérgicos. Los genes de riesgo asociados a la inflamación y estrés oxidativo, expresados en la placenta, son más prevalentes en casos de esquizofrenia asociados con estrés ambiental temprano en el desarrollo, a diferencia del autismo, donde los genes de riesgo no se expresan preferentemente en el cerebro fetal. En el desarrollo temprano, la composición de los receptores NMDA favorece la transmisión aumentada, aumentando el riesgo de excitotoxicidad durante la formación de sinapsis.

El inicio de la psicosis puede desencadenarse por el estrés, especialmente por la pérdida de la red social, o por el uso de cannabis u otras sustancias. Desde una perspectiva neurodesarrollista, el inicio de la psicosis generalmente ocurre años después de las transiciones hormonales de la pubertad y durante un período en el que la mielinización y la poda sináptica, que mejoran la eficiencia y distribución del funcionamiento cognitivo, están aproximándose a su finalización.

Tabla 5. Factores de riesgo ambientales para la Esquizofrenia (5)

Periodo perinatal
Inflamación
Estrés materno
Desnutrición (deficiencia de ácido fólico)
Complicaciones durante el parto (hipoxia)
Edad del padre
Infancia temprana
Estrés/trauma/emigración
Inflamación
Adolescencia/juventud
Uso de cannabis
Estresores psicosociales

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS:

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS:

Tradicionalmente, se considera que la esquizofrenia es un tipo de 'psicosis'. Dado que la esquizofrenia se caracteriza por muchos tipos diferentes de síntomas, los clínicos y científicos han intentado simplificar la descripción de la presentación clínica de los síntomas agrupándolas en tres dimensiones en lugar de categorías discretas de psicopatología. La primera, la dimensión psicótica, involucra alucinaciones y delirios, los síntomas clásicos de la psicosis. La segunda, la de desorganización, implica un habla y comportamiento extraños y afecto incongruente. La tercera, los síntomas negativos, incluye alogia, embotamiento afectivo, anhedonia y abulia. Se ha desarrollado la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS) y la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) para evaluar estos síntomas.

DIMENSIÓN PSICÓTICA: Esta dimensión de síntomas se centra en dos síntomas clásicos "psicóticos" que indican la confusión del paciente sobre la pérdida de límites entre él o ella y el mundo externo: alucinaciones y delirios. Ambos reflejan una "pérdida de límites del yo", donde el paciente no puede distinguir entre sus propios pensamientos y percepciones y los que obtiene al observar el mundo externo.

Alucinaciones: Aunque las alucinaciones se han considerado distintivas de la esquizofrenia, también pueden ocurrir en otros trastornos como los del estado de ánimo o aquellos inducidos por enfermedades médicas o sustancias diversas. Las alucinaciones son percepciones sin un estímulo externo a los órganos sensoriales, con una calidad similar a una percepción real. Las más comunes en pacientes esquizofrénicos son auditivas, seguidas de visuales, táctiles, gustativas u olfativas, o combinaciones de estas. Estas alucinaciones incluyen voces claramente audibles que comentan sobre las acciones de una persona, discuten entre sí acerca de un paciente o repiten en voz alta los pensamientos del paciente.

Delusiones: Los delirios, en cambio, implican perturbaciones en el pensamiento y son creencias firmemente sostenidas pero falsas, contrarias al bagaje educativo y cultural del individuo. Los temas de los delirios en pacientes esquizofrénicos pueden ser somáticos, grandiosos, religiosos, nihilistas o persecutorios, variando en tipo y frecuencia según la cultura. Los delirios incluyen la difusión del pensamiento, la retirada del pensamiento, la inserción del pensamiento o sentirse controlado. Estos síntomas son comunes en pacientes esquizofrénicos, pero también se encuentran en pacientes con psicosis debidas a trastornos del estado de ánimo, enfermedades médicas o el efecto de sustancias.

DIMENSIÓN DE DESORGANIZACIÓN: La dimensión de desorganización incluye el habla desorganizada, el comportamiento desorganizado o extraño y el afecto incongruente.

Habla desorganizada o trastorno del pensamiento: fue considerado el síntoma más importante de la esquizofrenia por Bleuler. Históricamente, los tipos de trastorno del pensamiento han incluido asociaciones laxas, pensamiento ilógico, pensamiento sobre inclusivo y pérdida de la capacidad de abstracción. Se han desarrollado definiciones estándar para varios tipos de trastornos del pensamiento que enfatizan aspectos objetivos del lenguaje y la comunicación (que son indicadores empíricos del 'pensamiento'), como el descarrilamiento, la pobreza del habla, la pobreza del contenido del habla o respuestas tangenciales, y todos se han encontrado en la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo. Otros tipos de trastornos del pensamiento formales incluyen perseveración, distraibilidad, neologismos, ecolalia y bloqueo.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Los comportamientos motores anormales: van desde el estupor catatónico hasta la excitación. En un estupor catatónico, el paciente puede estar inmóvil, mudo e insensible, pero plenamente consciente. Con la excitación catatónica, el paciente puede mostrar actividad motora incontrolada y sin rumbo. A veces, los pacientes adoptan posturas extrañas o incómodas, como agacharse, y las mantienen durante largos períodos. Los pacientes pueden mostrar estereotipia, que es un movimiento repetido, pero no dirigido a un objetivo, como balancearse hacia adelante y hacia atrás. También pueden mostrar manierismos, que son actividades normales dirigidas a un objetivo, pero que son extrañas en apariencia o fuera de contexto, como hacer muecas. Otros síntomas comunes son la ecopraxia, o imitar los movimientos y gestos de otra persona; obediencia automática, o llevar a cabo comandos simples de manera robótica; y negativismo, o negarse a cooperar con solicitudes simples sin razón aparente.

El deterioro del comportamiento social: a menudo ocurre junto con el retraimiento social. Los pacientes pueden descuidarse, volverse desordenados o descuidados y usar ropa sucia o inapropiada. Los pacientes pueden ignorar su entorno, de manera que este se vuelva desordenado. Pueden desarrollar otros comportamientos extraños que rompen las convenciones sociales, como masturbarse en público, hurgar en botes de basura o gritar obscenidades. Muchas personas sin hogar hoy en día sufren de esquizofrenia.

La incongruencia ideo afectiva: es otro componente de la dimensión desorganizada. Los pacientes pueden sonreír inapropiadamente al hablar de temas neutros o tristes, o reír sin razón aparente. Este síntoma no debe confundirse con la sonrisa o risa nerviosa que a veces ocurre en pacientes ansiosos.

DIMENSIÓN NEGATIVA: El DSM-5 enumera dos síntomas negativos como característicos de la esquizofrenia: embotamiento afectivo (expresión emocional disminuida) y avolición (sin volición). Otros síntomas negativos comunes en la esquizofrenia incluyen alogia (carencia de lógica para pensar o expresarse adecuadamente), anhedonia e impedimento atencional. En conjunto, podrían considerarse como los nuevos 'cinco A'. Los síntomas negativos reflejan una deficiencia en el funcionamiento mental que normalmente está presente.

El embotamiento afectivo: es una reducción en la intensidad de la expresión y respuesta emocional. Se manifiesta como una expresión facial inmutable, movimientos espontáneos disminuidos, pobreza de gestos expresivos, falta de contacto visual, falta de inflexiones vocales y habla ralentizada.

La avolición: es una pérdida de la capacidad para iniciar un comportamiento dirigido a objetivos y llevarlo a cabo hasta su conclusión. Los pacientes parecen haber perdido su voluntad o impulso. Pueden iniciar un proyecto y luego abandonarlo durante unos días o semanas, y luego dejar de aparecer o alejarse sin rumbo mientras trabajan. A veces se interpreta como pereza, pero, representa la pérdida o disminución de impulsos básicos y la capacidad para formular y seguir planes a largo plazo.

La alogia: es una disminución en la cantidad de habla espontánea, y tendencia a producir un discurso vacío o empobrecido en contenido cuando la cantidad del discurso es adecuada. Es la expresión en el lenguaje, del empobrecimiento del pensamiento que ocurre en muchos pacientes con esquizofrenia. Se tiene grandes dificultades para producir respuestas fluidas a las preguntas.

La anhedonia: es la incapacidad para experimentar placer. Muchos pacientes se describen a sí mismos como sintiéndose emocionalmente vacíos. Ya no disfrutan de actividades que antes les

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

daban placer, como practicar deportes o ver a familiares o amigos. La conciencia de que han perdido la capacidad de disfrutar puede ser una fuente de gran dolor psicológico.

El déficit atencional: se refleja en una incapacidad para concentrarse, por estímulos que no pueden procesar o filtrar; esto, les provoca confusión o pensamientos fragmentados.

Otro aspecto de esta dimensión es una reducción en la intensidad de la respuesta emocional que deja a los pacientes esquizofrénicos indiferentes y apáticos. Los síntomas depresivos ocurren hasta en 60% de los pacientes esquizofrénicos. La depresión a menudo es difícil de diagnosticar porque los síntomas de la esquizofrenia y la depresión se superponen con frecuencia. Los antagonistas de la dopamina pueden causar una acinesia inducida por medicamentos lo que puede confundirse con depresión.

OTROS SÍNTOMAS: La falta de conciencia de enfermedad (insight) es común en la esquizofrenia. Un paciente puede no creer que esté enfermo o anormal de alguna manera. Para el paciente, las alucinaciones y delirios son reales, no imaginarios. Esta falta de insight es uno de los síntomas más difíciles de tratar y puede persistir incluso cuando otros síntomas, como alucinaciones o delirios, responden al tratamiento. La orientación y la memoria suelen ser normales, a menos que se vean afectadas por los síntomas psicóticos del paciente, como la falta de atención o distracción.

Los signos neurológicos blandos no focalizados ocurren en una proporción sustancial de pacientes e incluyen anormalidades en la estereognosia, grafestesia, equilibrio y propiocepción. Se ha observado un trastorno en el seguimiento visual de objetivos que se mueven suavemente (es decir, movimiento ocular lentos) tanto en pacientes con esquizofrenia como en sus familiares. Otras anormalidades oculares comúnmente incluyen la ausencia y evitación del contacto visual y mirar fijamente durante largos períodos. Pueden ocurrir tasas de parpadeo disminuidas o episodios de parpadeo rápido esporádicos. Algunos pacientes muestran trastornos del sueño, interés sexual y otras funciones corporales. Se han informado diversas medidas de sueño alteradas, pero la disminución del sueño delta con una disminución de la etapa 4 es el hallazgo más consistente. Muchos pacientes con esquizofrenia tienen impulsos sexuales inactivos y obtienen poco o ningún placer de la actividad sexual. (4)

6.1.2. INTERACCIÓN CRONOLÓGICA:

La edad típica de inicio de la esquizofrenia es a fines de la adolescencia, los hombres generalmente experimentan un inicio más temprano que las mujeres. El concepto de esquizofrenia de inicio tardío (aparición de síntomas psicóticos no afectivos ni orgánicos después de los 45 años) ha sido ampliamente discutido. Un estudio longitudinal de 3 años realizado en Países Bajos dividió a 5,618 sujetos en tres grupos según la edad: joven (18-34 años), intermedio (35-49 años) y mayor (50-64 años) (Köhler et al. 2007). Encontraron que la incidencia acumulativa para el inicio de la psicosis era similar para cada grupo de edad (1.3% para jóvenes, 1.1% para adultos de mediana edad y 0.8% para mayores), con una diferencia no significativa entre los grupos (p=0.097). Estos hallazgos resaltan la posibilidad de una incidencia más alta de lo esperado en edades avanzadas de síntomas psicóticos de inicio nuevo atribuibles a la esquizofrenia. Las mujeres tienen mas riesgo de desarrollar esquizofrenia alrededor de la menopausia (denominado el segundo pico de inicio). Esto puede deberse a la pérdida de la acción antidopaminérgica de los estrógenos (Messias et al. 2007; Owen et al. 2016; Stilo y Murray 2010).

Antes de desarrollar la esquizofrenia, las personas muestran puntuaciones más bajas en pruebas de habilidad intelectual y enfrentan dificultades sociales y académicas, aunque no a un nivel que las distinga claramente de sus pares. A medida que la esquizofrenia se manifiesta, la mayoría pasa por

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

una fase prodromal con síntomas psicóticos atenuados, síntomas negativos y del ánimo. Sin embargo, solo alrededor de un tercio de quienes informan síntomas prodromales desarrollan la enfermedad. La psicosis completa se presenta abruptamente en aproximadamente la mitad de las personas con esquizofrenia, mientras que en el resto tiene un inicio insidioso a lo largo de meses o años.

Una vez que la esquizofrenia se desarrolla, su curso es altamente variable, con resultados que van desde la recuperación completa hasta la incapacidad crónica. En el siglo XX, las instituciones ofrecían diversas terapias, pero no lograban prevenir el empeoramiento de los síntomas. Después del primer episodio psicótico, alrededor de un tercio de los pacientes mostraban mejoras espontáneas en la gravedad de la psicosis en 6-18 meses. Alrededor del 10 % volvía a su nivel premórbido. Sin embargo, la mayoría experimentaba recaídas después de mejoras clínicas, y solo un pequeño porcentaje, máximo el 5%, permanecía asintomático una década o más después. Kraepelin, Eugen Bleuler y otros describieron el curso "natural" de la esquizofrenia como progresando hacia un estado con capacidad extremadamente limitada para la comunicación o actividades significativas.

La evidencia muestra que los antipsicóticos afectan el curso de la esquizofrenia, reduciendo los síntomas en la mayoría de los pacientes. El tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos disminuye el riesgo de recaída y mejora los resultados a corto plazo. Evaluar el impacto a largo plazo es complicado debido a la falta de adherencia y el intervalo entre suspender antipsicóticos y la recaída. Aunque la esquizofrenia sigue siendo un trastorno con alto riesgo de recaída y síntomas crónicos, la proporción de pacientes que llegan al estado más severo es mucho menor que en el siglo XX.

Los clínicos ofrecen tratamientos farmacológicos y psicosociales con el objetivo de cambiar el curso natural de la esquizofrenia y mejorar los resultados. Proporcionar al paciente y su familia información sobre la historia natural de la esquizofrenia y el posible impacto del tratamiento en su desarrollo y pronóstico es una parte esencial de la gestión médica en el primer episodio de esquizofrenia.

Es fundamental que todos los pacientes con esquizofrenia reciban medicamentos antipsicóticos y se les informe sobre los siguientes puntos: los antipsicóticos mejoran significativamente el curso a corto plazo de la esquizofrenia; la mejora espontánea de la psicosis sin tratamiento antipsicótico es altamente improbable; y sin el uso de antipsicóticos, los resultados a largo plazo son extremadamente desfavorables. Cuanto más tiempo pase sin tratar la psicosis, peor será el pronóstico; por lo tanto, el tratamiento con antipsicóticos y otras intervenciones debe iniciarse lo más cercano posible al inicio de la psicosis. Además, los clínicos deben destacar la importancia de la adherencia a la medicación antipsicótica, ya que incluso breves interrupciones en el tratamiento están asociadas con una respuesta tardía y un empeoramiento de los síntomas (Winton-Brown et al. 2017). Los pacientes y sus familiares también deben recibir información sobre otras intervenciones disponibles, especialmente las psicosociales, que pueden mejorar los síntomas residuales y, tener un impacto potencial en el curso de la enfermedad y mejorar los resultados a largo plazo.

Aunque no todos los pacientes requieren tratamiento antipsicótico de mantenimiento para prevenir recaídas, en la actualidad no es posible distinguir a la minoría de individuos destinados a un curso benigno de la mayoría que tendrá un curso más severo de esquizofrenia. Al determinar la duración del tratamiento antipsicótico de mantenimiento, los clínicos y los pacientes deben sopesar los riesgos de la interrupción, especialmente el alto riesgo de recaída, frente a los riesgos conocidos a largo plazo (y aún no claros) de los antipsicóticos. Los clínicos deben informar a los pacientes que la prevención de episodios recurrentes es crucial para evitar el progreso de la enfermedad (Lieberman 1999), que para la mayoría la recuperación de una recaída suele ser menos completa y lleva más tiempo que la recuperación del primer episodio psicótico, y que la gravedad de los síntomas residuales aumenta con cada recaída sucesiva. Los clínicos y los pacientes también deben analizar el impacto que una recaída

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

podría tener en los avances sociales y laborales logrados mientras tomaban medicamentos antipsicóticos. Es importante informar a los pacientes que utilizan marihuana, alcohol y otras drogas que el consumo de sustancias puede afectar negativamente el curso y los resultados a largo plazo. (5)

6.1.3. GRÁFICOS, DIAGRAMAS Y FOTOGRAFÍAS: no aplican.

6.2. DIAGNÓSTICO:

6.2.1. CRITERIO DIAGNÓSTICO:

Pese a que en nuestra práctica clínica/administrativa usaremos la codificación propuesta por el CIE 10 (OMS), mencionaremos los criterios diagnósticos del DSMS-TR (APA) que son de mayor uso clínico de manera estandarizada a nivel mundial.

Criterios diagnósticos ESQUIZOFRENIA 295.90 (F20.9)

A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):

1. Delirios.

2. Alucinaciones.

3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).

4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.

5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).

B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).

C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).

D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.

E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.

F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

Especificar si:

Los siguientes especificadores del curso de la enfermedad sólo se utilizarán después de un año de duración del trastorno y si no están en contradicción con los criterios de evolución diagnósticos. ***Primer episodio, actualmente en episodio agudo:*** La primera manifestación del trastorno cumple los criterios definidos de síntoma diagnóstico y tiempo. Un episodio agudo es el período en que se cumplen los criterios sintomáticos.

Primer episodio, actualmente en remisión parcial: Remisión parcial es el período durante el cual se mantiene una mejoría después de un episodio anterior y en el que los criterios que definen el trastorno sólo se cumplen parcialmente.

Primer episodio, actualmente en remisión total: Remisión total es el período después de un episodio anterior durante el cual los síntomas específicos del trastorno no están presentes. ***Episodios múltiples, actualmente en episodio agudo:*** Los episodios múltiples se pueden determinar después de un mínimo de dos episodios (es decir, después de un primer episodio, una remisión y un mínimo de una recidiva).

Episodios múltiples, actualmente en remisión parcial

Episodios múltiples, actualmente en remisión total

Continuo: Los síntomas que cumplen los criterios de diagnóstico del trastorno están presentes durante la mayor parte del curso de la enfermedad, y los períodos sintomáticos por debajo del umbral son muy breves en comparación con el curso global.

No especificado

Especificar si:

Con catatonía (para la definición véanse los criterios de catatonía asociada a otro trastorno mental).

Nota de codificación: Utilizar el código adicional 293.89 [F06.1] catatonía asociada a esquizofrenia para indicar la presencia de catatonía concurrente.

Especificar la gravedad actual:

La gravedad se clasifica mediante evaluación cuantitativa de los síntomas primarios de psicosis: ideas delirantes, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento psicomotor anormal y síntomas negativos. Cada uno de estos síntomas se puede clasificar por su gravedad actual (máxima gravedad en los últimos siete días) sobre una escala de 5 puntos de 0 (ausente) a 4 (presente y grave). (Véase la escala clínica Gravedad de los síntomas de las dimensiones de psicosis, en el capítulo "Medidas de evaluación" en la Sección III del DSM-5.)

Nota: El diagnóstico de esquizofrenia se puede hacer sin utilizar este especificador de gravedad. (3)

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

6.2.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Trastorno Depresivo Mayor o Trastorno Bipolar con características psicóticas o catatónicas: La distinción entre esquizofrenia y Trastorno Depresivo Mayor o Trastorno Bipolar con características psicóticas o catatónicas depende de la relación temporal entre la alteración del ánimo y la psicosis, así como de la gravedad de los síntomas depresivos o maníacos. Si los delirios o alucinaciones aparecen solo durante un episodio depresivo mayor o maníaco, se diagnostica como Trastorno Depresivo o Bipolar con características psicóticas.

Trastorno Esquizoafectivo: Se requiere que un episodio depresivo mayor o maníaco se presente simultáneamente con los síntomas de la fase activa, y que los síntomas del estado de ánimo estén presentes durante la mayor parte de la duración total de los períodos activos.

Trastorno Esquizofreniforme y Trastorno Psicótico Breve: Estos trastornos tienen una duración más corta que la esquizofrenia, siendo el primero de menos de 6 meses y el segundo de al menos 1 día, pero menos de 1 mes.

Trastorno Delirante: Se distingue de la esquizofrenia por la ausencia de otros síntomas característicos de la esquizofrenia, como alucinaciones, delirios prominentes, discurso desorganizado, comportamiento catatónico, y síntomas negativos.

Trastorno de la Personalidad Esquizotípica: Se diferencia de la esquizofrenia por la presencia de síntomas subumbrales asociados con rasgos de personalidad persistentes.

Trastorno Obsesivo-Compulsivo y Trastorno Dismórfico Corporal: Aunque pueden presentar falta de introspección (insight) y preocupaciones delirantes, se distinguen de la esquizofrenia por sus obsesiones y compulsiones, así como por la preocupación por la apariencia corporal y comportamientos repetitivos centrados en el cuerpo.

Trastorno de Estrés Postraumático: Aunque puede incluir escenas retrospectivas con cualidades alucinatorias, se requiere la presencia de un suceso traumático y síntomas característicos de revivir o reaccionar al suceso para el diagnóstico.

Trastorno del Espectro Autista o Trastornos de la Comunicación: Aunque pueden presentar síntomas similares a un episodio psicótico, se diferencian por los déficits en la interacción social, comportamientos repetitivos, y otros déficits cognitivos y de comunicación, respectivamente.

Otros Trastornos Mentales Asociados con un Episodio Psicótico: El diagnóstico de esquizofrenia se realiza solo cuando el episodio psicótico es persistente y no se puede atribuir a efectos fisiológicos de sustancias o afecciones médicas. El delirium o el trastorno neurocognitivo mayor o leve pueden presentar síntomas psicóticos, pero estos estarán temporalmente relacionados con el inicio de los cambios cognitivos. El trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos se distingue por la relación cronológica entre el uso de sustancias y su inicio, y la remisión de la psicosis en ausencia de dichas sustancias.

Comorbilidad:

Psiquiátrica: En la esquizofrenia, se observan tasas significativamente altas de comorbilidad con trastornos relacionados con uso de sustancias. Más del 50% de las personas con esquizofrenia también presentan trastorno por consumo de tabaco, siendo el hábito de fumar cigarrillos, muy común. Se ha reconocido cada vez más la presencia de comorbilidad con trastornos de ansiedad en la esquizofrenia.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Las tasas de trastorno de pánico son notoriamente elevadas en comparación con la población general, así como con el trastorno obsesivo-compulsivo, el que tiene características muy especiales, ya que incluso alguno lo consideran un trastorno aparte, conocido como Trastorno Esquizo Obsesivo, el que requiere un manejo especial. En algunos casos, el trastorno de la personalidad esquizotípica o paranoide puede preceder al inicio de la esquizofrenia.

Médica: La esperanza de vida se ve reducida en las personas con esquizofrenia debido a las condiciones médicas asociadas. Problemas como aumento de peso, diabetes, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares y pulmonares son más frecuentes en individuos con esquizofrenia que en la población general. La falta de compromiso para llevar a cabo conductas de cuidado de la salud, como chequeos para el cáncer y ejercicio físico, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Este riesgo también puede atribuirse a factores relacionados con el trastorno, como la medicación, el estilo de vida, el tabaquismo y la dieta. Se sugiere la posibilidad de una vulnerabilidad compartida para la psicosis y los trastornos médicos, lo que podría explicar parte de la comorbilidad médica observada en la esquizofrenia.

6.3 EXÁMENES AUXILIARES:

Si bien es cierto que el diagnóstico de esquizofrenia es puramente clínico, y no se necesita ningún examen auxiliar, si es un diagnóstico de descarte, por lo que estamos obligados a descartar que no haya una causa médica del cuadro, se sugiere un screening con los siguientes exámenes:

Hemograma Completo

Perfil tiroideo

Perfil lipídico

Perfil hepático

Glucosa

Urea creatinina

Examen completo de orina

Metabolitos en orina de THC, Cocaína Benzodiazepinas

Pruebas de descarte de HIV

Pruebas de descarte de sífilis

TAC cerebral con contraste/ RMN

Electroencefalograma estándar y con privación del sueño

Test de descarte de embarazo en caso sea mujer

Se puede solicitar pruebas psicológicas de descarte de Organicidad (9)

- Previo al inicio de los antipsicóticos se sugiere además la toma de un Electrocardiograma (EKG) y en el curso del este tratamiento un monitoreo de Glucosa, perfil lipídico y perfil hepático y de ser el caso de perfil tiroideo.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

- Previo al inicio de Terapia Electroconvulsiva se sugiere un EKG, evaluación del riesgo quirúrgico y evaluación odontológica.
- Con el uso de Clozapina se realizará un monitoreo de neutrófilos y plaquetas de manera rigurosa y periódica, lo que se describirá posteriormente.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA:

6.4.1. MEDIDAS GENERALES:

El tratamiento de la esquizofrenia generalmente implica una combinación de enfoques farmacológicos, psicoterapia, apoyo social, rehabilitación en apoyo de servicios comunitarios y cambios en el estilo de vida. En esta guía trataremos el manejo en un Hospital especializado, por lo que nos centraremos en el uso de Psicofármacos y Psicoterapias.

Las medidas generales y preventivas en la esquizofrenia son esenciales para abordar la enfermedad y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. Aquí tienes algunas recomendaciones generales:

Diagnóstico y tratamiento tempranos: Identificar y tratar la esquizofrenia en sus etapas iniciales puede ayudar a prevenir complicaciones a largo plazo. La detección temprana y la intervención son clave.

Seguimiento médico regular: Mantener una relación cercana con profesionales de la salud mental, como psiquiatras y psicólogos, para un seguimiento regular y ajuste del tratamiento según sea necesario.

Cumplimiento del tratamiento: Es crucial seguir las indicaciones médicas y tomar la medicación de manera consistente. El incumplimiento puede aumentar el riesgo de recaídas y complicaciones.

Participación en terapia psicosocial: La terapia psicosocial, que puede incluir terapia cognitivo-conductual, terapia de apoyo y programas de habilidades sociales, puede ser beneficiosa para mejorar el funcionamiento diario y reducir el estrés.

Apoyo familiar y social: Contar con el apoyo de familiares y amigos es fundamental. La comprensión y el apoyo emocional pueden contribuir significativamente al bienestar del individuo con esquizofrenia.

Evitar el consumo de sustancias: El uso de drogas y alcohol puede exacerbar los síntomas de la esquizofrenia y afectar negativamente la eficacia del tratamiento. Evitar el abuso de sustancias, en especial del Cannabis, es importante.

Manejo del estrés: Enseñar y aprender estrategias efectivas para manejar el estrés puede ser beneficioso para prevenir recaídas y mejorar la calidad de vida.

Educación sobre la enfermedad (Psicoeducación): Tanto para la persona afectada como para sus familiares, la comprensión de la enfermedad y su manejo puede ayudar a abordar los desafíos de manera más efectiva.

Vida saludable: Fomentar un estilo de vida saludable que incluya una dieta equilibrada, ejercicio regular y suficiente descanso contribuye al bienestar general y puede tener impactos positivos en el manejo de la esquizofrenia.

Se recomienda el uso de terapias mixtas (terapia farmacológica y psicosocial) en los tratamientos de personas con esquizofrenia. En un estudio realizado por Sungur y cols en el 2011 siendo un estudio controlado aleatorizado en 100 personas con esquizofrenia en Turquía, comparando un grupo con

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

tratamiento clínico estándar y otro con tratamiento clínico óptimo que incluía terapia de rehabilitación cognitiva, ambos grupos mostraron mejoras clínicas y sociales, destacando la eficacia de las intervenciones psicosociales. En otro ensayo aleatorio controlado en 1268 personas en China con esquizofrenia temprana, Guo y cols.m en el 2010, encontró que el tratamiento combinado de antipsicóticos e intervenciones psicosociales resultó en mejores resultados clínicos y sociales en comparación con el tratamiento solo con antipsicóticos. Ambos estudios fueron considerados con un alto nivel de evidencia.

6.4.2 TERAPÉUTICA:

PSICOFARMACOLOGÍA:

Se sugiere que la elección del antipsicótico sea en función a características individuales del cuadro clínico del usuario, de las características del antipsicótico y de los efectos adversos relacionados, ya que todos los antipsicóticos tienen en general el mismo potencial de ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia. Pero al evaluar todas estas características tendríamos una mayor eficacia y eficiencia.

Los antipsicóticos se pueden dividir de manera gruesa en los Antipsicóticos de Primera Generación (FGA) y los Antipsicóticos de Segunda Generación (SGA), para no redundar se presentarán tablas de resumen de los antipsicóticos más usados en nuestro medio.

ANTIPSICÓTICOS VÍA ORAL:

Tabla 6. Dosis equivalentes de los Antipsicóticos (10)

Droga	Dosis media (mg/día)	Potencia relativa	Factor CPZ-eq
Fenotiazinas:			
Clorpromazina	300	Baja	1,0
Flufenazina	7,5	Alta	40
Trifluoperazina	15	Alta	20
Fenilpiperidinas:			
Haloperidol	7,5	Alta	40
Benzamidas:			
Clozapina	200	Baja	1,5
Olanzapina	15	Alta	20
Quetiapina	500	Baja	0,6
Otros Heterocíclicos:			
Aripiprazol	20	Alta	15
Lurasidona	60	Intermedia	5,0
Risperidona	4,0	Alta	75
Paliperidona	6,0	Alta	50
Ziprasidona	120	Intermedia	2,5
El factor CPZ-eq convierte la dosis al equivalente diaria aproximada de 300 mg de clorpromazina, como estándar.			

La Tabla 6 nos servirá para saber que antipsicóticos pueden provocar más síntomas extrapiramidales ó SEPs (potencia relativa alta) y que antipsicóticos pueden provocar en menor intensidad SEPs (potencia relativa baja), en caso de que un paciente presente SEPs, con alguno de estos medicamentos, podremos cambiar a uno que tenga menos posibilidad de provocarlo. Así como

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

podemos ver las equivalencias de las dosis de los antipsicóticos comparados con Clorpromazina al momento de diagnosticar Esquizofrenia Resistente al Tratamiento, siguiendo los criterios del TRIIP, que veremos más adelante, o para poder alcanzar la dosis que puede provocar mejoría clínica, en caso tengamos que cambiar de medicamento.

Tabla 7. Medicación Antipsicótica de Primera Generación: disponibilidad oral y formulación intramuscular de acción rápida y consideraciones en la dosificación (11)

Droga	Formulación disponible	Dosis inicial (mg/día	Rango de dosis típico (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Comentario
Clorpromazina	Tab. 100mg Iny. 25mg/ml	25-100	200-800	1000-2000	La dosis IM suele ser de 25 a 50 mg aplicación en glúteo externo con un máximo de 200 mg/día. No inyectar por vía subcutánea. Utilice dosis IM más bajas que las dosis orales porque el metabolismo de primer paso oral es importante.
Haloperidol	Tab. 5, 19mg Iny. 5mg/ml	1-15	5-20	Oral: 100 IM: 20	Se pueden administrar 2 a 5 mg IM cada 4 a 8 horas
Trifluoperazina	Tab. 5,10mg	4-10	15-20	50	Fumar puede reducir los niveles mediante la inducción de CYP1A2.
Sulpiride	Tab. 200mg	200-600 c/12hrs.	200-600	1 000	

Tabla 8. Medicación Antipsicótica de Segunda Generación: disponibilidad oral y formulación intramuscular de acción rápida y consideraciones en la dosificación (11)

Droga	Formulación disponible	Dosis inicial (mg/día)	Rango de dosis típico (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Comentario
Clozapina	Tab. 25, 100mg	12,5-25	300-450	900	Se debe monitorizar con Hemograma los Neutrófilos, primero con un basal y luego periódicamente. Iniciar con incrementos de

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

					25 a 50 mg/día durante 2 semanas, luego incrementos adicionales que no excedan los 100 mg hasta dos veces por semana. Para interrupciones de 2 o más días, reiniciar con 12,5 mg una o dos veces al día. La retitulación puede ser más rápida que el tratamiento inicial. En interrupciones de más de 30 días, se procede como titulación inicial y la frecuencia de seguimiento. Ajustar dosis con uso concomitante de inhibidores potentes de CYP1A2 y con inductores potentes de CYP3A4. Fumar reduce niveles de clozapina por inducción de CYP1A2. Los niveles de clozapina pueden ser informativos para realizar ajustes de dosis.
Olanzapina	Tab. V.O.10mg Tab. Bucodispersable 10mg Iny. 10mg/2ml	5-10	10-20	Se utiliza en megadosis, normalmente hasta 30 mg/día, aunque algunas series de casos describen el uso de hasta 60 mg/día.	La formulación IM de acción corta se utiliza para la agitación, con dosis habitual de 2,5 a 10 mg IM y una dosis máxima de 30 mg/día. Administrar IM lentamente, profundamente en el músculo. No utilizar por vía subcutánea. No se recomienda el uso concomitante de olanzapina IM con benzodiacepinas parenterales debido al potencial de sedación y depresión cardiorrespiratoria. Fumadores necesitarían dosis diaria de 30 % más que los no fumadores por la inducción del CYP 1A2. Mujeres necesitarían dosis diarias más bajas. Aproximadamente el 40% de una dosis oral se elimina mediante metabolismo de primer paso comparado con

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

					la dosis IM. La vida media de eliminación IM es ~1. 5 veces mayor en los ancianos. La tableta de bucodispersable se disuelve rápidamente en la saliva y puede tragarse con o sin líquido. La olanzapina se puede administrar con o sin alimentos.
Quetiapina	Tab. 25,50,100, 200,300, 400mg Tab. Lib. Extendida 50,150,200,300, 400mg	Lib. Inm. 50 Lib. Ext. 300	400-800	800	Para liberación prolongada es monodosis y una dosis dividida para una liberación inmediata. No parta ni triture las tabletas de liberación prolongada. Las tabletas de liberación inmediata se ven ligeramente afectadas por los alimentos, mientras que las de liberación prolongada se afectan significativamente por comidas ricas en grasas. Administre tabletas de liberación prolongada sin alimentos o con <300 calorías. Retitular si el intervalo de tratamiento es superior a 1 semana. Ajustar dosis si hay uso concomitante de inhibidores o inductores potentes de CYP3A4.
Aripiprazol	Tab. 5,10,15mg Tab. Bucodispersable 10,15mg	10-15	10-15	30	Ajustar dosis si es metabolizador lento de CYP2D6 o con el uso concomitante de un inhibidor de CYP3A4, un inductor de CYP3A4 o inhibidor de CYP2D6. La tableta y la solución oral se pueden intercambiar mg por mg, hasta 25 mg. Las tabletas bucodispersables oral (Abilify Discmelt) son bioequivalentes a tabletas de liberación inmediata (Abilify).
Lurasidona	Tab. 20, 40, 60, 80, 120mg	40	40-120	160	Administrar con alimentos (≥350 calorías). Ajustar la dosis para el uso concomitante de

					inhibidores o inductores de CYP3A4 de moderados a potentes.
Risperidona	Tab. 1,2mg Tab. Bucodispersable 0.25, 1, 2, 4mg Sol. Oral 1mg/ml	2	2-8	Se han estudiado dosis de risperidona de hasta 16 mg/día; sin embargo, las dosis >6 mg dos veces al día no parecen conferir beneficios adicionales y hay mayor incidencia de SEPs que dosis bajas.	Utilice dosis iniciales más bajas y velocidades de titulación más lentas con CrCl <30 ml/min o insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). La fracción de risperidona libre aumenta con la insuficiencia hepática y la dosis inicial es de 0,5 mg dos veces al día, que puede aumentarse en incrementos de 0,5 mg o menos, administrados dos veces al día. En caso de insuficiencia renal o hepática, aumentar en intervalos de 1 semana o más para dosis >1,5 mg dos veces al día. Ajustar dosis con uso concomitante de inductores o inhibidores de CYP2D6. Consulte el etiquetado para ver si hay líquidos compatibles con la solución oral. No parta ni triture las tabletas bucodispersables. Informe a los pacientes con fenilcetonuria que las tabletas bucodispersables contienen fenilalanina.
Amisulprida	Tab. 200mg	200-400	400-800 c/12 hrs.	1 200	
Ziprasidona	Caps. 20, 40, 60, 80mg Sol. Reconst.IM 20mg	40	80-160	320	Administre cápsulas con >500 calorías de comida. No hay datos que sugieran una mayor eficacia con dosis más altas. Consulte la etiqueta para conocer la reconstitución y el almacenamiento de la formulación IM. La formulación IM de acción corta se utiliza principalmente para la agitación, con una dosis habitual de 20 mg/día y una dosis máxima de 40 mg/día.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Las Tablas 7 y 8 nos proponen un uso racional de la medicación, nos muestran la variedad de las presentaciones de los antipsicóticos, como iniciar, que rango terapéutico tienen y hasta cuando podemos incrementar las dosis de estos medicamentos.

TRATAMIENTO DE ACCIÓN PROLONGADO (DEPOT):

Tener en cuenta las preferencias y actitudes del usuario del servicio hacia el modo de administración (intramuscular regular inyecciones) y procedimientos organizativos (por ejemplo, visitas domiciliarias y ubicación de las clínicas). Tener en cuenta los mismos criterios recomendados para el uso de la antipsicóticos en particular en relación con los riesgos y beneficios del régimen farmacológico. Utilizar inicialmente una pequeña dosis de prueba.

Un estudio realizado por Ingram y cols en Australia el 2009 donde implementaron el Community Treatment Orders (CTO) en pacientes con esquizofrenia, relacionado con el uso de tratamiento de acción prolongado observando una reducción significativa en episodios de agresión y fuga del hogar tras la implementación de CTO. Aunque sugieren que CTO puede contribuir a mejorar la calidad de vida, el estudio no encontró evidencia significativa que respalde ventajas específicas de los antipsicóticos de depósito sobre la medicación oral en el tratamiento de la esquizofrenia. La calidad de la evidencia fue moderada.

No se encontró evidencia significativa que muestre la superioridad de un tratamiento oral versus de depósito o acción prolongada en el curso de la Esquizofrenia.

Los antipsicóticos antagonistas de la dopamina constituyen la base del tratamiento para aquellos afectados por enfermedades dominadas por signos y síntomas psicóticos positivos.

La adherencia a los antipsicóticos orales es inferior al 50%, de manera que los antipsicóticos de acción prolongada (LAI, por sus siglas en inglés) son más efectivos que sus contrapartes orales, mejorando la supervivencia en aproximadamente un 30%.

La clave para utilizar los antipsicóticos LAI radica en comprender su cinética y utilizar las concentraciones plasmáticas para guiar el tratamiento.

Tabla 9. Consideraciones generales de los Antipsicóticos de acción prolongada (Depósito/Depot) (12)

Antipsicótico	Dosaje	Tmax.	Comentario
Decanoato de Haloperidol	25-600mg/ 4 semanas	3-9 días	Porque el decanoato de haloperidol tiene poca liberación inmediata, se recomienda una estrategia de dosis de carga, para evitar la necesidad de coadministración prolongada de un antipsicótico oral. La administración a dosis fija. necesitaría de tres a cinco meses para alcanzar una concentración estable en sangre. Administre 100 a 300 mg IM cada semana por dos o tres dosis continuas. Por cada 100 mg utilizados en la carga el, la concentración plasmática promedio estable es de 7,75 ng/ml. Medir la concentración plasmática antes de la tercera dosis de carga ayudará a determinar si la se necesita la tercera dosis de carga. Medir la concentración plasmática poco antes de la

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

			primera dosis de mantenimiento será útil para realizar ajustes finos en el curso de la dosificación. Para la mayoría de los pacientes es óptimo de 5 ng/ml a 15 ng/ml. Algunos pacientes resistentes al tratamiento pueden necesitar concentraciones plasmáticas de 18 ng/ml hasta 30 ng/ml. Los efectos adversos neurológicos son más frecuentes a concentraciones plasmáticas > 20 ng/ml. La dosis de mantenimiento debe comenzar 14 días después de la última inyección de carga. Para dosis mantenimiento, dar en promedio 100 mg cada cuatro semanas por cada 5 mg de dosis diaria previa de haloperidol vía oral. Si la dosis de mantenimiento excede los 300 mg, divida la dosis y administre cada 14 días.
Decanoato de Flufenazina	12,5-100mg/2 semanas	0,3-1,5 días	Por cada 10 mg de flufenazina vía oral por día, prescribir 12,5 a 25 mg de decanoato de flufenazina IM cada semana tres dosis seguidas y luego continuar cada dos semanas con 12,5 mg a un máximo de 100 mg según indicación de acuerdo a mediciones de concentraciones plasmáticas. La concentración plasmática óptima para la mayoría pacientes es de 0,8 a 2,0 ng/ml. Algunos pacientes resistentes al tratamiento pueden necesitar concentraciones plasmáticas de 2,0 a 4,0 ng/ml. Tenga en cuenta que el decanoato de flufenazina presenta tanto liberación inmediata y retrasada en su vehículo, requiriendo una reducción inicial o suspensión de la dosis vía oral en algunos individuos para evitar la aparición de los efectos adversos neurológicos post-inyección.
Paliperidona (Invega sustenna)	39-234mg/4 semanas	13 días	Administrar una dosis inicial de 234 mg seguido de una segunda dosis de iniciación de 156 mg después de una semana. Las dos dosis iniciales deben aplicarse en el deltoides. Las dosis de mantenimiento pueden ser en el deltoides o glúteo. La dosis de mantenimiento es de 117 mg cada 4 semanas, con un rango de dosis de 39mg a 234 mg. Una dosis de 234 mg. por mes produce concentraciones plasmáticas de 9-hidroxi risperidona comparables a 4-5 mg de risperidona vía oral al día (risperidona + 9-hidroxi risperidona). Risperidona vía oral o paliperidona no es necesaria después de la fase de iniciación.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

			El palmitato de paliperidona de liberación prolongada de tres meses está restringido a pacientes que han recibido tratamiento estable y eficaz con palmitato de paliperidona mensual por un mínimo de cuatro meses. La próxima dosis de palmitato de paliperidona mensual debe administrarse a una dosis equivalente de Palmitato de paliperidona de liberación prolongada vía oral.
Risperidona (Risperdal Consta)	12,5-50mg/2 semanas	21 días	Iniciar microesferas de risperidona de 25 a 50 mg IM cada dos semanas, mientras continúa con tratamiento de risperidona vía oral. Después de tres semanas desde la inyección inicial, reducir gradual e interrumpir el tratamiento con risperidona oral. Cada 25 mg de las microesferas risperidona produce concentraciones plasmáticas de risperidona + 9-hidroxi risperidona comparable a 2-3 mg de risperidona vía oral. La risperidona también está disponible en una inyección de Acción prolongada (LAI) de formulación subcutánea que se puede aplicar en el abdomen 90 mg (0,6 ml) o 120 mg (0,8 ml), logrando concentraciones plasmáticas comparable a 3 mg o 4 mg de risperidona oral, respectivamente, en aproximadamente una semana, obviando la necesidad de cruce oral. Las inyecciones de esta formulación son mensuales. Se está estudiando una dosis más alta de risperidona subcutánea LAI equivale a 6 mg vía orale Se está estudiando la risperidona.
Olanzapina (Zyprexa Relprevv)			La Olanzapina Inyectable de acción prolongada, está disponible a dosis de 150mg, 210 mg, 300 mg y 405mg. Los equivalentes orales no han sido establecidos. No es necesario realizar un cruce oral o carga. Pero hay un riesgo de alrededor del 0,1 % de delirio, obnubilación y coma seguida a cada dosis. Se requiere observación directa de enfermería, durante un mínimo de tres horas después de cada inyección.

En la Tabla 9 podemos ver las posibilidades de uso de los Tratamientos antipsicóticos de acción prolongado o de depósito, su inicio, con la posibilidad de carga para disminuir el tiempo en que se logra un control efectivo del cuadro, incluso en pacientes de difícil manejo y/o resistentes al tratamiento y como se puede, si se requiere, coadministrar con un tratamiento vía oral, y luego dar el tratamiento de mantenimiento.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

INTERVENCIONES PSICOSOCIALES Y PSICOTERAPÉUTICAS:

las terapias psicológicas y las intervenciones psicosociales desempeñan un papel crucial en la recuperación de la psicosis al abordar diversos objetivos, como mejorar el afrontamiento, reducir el malestar emocional y facilitar el conocimiento y la comprensión. Estas terapias, basadas en conceptos psicológicos, buscan cambiar el pensamiento, la emoción, el comportamiento y las relaciones interpersonales para mejorar el funcionamiento y la calidad de vida.

A diferencia de las intervenciones farmacológicas, las terapias psicológicas no se centran exclusivamente en la reducción de síntomas psicóticos, sino que también influyen en factores clave que afectan la vulnerabilidad y persistencia de la psicosis. Estas terapias requieren el establecimiento de una relación terapéutica positiva, basada en una comprensión compartida y libre de estigma.

La capacitación es esencial para adquirir las habilidades necesarias para realizar estas intervenciones de manera efectiva, y la supervisión clínica continua es crucial para garantizar la calidad y seguridad de la práctica. Los profesionales que ofrecen estas terapias deben cumplir con niveles de competencia, participar en el desarrollo profesional continuo y estar registrados en los organismos correspondientes, además de recibir supervisión clínica continua.

Terapia de Adherencia

Un metaanálisis de cinco Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) indicó que, a pesar de observarse una mejora en las actitudes hacia la medicación, no se encontró evidencia consistente que respaldara la eficacia de la terapia de adherencia para mejorar resultados críticos como síntomas, calidad de vida o recaídas en personas con diagnóstico de esquizofrenia. Tres estudios piloto posteriores, aunque pequeños, no mostraron mejoras clínicas con intervenciones de adherencia, excepto en un estudio donde participantes en recuperación de un primer episodio psicótico mostraron mejoría significativa en síntomas positivos con terapia de adherencia.

En un estudio más extenso, pacientes ambulatorios con esquizofrenia y problemas de compromiso con el servicio que recibieron terapia de adherencia al tratamiento mostraron mejoras en la participación y adherencia a la medicación, pero no se observaron reducciones significativas en reingresos, reingresos involuntarios, ni mejoras en síntomas o calidad de vida. En resumen, aunque la terapia de adherencia puede influir en las actitudes hacia la medicación, no hay evidencia sólida de que conduzca a mejoras en síntomas, calidad de vida o tasas de recaída. Se concluye que no se debería ofrecer terapia de adherencia a personas diagnosticadas con esquizofrenia.

Terapias Artísticas

Un metaanálisis de seis Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) sobre terapias artísticas versus cualquier control reveló que la mayoría de los estudios emplearon terapias grupales centradas en intervenciones de música, arte y psicoterapia orientada al cuerpo. A pesar de limitaciones en la calidad de los estudios, se encontró que las terapias artísticas fueron efectivas para reducir los síntomas negativos en esquizofrenia. Sin embargo, no hubo efectos significativos en la puntuación total de síntomas, síntomas positivos, funcionamiento social, o calidad de vida.

Un estudio multicéntrico comparó la arteterapia grupal con atención estándar y una actividad de control. Los resultados indicaron que la arteterapia no mejoró los resultados a los 24 meses en comparación con las otras opciones de tratamiento. Además, la aceptación de las intervenciones fue baja, con un alto porcentaje de participantes que no asistieron a las sesiones de arteterapia.

En resumen, aunque las terapias artísticas mostraron efectividad en la reducción de síntomas negativos, la evidencia general no es suficiente para respaldar su recomendación rutinaria en personas diagnosticadas con esquizofrenia.

Terapia Cognitivo Conductual para la psicosis

Una revisión sistemática analizó 31 Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) que compararon la Terapia Cognitivo-Conductual para la Psicosis (TCCp) con diversos controles. Se encontró evidencia consistente de que la TCCp, principalmente en intervenciones individuales, fue efectiva para reducir la rehospitalización hasta 18 meses después del tratamiento y la duración de la hospitalización hasta los 12 meses de seguimiento. También se observó que la TCCp redujo la puntuación total de síntomas al final del tratamiento y hasta los 12 meses de seguimiento.

El seguimiento a dos ECA mostró beneficios persistentes en la gravedad de los síntomas hasta cinco años después del tratamiento y efectos continuos en la duración de la hospitalización hasta los dos años de seguimiento. Un análisis posterior a la aleatorización indicó que la TCCp completa, con componentes activos de tratamiento, se asoció con remisión a los 12 meses y mejoras en la salud psiquiátrica y depresión.

Además, se identificaron estudios adicionales que evaluaron variantes específicas de la TCCp en diversos resultados, como depresión, agresión, trauma y funcionamiento. Se enfatiza que la TCCp debe administrarse según un manual de tratamiento establecido por terapeutas capacitados y que reciban supervisión regular. Se sugiere que la TCCp se imparta de manera colaborativa, permitiendo a los individuos explorar las relaciones entre pensamientos, sentimientos y comportamientos. Sin embargo, se destaca la falta de evidencia de buena calidad para recomendar otras variantes de TCCp, como atención plena, entrenamiento metacognitivo y terapia de aceptación y compromiso, para TCC centrada en la recuperación y preocupación por la paranoia.

Remediación Cognitiva

Una revisión sistemática incluyó diez ensayos que compararon la Remediación Cognitiva (TRC) con la atención estándar y siete estudios adicionales con controles de tratamiento activo. La revisión excluyó estudios que examinaron la TRC como complemento de la rehabilitación vocacional. La mayoría de los estudios se llevaron a cabo en los E.E.U.U., con alrededor de 40 participantes, principalmente de poblaciones con esquizofrenia estable y deterioros cognitivos identificados. La duración del tratamiento varió y hubo heterogeneidad en las intervenciones.

El metaanálisis reveló poca evidencia de un efecto sostenido en beneficios para la cognición, aunque se observaron mejoras estadísticamente significativas en razonamiento y resolución de problemas. Doce estudios adicionales utilizaron software de capacitación en remediación basado en computadora, mostrando resultados variados en dominios cognitivos y sociales. La edad media de los participantes fue de 40 años o menos en la mayoría de los estudios, y la duración de la intervención osciló entre siete semanas y dos años.

Aunque se observaron mejoras estadísticamente significativas en dominios cognitivos, especialmente aprendizaje/memoria verbal y atención, así como medidas de flexibilidad cognitiva, la importancia clínica de estos beneficios es incierta. Algunos estudios informaron mejoras adicionales en aspectos del funcionamiento social, pero la evidencia de mejoras en los síntomas psiquiátricos fue limitada. Además, la TRC mostró evidencia limitada de mantener mejoras en resultados cognitivos durante el seguimiento. Se destacó que la evidencia no respalda de manera concluyente la dosis óptima de TRC.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

En resumen, la TRC parece mejorar los resultados cognitivos al final del tratamiento, pero la evidencia es limitada y variable en cuanto a su traducción en mejores resultados sociales y funcionales.

Gestión de Contingencias

Por lo general, los programas de gestión de contingencias se enfocan en el comportamiento relacionado con el abuso de sustancias en individuos diagnosticados con esquizofrenia, con el objetivo de mejorar la adherencia al tratamiento y la participación en los servicios. Sin embargo, la evidencia sobre el uso de gestión de contingencias en personas con esquizofrenia se basa en estudios poco controlados, con grupos de pacientes altamente seleccionados. Aunque se informan beneficios en la reducción del abuso de sustancias, es poco probable que los hallazgos sean aplicables de manera generalizada a la atención clínica estándar.

Asesoramiento y Terapia de Apoyo

Una revisión sistemática identificó 17 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el asesoramiento y la terapia de apoyo con cualquier control. Estas terapias fueron definidas como facilitadoras, no directivas y centradas en las relaciones, con su contenido en gran parte determinado por el usuario del servicio. Aunque se utilizaron varios formatos de intervención, como "Befriending" (grupos de hacer amigos), grupos de psicoterapia de apoyo, asesoramiento individual de apoyo y psicoterapia de apoyo adaptativa a la realidad, los resultados del metaanálisis de dos estudios no mostraron beneficios significativos en términos de recaída a los 18 meses de seguimiento ni en la aceptabilidad al tratamiento. Sin embargo, en un estudio hospitalario, se observó una mejora significativa en los síntomas positivos en el grupo de apoyo en comparación con la atención de rutina a los 18 meses de seguimiento. A pesar de estos hallazgos, la revisión concluye que no hay pruebas suficientes y consistentes para hacer recomendaciones específicas sobre el asesoramiento y las intervenciones de apoyo en personas con esquizofrenia.

Intervención Familiar

Una revisión sistemática de 32 ensayos clínicos aleatorizados evaluó la intervención familiar en el contexto de la esquizofrenia. La comparación principal fue con la atención estándar, y los resultados sugieren beneficios en la gravedad de los síntomas al final del tratamiento y durante el seguimiento, así como una reducción en las tasas y duración de la rehospitalización durante el primer año de tratamiento. Un análisis de subgrupos sugiere que la intervención debería incluir servicios específicos y constar de más de 10 sesiones efectivas durante un período superior a 12 semanas. Aunque no se alcanzó significación estadística, hubo alguna evidencia de que el formato unifamiliar puede ser más aceptable para los usuarios del servicio en comparación con el formato multifamiliar, según indican las tasas de abandono del estudio. Estudios adicionales en Italia y España respaldan los beneficios de la intervención familiar en la reducción de recaídas y mejoras en el funcionamiento y los síntomas. Se destaca la importancia de considerar las preferencias familiares al implementar intervenciones familiares, ya sea en formato unifamiliar o multifamiliar, sin excluir la participación de la descendencia.

Psicoterapia Psicodinámica

"Una revisión sistemática identificó cuatro estudios de psicoterapia psicodinámica en personas con esquizofrenia, tres de los cuales se realizaron antes de 1984. Sólo en un estudio hubo un método adecuado de cegamiento de informaron y, para este ensayo, la TCC fue el principal foco de interés. En este pequeño ECA, no hubo ningún beneficio en estado mental o estado global cuando se comparó una intervención psicodinámica con la atención estándar.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

No se identificaron ECA de buena calidad sobre modelos de terapia contemporáneos".

Psicoeducación

Diferenciar entre la psicoeducación como intervención independiente y los enfoques psicosociales, así como la participación familiar dentro de una atención estándar de alta calidad, presenta desafíos. Una revisión sistemática de 16 ensayos comparó la psicoeducación con varios controles, siendo la atención estándar el comparador en ocho ensayos. Las intervenciones variaron en formato, intensidad y duración, y la mayoría de los estudios se realizaron fuera del Reino Unido, limitando la generalización de los resultados. Aunque no se observó impacto en la recaída, un estudio informó mejoras en la tasa de rehospitalización a los 12 y 24 meses con sesiones grupales y mensuales. Dos estudios mostraron una mejora en la escala de funcionamiento global (GAF) a los 12 meses, y un estudio informó mejoras en la CGI después de intervenciones psicoeducativas semanales. En el Reino Unido, un video educativo de 15 minutos y folletos mostraron beneficios en el conocimiento hasta 12 meses después. No hubo evidencia de beneficio en resultados críticos como la mortalidad, los síntomas o la calidad de vida. Un pequeño estudio piloto en un entorno forense encontró mejoras en conocimiento y autoestima, pero estas no se tradujeron en mejoras en síntomas o comportamiento. Se concluye que la psicoeducación no debe ofrecerse como una intervención independiente para personas con esquizofrenia, pero al diagnosticar, es crucial proporcionar información clara y comprensible sobre el diagnóstico y sus implicaciones.

Entrenamiento en Habilidades Sociales

Una revisión sistemática que abarcó 20 ensayos comparó el entrenamiento en habilidades sociales con diversos controles, siendo la mayoría de los estudios realizados en Estados Unidos. Al utilizar la atención estándar como comparador en diez ensayos, el metanálisis de tres estudios pequeños encontró un impacto beneficioso sobre los síntomas negativos al final del tratamiento, especialmente cuando se excluyeron los estudios multimodales del análisis. En otro estudio, se asignó al azar a 60 participantes a un entrenamiento individualizado de habilidades sociales y neurocognitivas, observándose mejoras significativas en el funcionamiento personal y social después de seis meses de tratamiento en comparación con actividades de ocio estructuradas. Se destaca la relevancia del entrenamiento en habilidades sociales para mejorar las interacciones sociales en personas con esquizofrenia, especialmente para aquellos cuya recuperación se ha visto obstaculizada en el ámbito de la competencia social. El grupo elaborador de guías del Hospital Hermilio Valdizán considera altamente factible la aplicabilidad de la terapia mixta, ya que el hospital cuenta con servicios especializados en Terapia Cognitivo Conductual, Intervención Familiar y Rehabilitación, respaldados por profesionales capacitados en salud mental y servicios de trabajo social para facilitar la reinserción social de los pacientes. (13)

6.4.3. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO:

Efectos adversos alérgicos y dermatológicos:

Son poco frecuentes, pero la hipersensibilidad puede provocar erupciones eritematosas maculopapulares, generalmente en el tronco, cara, cuello y extremidades. La suspensión del medicamento o el uso de antihistamínicos suele ser efectiva para revertir estos síntomas.

En cuanto a otros efectos dermatológicos, se ha observado en ocasiones que el tratamiento con tioridazina está vinculado a la hiperpigmentación de la piel. Además, se han reportado reacciones dermatológicas, como hiperpigmentación y erupciones cutáneas, asociadas con risperidona, clozapina, olanzapina, quetiapina y haloperidol (Bliss y Warnock 2013). Las reacciones de fotosensibilidad, que pueden resultar en quemaduras solares graves, son más comunes con medicamentos fenotiazínicos de baja potencia. También se ha informado de una decoloración azul-grisácea de la piel en áreas expuestas al sol en pacientes bajo tratamiento prolongado con clorpromazina. Por lo tanto, es importante instruir a los pacientes que toman estos medicamentos a evitar la exposición excesiva al sol y a usar protector solar.

Efectos cardiovasculares:

Hiperlipidemia: Ciertos antipsicóticos, especialmente clozapina y olanzapina, pueden aumentar el riesgo de hiperlipidemia (Buhagiar y Jabbar 2019; Bushe y Paton 2005; Meyer y Koro 2004; Mitchell et al. 2013a). No obstante, se plantea la posibilidad de que algunos pacientes presenten dislipidemia antes de comenzar el tratamiento con antipsicóticos (Misiak et al. 2017; Pillinger et al. 2017b; Yan et al. 2013). En algunos casos, los pacientes aumentan sus niveles de triglicéridos asociado con los antipsicóticos, raramente es lo suficientemente elevado como para estar vinculado con el desarrollo de pancreatitis (Alastal et al. 2016). No está claro si la triglicéridemia en el tratamiento antipsicótico es atribuible al medicamento o es resultado indirecto de un aumento de triglicéridos en presencia de diabetes concomitante (Yan et al. 2013). En pacientes con hiperlipidemia, es crucial evaluar otros factores contribuyentes al síndrome metabólico (Mitchell et al. 2012, 2013b) y garantizar que el paciente reciba tratamiento con un agente reductor de lípidos, según sea clínicamente necesario.

Miocarditis y Cardiomiopatía: Se ha reportado miocarditis y cardiomiopatía en pacientes tratados con clozapina, resultando en fallecimiento en algunos casos. La causa exacta no está clara, se ha sugerido un posible mecanismo mediado por el sistema inmunológico (Røge et al. 2012). La incidencia de miocarditis ha variado del 0.015% al 8.5%, siendo más alta en Australia que en otros lugares (Ronaldson et al. 2015). Un estudio temprano en Estados Unidos encontró 17 casos confirmados de miocarditis en 189,405 individuos que recibieron clozapina (La Grenade et al. 2001). Un estudio en Dinamarca informó que 1 de cada 3,262 pacientes tratados con clozapina desarrolló miocarditis en los primeros 2 meses de tratamiento (Rohde et al. 2018), estimando que hasta el 0.28% de los pacientes tratados con clozapina podría experimentar mortalidad debido a miocarditis asociada, cifra similar a las tasas de efectos cardiacos adversos con otros antipsicóticos. La incidencia de cardiomiopatía parece ser considerablemente menor que la de la miocarditis asociada con clozapina (Higgins et al. 2019; Khan et al. 2017; Rohde et al. 2018; Ronaldson et al. 2015).

La cardiomiopatía puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento con clozapina, la miocarditis generalmente se manifiesta en el primer mes con síntomas como dificultad para respirar, taquicardia y fiebre (Bellissima et al. 2018; Ronaldson et al. 2015). Otros síntomas pueden incluir fatiga, dolor en el pecho, palpitaciones y edema periférico. El diagnóstico es un desafío por lo inespecífico de la naturaleza de los síntomas (taquicardia puede ser común con clozapina sin ser una enfermedad cardíaca subyacente, la fiebre puede ocurrir con el inicio de clozapina, a menudo se resuelve rápidamente sin evidencia de miocarditis) (Bruno et al. 2015; Lowe et al. 2007; Pui-yin Chung et al. 2008).

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

No hay consenso sobre la necesidad de un tamizaje preventivo, pero si se sospecha miocarditis o cardiomiopatía, se sugiere buscar consulta cardiológica y realizar monitoreo de proteína C reactiva y troponina (subtipos I y T), además de obtener un electrocardiograma según sea necesario (Knoph et al. 2018). La resonancia magnética cardíaca también se puede indicar en algunos casos.

En pacientes que desarrollan miocarditis o cardiomiopatía con la clozapina, generalmente esta se suspende. Las decisiones posteriores sobre reanudar la clozapina son individualizadas y deben basarse en la evaluación de beneficios y riesgos en comparación con otras opciones terapéuticas.

Hipotensión Ortostática: Esuna disminución de la presión arterial al pasar de estar acostado o sentado a estar de pie, es dosis dependiente y es provocada por los efectos bloqueadores de los receptores α de los medicamentos antipsicóticos. Si es grave, puede dar lugar a síncope, mareos o caídas. Las personas mayores o muy debilitadas, aquellas en la fase de titulación de clozapina y aquellos con enfermedad vascular periférica o un estado cardiovascular comprometido pueden tener un mayor riesgo. Se recomienda a los que experimenten hipotensión ortostática que se sienten en el borde de la cama durante un minuto antes de ponerse de pie, que se muevan lentamente al pasar del decúbito o sentados a estar de pie, y que busquen ayuda si es necesario. Las estrategias de manejo incluyen medidas de apoyo (el uso de medias de compresión, aumento de la ingesta de sal y líquidos), reducción de la velocidad de la titulación de la dosis de antipsicóticos, disminución o división de las dosis de medicamentos antipsicóticos, cambio a un antipsicótico sin efectos antiadrenérgicos y, en último caso, la administración de fludrocortisona, que retiene sal y líquidos, para aumentar el volumen intravascular (Mar y Raj 2018; Shen et al. 2017). Para pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo simultáneo, puede ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos.

Prolongación del Intervalo QTc: El intervalo QT en el electrocardiograma (EKG) refleja el tiempo necesario para la repolarización ventricular y varía con la frecuencia cardíaca (Funk et al. 2018). La fórmula de Bazett es la más utilizada para monitorizar medicamentos e investigaciones, las de Fridericia y Framingham, corrigen de manera más precisa la frecuencia y mejoran la predicción de la mortalidad (Aytemir et al. 1999; Rautaharju et al. 2009; Vandenberk et al. 2016). La prolongación significativa del intervalo QTc se asocia con un mayor riesgo de taquiarritmia ventricular, torsada de pointes (TdP), que puede tener consecuencias potencialmente mortales (por ejemplo, fibrilación ventricular, muerte súbita). Si el intervalo QTc está prolongado, la elección o cambio del medicamento antipsicótico requiere una evaluación de riesgos y beneficios. Se considera un umbral de preocupación para un intervalo QTc >500 ms; sin embargo, "no hay un intervalo QTc absoluto en el que un psicotrópico no deba usarse" (Funk et al. 2018, p. 2).

Entre los FGAs, clorpromazina, droperidol, tioridazina y pimozida parecen estar asociados con el mayor riesgo de prolongación del QTc. La FDA recomienda que la tioridazina se utilice solo cuando los pacientes no han tenido una respuesta clínicamente aceptable a otros antipsicóticos disponibles (U.S. National Library of Medicine 2018b). La pimozida también incluye instrucciones específicas relacionadas con la dosificación del medicamento y la prolongación del intervalo QTc (U.S. National Library of Medicine 2018a). La administración oral de haloperidol se asocia con un leve aumento en la longitud del QTc en individuos sanos; sin embargo, el riesgo de prolongación del QTc y TdP parece ser mayor con la administración intravenosa en individuos médicamente enfermos (Funk et al. 2018). La mayoría de los SGAs se han asociado con cierta prolongación del intervalo QTc, siendo ziprasidona e iloperidona los que tienen mayor probabilidad de prolongación del QTc. La FDA ha requerido que se incluya una advertencia sobre la prolongación del QTc en el etiquetado del producto para ziprasidona (Geodon 2018), quetiapina (Quetiapine 2011; Seroquel XR 2019), iloperidona (Fanapt 2017) y paliperidona (Invega 2018, 2019; Invega Sustenna 2018a, 2018b; Invega Trinza 2018a, 2018b).

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Factores a considerar sobre la selección o cambio de medicamentos antipsicóticos incluyen si el paciente está tomando otros medicamentos conocidos por prolongar los intervalos QTc; si el paciente tiene factores que podrían influir en el metabolismo del medicamento, llevando a niveles sanguíneos más altos (por ejemplo, estado de metabolizador pobre, interacciones farmacocinéticas medicamentosas, enfermedad hepática o renal, toxicidad por medicamentos); si el paciente tiene un factor de riesgo cardíaco significativo conocido (por ejemplo, síndrome de QT largo congénito, enfermedad cardíaca estructural o funcional, bradicardia, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca); y otros factores asociados con un mayor riesgo de TdP (por ejemplo, sexo femenino; edad avanzada; antecedentes personales de prolongación del QTc inducida por drogas; enfermedad aguda grave; inanición; riesgo o presencia de hipokalemia, hipomagnesemia o hipocalcemia (Funk et al. 2018). Para individuos con estos factores de riesgo, no se recomienda el uso de antipsicóticos con advertencia regulatoria o aquellos con un riesgo conocido de prolongación del QTc si hay alternativas más seguras disponibles. Se debe considerar la opinión del cardiólogo cuando hay enfermedad cardíaca significativa u otros factores de riesgo para la prolongación del QTc.

Taquicardia: Puede surgir como un efecto primario, como respuesta refleja a la hipotensión ortostática o debido a efectos anticolinérgicos. Es más común en individuos tratados con clozapina (Lally et al. 2016a), también se observa con otros antipsicóticos, especialmente fenotiazinas de baja potencia. Pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes podrían tener menos tolerancia al aumento de la frecuencia cardíaca en reposo. En casos de taquicardia significativa (FC: > de 110-120 lpm), se recomienda un electrocardiograma (EKG) y evaluación de posibles causas adicionales (p. ej., fiebre, anemia, tabaquismo, hipertiroidismo, enfermedad respiratoria, trastornos cardiovasculares, consumo de cafeína u otros estimulantes, efectos secundarios de otros medicamentos). Estrategias de manejo incluyen reducir la dosis, suspender medicamentos con propiedades anticolinérgicas o estimulantes, y emplear estrategias para reducir la hipotensión ortostática. Algunos estudios sugieren el uso de betabloqueantes en casos persistentes, aunque su uso no está indicado sin síntomas o si la FC: > 120 lpm, debido a la falta de estudios más rigurosos y el riesgo de otros efectos secundarios, como hipotensión ortostática (Lally et al. 2016a). En casos de taquicardia acompañada de dolor, dificultad para respirar, fiebre o signos de problemas cardíacos, se requiere evaluación de emergencia.

Efectos secundarios Endocrinos:

Disregulación de la Glucosa y Diabetes Mellitus: La clozapina y la olanzapina, en particular, están asociadas con un mayor riesgo de hiperglucemia y diabetes, según evidencia de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, estudios poblacionales y estudios de casos y controles (Hirsch et al. 2017; Ward y Druss 2015; Whicher et al. 2018; Zhang et al. 2017). La evaluación del riesgo de diabetes relacionado con antipsicóticos se complica porque algunos pacientes con psicosis de primer episodio parecen tener una regulación anormal de la glucosa antes del tratamiento antipsicótico. Además, la obesidad y el aumento de peso relacionado con el tratamiento pueden contribuir al riesgo de diabetes. Aunque algunos pacientes sin otros factores de riesgo conocidos desarrollan resistencia a la insulina temprano en el tratamiento antipsicótico, se ha informado de casos de cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetósico en individuos sin diagnóstico previo de diabetes. Dada la rara ocurrencia de estos eventos graves y la sugerencia de un mayor riesgo según estudios epidemiológicos con antipsicóticos de segunda generación, la FDA ha solicitado que los fabricantes incluyan una advertencia en sus etiquetas de producto sobre hiperglucemia y diabetes mellitus. Cuando las personas con esquizofrenia desarrollan diabetes, se deben seguir las pautas actuales de manejo para cualquier paciente con diabetes. Los profesionales deben asegurarse de que los pacientes reciban la atención adecuada para la diabetes y promover su participación en intervenciones de estilo de vida

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

para mejorar la autogestión de la diabetes. Varios estudios sugieren la instalación de Metformina conjuntamente con el inicio de Clozapina y Olanzapina, por el riesgo elevado de síndrome metabólico y Diabetes Mellitus, incluso existen presentaciones asociadas de Olanzapina-Metformina.

Hiperprolactinemia: La elevación de la prolactina es común en pacientes tratados con antipsicóticos (Ajmal et al. 2014; Cookson et al. 2012; Kinon et al. 2003; Lally et al. 2017a; Leucht et al. 2013; Rubio-Abadal et al. 2016), ya que estos aumentan la secreción de prolactina al bloquear las acciones inhibitorias de la dopamina en las células lactotrópicas de la hipófisis anterior. Por lo que la hiperprolactinemia es más frecuente con el uso de antipsicóticos más potentes que bloquean los receptores de dopamina (Tsuboi et al. 2013).

Tanto en hombres como en mujeres, la alteración de la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónadal relacionado con la prolactina puede conducir a una disminución del interés sexual y a una función sexual deteriorada (Kirino 2017; Rubio-Abadal et al. 2016). Otros efectos de la hiperprolactinemia pueden incluir sensibilidad mamaria, agrandamiento mamario y lactancia (Ajmal et al. 2014; Cookson et al. 2012). La prolactina regula la función gonadal, entonces la hiperprolactinemia disminuye la producción de hormonas gonadales (estrógeno y testosterona), provocando alteración de los ciclos menstruales en mujeres. En madres lactantes, la supresión de la prolactina puede ser perjudicial. Las consecuencias clínicas de la elevación crónica de prolactina son poco comprendidas. Los estados crónicos de hipogonadismo pueden aumentar el riesgo de osteopenia/osteoporosis y las fracturas pueden aumentar en individuos con esquizofrenia, pero no se ha establecido un vínculo directo con la hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos (Bolton et al. 2017; Stubbs et al. 2014, 2015; Tseng et al. 2015; Weaver et al. 2019). Además, existe cierta preocupación sobre los posibles efectos de la hiperprolactinemia en el riesgo de cáncer de mama o endometrio; sin embargo, la evidencia disponible sugiere que tales riesgos, si existen, son probablemente pequeños (De Hert et al. 2016; Froes Brandao et al. 2016; Kill-Drori et al. 2017; Pottegård et al. 2018; Wang et al. 2002).

Si un paciente experimenta síntomas clínicos de elevación de prolactina, se puede reducir la dosis del medicamento antipsicótico o cambiar el régimen de medicación a un antipsicótico con menos efecto sobre la prolactina, como uno con actividad parcial agonista en los receptores de dopamina (Ajmal et al. 2014; Grigg et al. 2017; Yoon et al. 2016). También se puede considerar administrar un agonista de la dopamina, como la bromocriptina.

Disturbios de la Función sexual: El tratamiento con antipsicóticos es un factor que contribuye a la disfunción sexual (de Boer et al. 2015; La Torre et al. 2013; Marques et al. 2012; Serretti y Chiesa 2011; van Dijk et al. 2018). Puede deberse a acciones del medicamento en los receptores adrenérgicos y serotoninérgicos, o indirectamente a través de los efectos en la prolactina y las hormonas gonadales (Kirino 2017; Knegtering et al. 2008; Rubio-Abadal et al. 2016). La pérdida de libido y la anorgasmia pueden afectar tanto a hombres como a mujeres; la disfunción eréctil y los trastornos eyaculatorios también son comunes en los hombres (La Torre et al. 2013; Marques et al. 2012; Serretti y Chiesa 2011; van Dijk et al. 2018). Se ha informado de eyaculación retrógrada con ciertos antipsicóticos específicos (por ejemplo, tioridazina, risperidona) (Chouinard et al. 1993; de Boer et al. 2015; Kotin et al. 1976). El priapismo también puede ocurrir con el tratamiento antipsicótico, especialmente en individuos con otros factores de riesgo subyacentes como la enfermedad de células falciformes (Burnett y Bivalacqua 2011; Sood et al. 2008).

Siendo elevadas las tasas de disfunción sexual asociado a antipsicóticos, muchos pacientes no mencionan espontáneamente estas dificultades. Por lo que es crucial preguntar específicamente a los pacientes sobre estos efectos secundarios. Existen escalas de evaluación estructuradas para valorar los efectos secundarios sexuales durante el tratamiento con antipsicóticos, que pueden

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL BERMEJO VALDIVIA

complementar la información obtenida a través de la entrevista (Clayton et al. 1997a, 1997b; de Boer et al. 2014; Depression and Bipolar Support Alliance 2019; Keller et al. 2006).

Cuando los efectos secundarios sexuales del tratamiento con antipsicóticos son motivo de preocupación significativa para el paciente, se puede considerar la reducción de la dosis del medicamento o el cambio de medicación, además de evaluar otros posibles factores contribuyentes (por ejemplo, hiperprolactinemia, otros medicamentos, factores psicológicos) (de Boer et al. 2015; La Torre et al. 2013). El priapismo, en caso de ocurrir, requiere una consulta urgente con un urólogo.

Efectos Adversos Gastrointestinales:

Los efectos secundarios gastrointestinales comunes de los antipsicóticos están vinculados a efectos anticolinérgicos, incluyen boca seca y estreñimiento. Se aconseja educar a pacientes y familias sobre la vigilancia del estreñimiento y notificarlo a los médicos. Con la clozapina, la hipomotilidad gastrointestinal puede ser grave (impactación fecal e íleo paralítico), requiriendo atención médica urgente. Para prevenir el estreñimiento en pacientes de riesgo, se sugiere reducir dosis y medicamentos contribuyentes (otros que tengan efectos anticolinérgicos u opioides), iniciar ablandadores de heces y fomentar la actividad física. El tratamiento inicial para el estreñimiento incluye ablandadores de heces (docusato) y laxantes osmóticos (lactulosa, polietilén glicol, bisacodil); los laxantes estimulantes (té de senna, fibra, picosulfato de sodio), son opciones de segunda línea; si la constipación persiste se pueden usar enemas). También se han reportado efectos hepáticos, como aumento de enzimas hepáticas e ictericia colestásica, aunque esta última es rara y asociada principalmente con clorpromazina. Su ocurrencia requiere evaluación de otras causas antes de atribuirlas al antipsicótico.

Efectos Hematológicos:

Los efectos hematológicos, especialmente con la clozapina, también se han observado con otros antipsicóticos e incluyen la inhibición de la leucopoyesis, púrpura, anemia hemolítica y pancitopenia. Por ejemplo, la clorpromazina puede causar leucopenia benigna (recuento de glóbulos blancos <3,500/mm3) es común, y se ha informado neutropenia severa en el 0.08% de los pacientes, generalmente en los primeros meses de tratamiento (Pisciotta 1969). Aunque la clozapina inicialmente se asoció con un riesgo aparentemente alto de neutropenia severa, los datos de monitoreo posterior indican tasas más bajas. Se cree que la neutropenia con clozapina puede tener un componente poligénico, y se aconseja a los pacientes reportar signos de infección para evaluación adicional. Si se desarrolla neutropenia severa, la suspensión inmediata de clozapina y el tratamiento intensivo pueden ser eficaces, y el factor estimulante de colonias de granulocitos se ha utilizado para acelerar la recuperación. Aunque se ha informado de la reanudación exitosa de clozapina después de neutropenia severa, el riesgo de recurrencia es alto y debe considerarse cuidadosamente, discutiendo los beneficios y riesgos con el paciente y la familia. En tales casos, se ha sugerido el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos para reducir el riesgo de recurrencia, aunque la evidencia es limitada.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Efectos Secundarios Neurológicos:

Distonía aguda: Contracción anormal y prolongada de los músculos de los ojos (crisis oculógira), cabeza, cuello (torticollis o retrocollis), extremidades o tronco, que se desarrolla en unos pocos días de comenzar o aumentar la dosis de un medicamento (como un neuroléptico) o después de reducir la dosis de un medicamento utilizado para tratar síntomas extrapiramidales. La espasticidad distónica de los músculos axiales a lo largo de la médula espinal puede resultar en opistótonos, en el cual la cabeza, el cuello y la columna vertebral se hiperextienden en una posición arqueada. Raramente, la distonía aguda también puede presentarse como laringoespasmo potencialmente mortal, lo que resulta en la incapacidad para respirar (Ganesh et al. 2015; Koek and Pi 1989). Es de inicio repentino y dolorosa, puede causar gran angustia a los pacientes. Por su apariencia dramática, los profesionales de la salud no familiarizados con esta pueden atribuir incorrectamente estas reacciones a signos catatónicos o comportamientos inusuales por parte de los pacientes, y las crisis oculogíricas se pueden confundir con actividad convulsiva. Se estima que hasta el 10% de los pacientes tratados con FGA pueden experimentar un episodio de distonía aguda, y con SGA, las tasas de distonía aguda pueden ser inferiores al 2% (Martino et al. 2018; Miller et al. 2008; Satterthwaite et al. 2008). Factores adicionales que aumentan el riesgo de distonía aguda con antipsicóticos incluyen la edad joven, el sexo masculino, la etnia, el uso reciente de cocaína, la dosis elevada de medicación y la vía de administración intramuscular (Gray and Pi 1998; Spina et al. 1993; van Harten et al. 1999).

Acatisia: Quejas subjetivas de inquietud, a menudo acompañadas por movimientos excesivos observados (movimientos nerviosos de las piernas, balanceo de un pie a otro, caminar de un lado a otro, incapacidad para sentarse o permanecer quieto), que se desarrollan dentro de unas pocas semanas de comenzar o aumentar la dosis de un medicamento (como un neuroléptico) o después de reducir la dosis de un medicamento utilizado para tratar síntomas extrapiramidales. La acatisia a veces es difícil de distinguir de la agitación psicomotora asociada con la psicosis, la presentación es dosis dependiente, incluso en formas leves en los que el paciente puede controlar la mayoría de los movimientos, la acatisia es extremadamente angustiante para los pacientes y es una causa frecuente de falta de adherencia al tratamiento antipsicótico. Si se permite que persista, la acatisia puede contribuir a sentimientos de disforia y, en algunos casos, a comportamientos suicidas, por lo que es considerado una emergencia psiquiátrica. Las tasas informadas de acatisia varían desde el 10% al 15% hasta un tercio de los pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos, incluso cuando se utilizan SGA (Juncal-Ruiz et al. 2017; Martino et al. 2018; Mentzel et al. 2017; Miller et al. 2008).

Parkinsonismo: Temblores parkinsonianos, rigidez muscular, acinesia (es decir, pérdida de movimiento o dificultad para iniciar el movimiento) o bradicinesia (es decir, ralentización del movimiento) que se desarrollan dentro de unas pocas semanas de comenzar o aumentar la dosis de un medicamento (por ejemplo, un neuroléptico) o después de reducir la dosis de un medicamento utilizado para tratar síntomas extrapiramidales. Estos síntomas del parkinsonismo inducido por medicamentos son dosis dependientes y generalmente se resuelven al suspender el medicamento antipsicótico. Es importante tener en cuenta que el parkinsonismo inducido por medicamentos puede afectar la función emocional y cognitiva, a veces en ausencia de síntomas motores detectables. Como resultado, puede ser difícil distinguir los síntomas negativos de la esquizofrenia o la depresión concomitante del parkinsonismo inducido por medicamentos. Además, las características emocionales y cognitivas del parkinsonismo inducido por medicamentos pueden ser subjetivamente desagradables y contribuir a una baja adherencia al tratamiento (Acosta et al. 2012; Ascher-Svanum et al. 2006).

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Caracterizada por la tríada clásica de rigidez, hipertermia (≥38.0°C en al menos dos ocasiones, medida oralmente) y labilidad del sistema nervioso simpático

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

(hipertensión y taquicardia), en el contexto de la exposición a un antagonista de la dopamina (o retirada de un agonista de la dopamina), generalmente dentro de las 72 horas del desarrollo de los síntomas (Asociación Psiquiátrica Americana 2013a; Gurrera et al. 2011, 2017). El SNM se asocia con un nivel elevado de creatin fosfo quinasa (CPK) en suero (al menos cuatro veces el límite superior de lo normal), taquipnea, cambio en el estado mental (por ejemplo, delirio, estupor) y la falta de otra etiología identificada para los síntomas. Es importante destacar que el inicio y las características clínicas del SNM pueden variar, lo que puede dificultar su reconocimiento. Si se diagnostica y trata incorrectamente, el SNM puede ser fatal (Berman 2011; Rosebush y Stewart 1989; Strawn et al. 2007).

Otras consideraciones diagnósticas en pacientes con posible SNM incluyen la catatonia maligna, hipertermia maligna (en asociación con la administración de anestésicos), golpe de calor (para el cual los pacientes tratados con antipsicóticos tienen una susceptibilidad aumentada), síndrome serotoninérgico (en pacientes que también toman medicamentos serotoninérgicos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), elevaciones benignas en el nivel de creatina quinasa en suero, fiebre en asociación con el tratamiento con clozapina, abstinencia de alcohol o sedantes, síndrome anticolinérgico, hipertermia asociada con el uso de estimulantes y alucinógenos, infecciones del sistema nervioso central, encefalitis límbica y condiciones inflamatorias o autoinmunitarias (Asociación Psiquiátrica Americana 2013a; Berman 2011; Rosebush y Stewart 1989; Strawn et al. 2007).

El SNM se ha informado con casi todos los medicamentos que bloquean los receptores de dopamina, pero un mayor riesgo de ocurrencia está asociado con los FGA de alta potencia (Schneider et al. 2018; Stübner et al. 2004). El riesgo puede aumentar con el uso de antipsicóticos de formulacion intramuscular de acción corta, el uso de dosis totales más altas del medicamento o aumentos rápidos en la dosis del antipsicótico (Keck et al. 1989; Sachdev et al. 1997; Viejo et al. 2003). Otros factores de riesgo para el SNM incluyen agitación aguda, deshidratación, agotamiento, deficiencia de hierro, enfermedad física, discapacidad neurológica preexistente y un episodio previo de SNM (Asociación Psiquiátrica Americana 2013a; Keck et al. 1989; Sachdev et al. 1997; Strawn et al. 2007).

Dado que el SNM es raro, con una incidencia estimada del 0.01%–0.02% entre las personas tratadas con antipsicóticos (Schneider et al. 2018; Stübner et al. 2004). Los antipsicóticos siempre deben suspenderse y se debe proporcionar tratamiento de apoyo para mantener la hidratación y tratar la fiebre y los síntomas cardiovasculares, renales u otros (Asociación Psiquiátrica Americana 2013a; Berman 2011; Strawn et al. 2007). El SNM suele ser autolimitado, con resolución dentro de una semana de la discontinuación del medicamento en la mayoría de los pacientes; sin embargo, síntomas prolongados del SNM pueden ocurrir y pueden estar asociados con el uso de medicamentos antipsicóticos de acción prolongada (Caroff y Mann 1988; Caroff et al. 2000).

El manejo debe realizarse en un Hospital general que disponga de una Unidad de Cuidados Intensivos. Se han utilizado benzodiazepinas, como el lorazepam, debido a sus beneficios en el tratamiento de la catatonia y las similitudes entre la catatonía maligna y el SNM. Como agonista postsináptico de los receptores D2, se ha utilizado bromocriptina para contrarrestar los efectos antagonistas de la dopamina del medicamento antipsicótico. Dantroleno, un relajante muscular esquelético de acción directa, también se ha utilizado, especialmente en casos graves de SNM, debido a sus beneficios en el tratamiento de la hipertermia maligna. Cuando el SNM no responde a estas intervenciones o cuando los síntomas catatónicos persisten después de la resolución del SNM, reportes de casos sugieren que la terapia electroconvulsiva (ECT) puede ser beneficiosa (Caroff et al. 2000; Pileggi y Cook 2016; Strawn et al. 2007; Wittenauer Welsh et al. 2016). Una vez que el SNM se ha resuelto, se debe tener precaución al reanudar el antipsicótico porque se ha informado de recurrencias (Rosebush y Stewart 1989; Strawn et al. 2007; Susman y Addonizio 1988). Al reanudar el tratamiento, aumentar la dosis

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

gradualmente, utilizar un medicamento diferente al precipitante, típicamente uno con menor potencia para bloquear los receptores de dopamina D2.

Convulsiones: Entre los antipsicóticos, la clozapina, presenta la mayor probabilidad de inducir convulsiones, siendo los pacientes con historial de convulsiones idiopáticas o provocadas por fármacos más propensos a este riesgo (Alldredge 1999; Devinsky y Pacia 1994; Wong y Delva 2007). Aunque las convulsiones tónico-clónicas generalizadas son las más comunes, pueden ocurrir otros tipos, precedidas a veces por mioclonías o caídas repentinas.

El riesgo de convulsiones con clozapina aumenta con incrementos rápidos en la dosis y niveles elevados del medicamento. La tasa general de convulsiones es del 2.8%; con dosis bajas (<300 mg/día) el riesgo es del 1%, con dosis moderadas (300-599 mg/día) el riesgo es del 2.7%, y con dosis altas (>599 mg/día) el riesgo es del 4.4% (Devinsky et al. 1991). Es crucial realizar una titulación inicial lenta de la dosis de clozapina, advirtiendo a los pacientes sobre la no conducción ni realización de actividades peligrosas durante la titulación. En individuos con alto riesgo de convulsiones, se puede considerar la profilaxis con un anticonvulsivante. Los FGA también pueden reducir el umbral de convulsiones y este riesgo es dosis dependiente, provocando convulsiones tónico-clónicas generalizadas (Alldredge 1999). No obstante, en rangos de dosis habituales, las tasas de convulsiones son inferiores al 1% para todos los FGA.

Cuando los pacientes experimentan convulsiones con clozapina u otro antipsicótico, la consulta neurológica es vital para evaluar riesgos futuros, determinar la necesidad de terapia anticonvulsiva (p. ej., valproato) y colaborar con el clínico en ajustes necesarios en el régimen antipsicótico (Alldredge 1999; Wong y Delva 2007).

Síndromes tardíos, Incluida la Discinesia tardía: son trastornos persistentes de movimientos involuntarios anormales causados por la exposición sostenida a antipsicóticos, siendo los más comunes la discinesia tardía, la distonía tardía y la acatisia tardía (Frei et al. 2018). Estos síndromes comienzan más tarde en el tratamiento que la distonía aguda, la acatisia o el parkinsonismo inducido por medicamentos, persisten e incluso pueden aumentar, a pesar de reducir la dosis o interrumpir el medicamento antipsicótico. Típicamente, la discinesia tardía se presenta como "movimientos involuntarios atetoides o coreiformes (que duran al menos unas semanas) generalmente en la lengua, la cara inferior y la mandíbula, y las extremidades (a veces involucran los músculos faríngeos, masticatorios o del tronco)" (Asociación Psiquiátrica Americana 2013a, p. 712), mientras que la distonía tardía y la acatisia tardía se asemejan a sus contrapartes agudas en fenomenología.

Se ha reportado discinesia tardía después de la exposición a cualquiera de los antipsicóticos disponibles (Carbon et al. 2017, 2018). Ocurre a una tasa de aproximada de 4 a 8% por año en pacientes adultos tratados con FGA (Carbon et al. 2018; Woods et al. 2010), riesgo al menos tres veces mayor que el observado con SGA (Carbo n et al. 2018; O'Brien 2016; Woods et al. 2010). Varios factores se asocian con una mayor vulnerabilidad a la discinesia tardía (mayores de 55 años; sexo femenino; raza/etnia blanca o africana; presencia de un trastorno del estado de ánimo, discapacidad intelectual o lesión del sistema nervioso central, distónicas agudas pasadas o presentes, parkinsonismo clínicamente significativo o acatisia aguda) (Patterson-Lomba et al. 2019; Solmi et al. 2018a).

La mayoría de los pacientes que desarrollan discinesia tardía tienen síntomas leves, una pequeña proporción desarrollará síntomas de grado moderado o severo. Tiene efectos significativos en la calidad de vida y está asociada con el aislamiento social (McEvoy et al. 2019). El impacto esta

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

influenciado por la gravedad de la discinesia tardía, pero las personas con síntomas leves también pueden experimentar efectos negativos en la calidad de vida.

La evaluación del riesgo de discinesia tardía se complica por el hecho de que los movimientos discinéticos pueden observarse con una reducción en la dosis de medicamentos antipsicóticos, lo que se denomina discinesia emergente por retirada (Asociación Psiquiátrica Americana 2013a). Las fluctuaciones en los síntomas también son comunes y pueden estar influenciadas por factores como el estrés psicosocial. Además, las discinesias espontáneas, clínicamente indistinguibles de la discinesia tardía, se han descrito en pacientes ancianos antes de la aparición de medicamentos antipsicóticos y en hasta el 20% de los pacientes con esquizofrenia crónica nunca medicados (Blanchet et al. 2004; Crow et al. 1982; Fenton et al. 1997; Saltz et al. 1991).

Efectos oftalmológicos:

Los más comunes están relacionados con efectos anticolinérgicos de estos agentes e incluyen visión borrosa y exacerbación del glaucoma de ángulo abierto. Las retinopatías pigmentarias y las opacidades corneales pueden ocurrir con la administración crónica de los medicamentos de baja potencia tioridazina y clorpromazina, especialmente a dosis altas (por ejemplo, más de 800 mg/día de tioridazina) (Matsuo et al. 2016). Los SGA, incluida la quetiapina, no hay evidencia que sugiera un aumento en la probabilidad de desarrollo de cataratas (Laties et al. 2015; Pakzad-Vaezi et al. 2013). En cirugía de cataratas, hay reportes de síndrome del iris flojo intraoperatorio en personas tratadas con antipsicóticos, complicación asociada con el uso de medicamentos que bloquean los receptores alfa1-adrenérgicos (Chatziralli and Sergentanis 2011). Aunque los efectos adversos oftalmológicos de los antipsicóticos son infrecuentes, fomentar la atención ocular regular es importante en personas con esquizofrenia (Viertiö et al. 2007), sobre todo por las altas tasas de diabetes y otras enfermedades que pueden afectar a la vista.

Otros efectos adversos: Sedación, Efectos anticolinérgicos, Fiebre, Sialorrea. Ganancia de peso. (11)

6.4.4 SIGNOS DE ALARMA:

Los signos de alarma van a variar de acuerdo a la etapa de la evolución del cuadro clínico, es diferente en el debut del cuadro, que en un paciente con diagnóstico establecido y tiene características especiales en cuadros de resistencia al tratamiento, cuadro agudo, o paciente con gran deterioro funcional.

Si se tratase de un primer episodio psicótico, este por lo general suele aparecer en la adolescencia, por lo que, en la siguiente tabla, se resumirán los signos de alarma, que se obtuvieron de la Guía Clínica 2009 Para el Tratamiento de Personas desde Primer Episodio de Esquizofrenia, de Chile.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Tabla 10. Cambios en los adolescentes que pueden despertar sospecha de Esquizofrenia. (9)

Cambios que deberán ser analizados con más detención	Características agregadas que apoyarían existencia de un posible primer episodio EQZ
I) ABANDONO O DISMINUCIÓN DE ASISTENCIA A CLASES	
Descartar que no haya causas definidas e identificables, tales como: - Problemas económicos que impidan asistencia por falta de dinero o porque el(la) niño(a) asiste a un trabajo remunerado. - Enfermedad física del(la) alumno(a) que interfiere en su asistencia o enfermedad de otro miembro de la familia, para cuyo cuidado es requerido(a) el(la) joven. - Embarazo adolescente.	*Averiguar si hay retraimiento extremo en casa:* - Se encierra. - Comparte menos con familia y vecinos. - Dejó de comer con los demás. - Alude a supuestas persecuciones o malos tratos de compañeros, profesores o vecinos. *Averiguar si hay retraimiento extremo en el colegio:* - Los compañeros lo notaban más callado o desconfiado en el último tiempo. - Los compañeros lo encontraban más raro o extraño en el último tiempo, ya sea por lo que decía o por reacciones emocionales desproporcionadas o no esperables. *Averiguar si ha iniciado consumo de drogas con un perfil extraño, poco habitual entre sus pares:* - Consume solo. - Consume droga que no es habitual en su grupo social etario. - Sus pares consumidores lo encuentran raro.
II) RETRAIMIENTO MARCADO EN COLEGIO	
- La relación con sus compañeros ha disminuido llamativamente en el último tiempo. - Últimamente ha disminuido en forma marcada su participación en clases o actividades del colegio.	- Arreglo personal, lenguaje y/o contenidos raros, discordantes con lo que se presenta en sus grupos de referencia. - Reacciones emocionales desproporcionadas o discordantes con la situación desencadenante.
III) DISMINUCIÓN IMPORTANTE EN RENDIMIENTO ESCOLAR	
Descartar que se explique completamente por: - Enfermedad somática intercurrente que afecte la capacidad de atención y concentración. - Coexistencia de trabajo infantil. - Consumo de drogas con perfil esperable entre sus pares.	- Arreglo personal, lenguaje y/o contenidos raros, discordantes con lo que se presenta en sus grupos de referencia. - Reacciones emocionales desproporcionadas o discordantes con la situación desencadenante
IV) CAMBIOS MARCADOS DE OTRO TIPO	
- Aparición de frecuentes reacciones violentas y/o agresivas fuera de contexto o desproporcionadas. - Aparición de conducta exageradamente inadecuada, con o sin desinhibición. - Aparición de uso de lenguaje soez, no habitual previamente. - Surgimiento de contenidos, intereses, lenguaje y/o arreglo personal extraños, discordantes con historia previa. - Especialmente si aparecen fuera de la relación con un grupo de referencia que comparte esas características.	

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

En un paciente con diagnóstico establecido y en tratamiento, debemos considerar los siguientes signos de alarma para intervenir rápidamente, decidir un incremento o cambio de la medicación, incluido el uso de tratamiento parenteral, y en casos severos que lo requieran el manejo por emergencia en un Hospital General o Especializado, con internamiento breve o prolongado:

Alteración del sueño: es el síntoma más llamativo y quizás el primero en aparecer ante la desestabilización del cuadro, así como también la regularización del mismo, nos habla de la estabilización del cuadro agudo, por lo que debe ser una pregunta habitual en todas nuestras intervenciones (consulta externa, hospitalización, emergencia).

Irritabilidad y/o agresividad: La irritabilidad, suele ser el inicio en la escalada hacia un cuadro de agitación psicomotriz, por lo que todo personal que trabaja en salud mental debe estar capacitado para realizar la desescalada y manejar un cuadro de agitación psicomotriz.

Ideación suicida: si bien es cierto la ideación suicida es un diagnóstico dimensional, presente en múltiples patologías psiquiátricas, suele ser relativamente frecuente en pacientes con Esquizofrenia, es una Emergencia psiquiátrica y amerita una evaluación exhaustiva y observación cercana. Los suicidios en pacientes esquizofrénicos se pueden presentaren un 20 – 50% de los pacientes, y se calcula que entre un 5-6% de las muertes de los pacientes esquizofrénicos son por causa de suicidios.

Fuga del Hogar o ideas de fuga en un Internamiento: este síntoma pone en riesgo la integridad del paciente, porque va a exponer al descuido personal y agresiones de diversos tipos, así como va a propiciar el abandono de tratamiento y recaídas complejas.

Problemas médicos y o alteración de las funciones vitales: La coocurrencia de alguna patología médica puede desestabilizar el cuadro psicótico, y además poner en riesgo la vida del paciente, por lo que el paciente con esquizofrenia debe ser evaluado por medicina interna.

Retraimiento social, mutismo, hipomotilidad, inanición: Estos síntomas nos pueden significar la complicación de la evolución del cuadro, desde la aparición de efectos secundarios farmacológicos, hasta la presencia de un cuadro catatónico, síndrome neuroléptico maligno, que requieren atención inmediata.

Convulsiones: requiere evaluación inmediata, por lo grave del cuadro en sí y por la posibilidad de un efecto secundario medicamentoso.

Rechazo de la medicación: esto, nos va a poner en riesgo la estabilidad del cuadro, amerita una intervención que mejore la adherencia al tratamiento.

6.4.5 CRITERIOS DE ALTA:

La Esquizofrenia es una enfermedad crónica y deteriorante, por lo que hablaremos del Alta Hospitalaria, que corresponde a nuestro nivel de atención:

Definición: El alta hospitalaria se refiere al momento en que una persona con esquizofrenia es dada de alta de un hospital psiquiátrico después de recibir tratamiento agudo.

Proceso: La duración de la hospitalización puede variar según la gravedad de los síntomas y la respuesta al tratamiento. El alta hospitalaria generalmente implica que el paciente ha alcanzado cierta estabilidad y puede continuar su tratamiento de forma ambulatoria, y además no debe significar un riesgo para él, la familia y la sociedad, hay la posibilidad de que el paciente tenga síntomas residuales,

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

y estos estarán relacionados a su estado basal, previo al cuadro agudo, se debe garantizar que el paciente acuda a sus controles en un período razonable de acuerdo a la evolución de su cuadro.

6.4.6 PRONÓSTICO:

En estudios que abarcan un período de 5 a 10 años después del primer ingreso hospitalario por esquizofrenia, se observa que solo alrededor del 10% al 20% de los casos tienen un resultado favorable. Más del 50% pueden experimentar un pronóstico desfavorable con hospitalizaciones recurrentes, exacerbación de síntomas, episodios importantes de trastornos del estado de ánimo e intentos de suicidio. Aunque estas cifras son pesimistas, la esquizofrenia no siempre sigue un curso de deterioro, y ciertos factores se asocian con un buen pronóstico. Las tasas de remisión varían entre 10% y 60%, y aproximadamente del 20% al 30% de las personas con esquizofrenia pueden llevar una vida relativamente normal. Entre el 20% y el 30% muestra síntomas moderados, mientras que el 40% al 60% sigue afectado de manera significativa a lo largo de su vida. Comparativamente, los pacientes con esquizofrenia tienen un pronóstico menos favorable que aquellos con trastornos del estado de ánimo, aunque un porcentaje similar de pacientes con trastornos afectivos también experimenta un deterioro significativo a largo plazo. En la siguiente tabla, se exponen los factores de buen o mal pronóstico, que se publicó en la 11° Edición del libro Sinopsis de Psiquiatría de Kaplan & Sadock.

Tabla 11. Características que determinan un buen o mal pronóstico en Esquizofrenia. (14)

Buen pronóstico	Mal pronóstico
Inicio tardío	Inicio temprano
Factores desencadenantes bien definidos	Ausencia de factores desencadenantes
Inicio agudo	Inicio gradual
Antecedentes premórbidos sociales, sexuales y laborales positivos	Antecedentes premórbidos sociales, sexuales y laborales negativos
Síntomas de trastornos afectivos (especialmente de trastornos depresivos)	Retraimiento, comportamiento autista
Casado	Soltero, divorciado o viudo
Antecedentes familiares de trastorno del estado del ánimo	Antecedentes familiares de esquizofrenia
Sistemas de apoyo de calidad	Sistemas de apoyo de mala calidad
Síntomas positivos	Síntomas negativos
	Síntomas y signos neurológicos
	Antecedentes de traumatismo perinatal
	Sin remisiones en tres años
	Múltiples recaídas
	Antecedentes de agresividad

6.5. COMPLICACIONES:

Resistencia al tratamiento en Esquizofrenia:

La complicación más extrema es la Resistencia a Tratamiento esquizofrénico, el que es definido por el Grupo de Trabajo de Respuesta al Tratamiento y Resistencia en Psicosis (TRRIP), hasta antes de este consenso, la definición de resistencia en esquizofrenia era muy diversa, para futuros ensayos de investigación, el TRRIP llevó a cabo una revisión sistemática detallada de ensayos clínicos en esquizofrenia resistente al tratamiento y utilizó un enfoque basado en el consenso para establecer criterios mínimos y óptimos para identificar el tratamiento. esquizofrenia resistente (Howes et al. 2017). Además del diagnóstico de esquizofrenia, la identificación de resistente al tratamiento se basa

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

en la persistencia de síntomas significativos a pesar del tratamiento farmacológico adecuado (Howes et al. 2017). Específicamente, el TRRIP recomendó que los síntomas duren al menos 12 semanas en total, sean de gravedad al menos moderada y estén asociados con un deterioro funcional moderado determinado por escalas de calificación validedas (p. ej., PANSS, BPRS, o SANS y SAPS para síntomas y una puntuación <60 en SOFAS como medida de funcionamiento). Si un ensayo prospectivo de medicación de al menos 6 semanas con dosis adecuadas no ha dado lugar a una reducción de los síntomas de más del 20%, esto proporciona evidencia adicional de resistencia al tratamiento. Es útil observar si los síntomas persistentes incluyen síntomas positivos, negativos o cognitivos porque las respuestas a estos dominios de síntomas pueden diferir.

El TRRIP recomendó que se realicen al menos dos ensayos con diferentes antipsicóticos con al menos 6 semanas con una dosis terapéutica de medicamento para cada uno y con un cumplimiento de al menos el 80% de las dosis prescritas (Howes et al.2017). Una dosis terapéutica de medicamento se definió como el punto medio del rango objetivo para el tratamiento agudo de la esquizofrenia según la etiqueta del fabricante del producto o el equivalente de al menos 600 mg de clorpromazina por día (Howes et al. 2017). Para ver equivalencias ver Tabla 6. Los criterios de consenso incluyen al menos un nivel sanguíneo de antipsicótico para evaluar la adherencia, obteniendo información sobre la adherencia de al menos dos fuentes (p. ej., recuento de pastillas, revisiones de cuadros de dispensación, informes de pacientes/cuidadores) y obtener información sobre la respuesta a tratamientos anteriores a partir de informes de pacientes/cuidadores y otras fuentes.

Si los síntomas de un paciente no han mostrado respuesta o han mostrado una respuesta parcial y subóptima a dos ensayos de medicación antipsicótica de al menos 6 semanas cada uno con una dosis adecuada de medicación, y el uso de medicamentos de diferentes clases (p. ej., SGA frente a FGA). Sin embargo, si no hay una mejora significativa después de varias semanas de tratamiento (p. ej., < 20 % de mejora en los síntomas), la probabilidad de una mejora sustancial (p. ej., > 50 % de mejora en los síntomas) es pequeña (Howes et al. 2017; Samara et al. 2015), no se justifica una prueba más prolongada del medicamento. También cabe señalar que un ensayo de medicación no puede considerarse adecuado si se trunca en términos de duración o dosis debido a una mala tolerabilidad o si está limitado por una mala adherencia. Algunos expertos sugieren probar un medicamento antipsicótico LAI antes de decidir que los síntomas de un paciente son resistentes al tratamiento. Una vez que se identifica que un paciente tiene esquizofrenia resistente al tratamiento, el médico debe entablar una conversación con el paciente y los familiares sobre el tratamiento con clozapina.

Inicio de Tratamiento con Clozapina

Una prueba de clozapina también puede ser apropiada en personas que muestran una respuesta al tratamiento (es decir, tienen al menos una reducción del 20 % en los síntomas) pero aún tienen síntomas o alteraciones significativas en el funcionamiento (Howes et al. 2017). De hecho, la clozapina suele estar infrautilizada (Carruthers et al. 2016; Latimer et al. 2013; Olfson et al. 2016; Stroup et al. 2014; Tang et al. 2017), y muchos pacientes se beneficiarían de una consideración más temprana del inicio de la clozapina.

En términos de los objetivos de recuperación de un paciente, la mayoría de las personas que usan clozapina, valoran la capacidad de pensar con mayor claridad y detener las alucinaciones o los delirios al decidir sobre cambios en la medicación (Achtyes et al. 2018). Además, la mayoría de los pacientes que reciben clozapina la ven de forma positiva. Una gran encuesta de personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que tomaban un medicamento antipsicótico encontró que la gran mayoría de los que tomaban clozapina cumplían el tratamiento y lo encontraban útil, mientras que sólo aproximadamente el 5% no lo encontraba útil (Siskind et al. 2017a). Por el contrario, la mayoría de los

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

demás medicamentos antipsicóticos se consideraron menos positivos (Siskind et al. 2017a). Es importante identificar las preocupaciones de los pacientes sobre la clozapina y abordarlas en la medida de lo posible. Los pacientes pueden expresar preocupaciones sobre la carga de los análisis de sangre requeridos y pueden encontrar barreras logísticas, como el acceso al transporte (Farooq et al. 2019; Gee et al. 2017; Verdoux et al. 2018), y estan dispuestos a considerar la clozapina si se pueden superar las barreras logísticas o si se les informa que los requisitos de control sanguíneo se vuelven menos frecuentes con el tiempo. Las preocupaciones sobre otros efectos secundarios, como el aumento de peso o la somnolencia, también pueden contribuir a la renuencia a cambiar a clozapina (Achtyes et al. 2018).

Los médicos también pueden tener inquietudes acerca de la clozapina y puede actuar como una barrera para el tratamiento. Muchos médicos tienen experiencia limitada en el uso de clozapina y, a veces, expresan preocupaciones sobre la carga de papeleo, el cumplimiento del paciente con el seguimiento y los efectos secundarios (Daod et al. 2019; Farooq et al. 2019; Gee et al. 2017; Kelly y Love 2019); (Kelly et al. 2018; Leung et al. 2019; Verdoux et al. 2018; Warnez y Alessi-Severini 2014). Muchos médicos sobreestiman la probabilidad de neutropenia grave y se muestran reacios a comenzar con clozapina de forma ambulatoria (Farooq et al. 2019). La educación sobre el uso de clozapina y sus efectos secundarios puede ser útil para abordar las barreras de prescripción relacionadas con los médicos.

Al iniciar el tratamiento con clozapina, es esencial un ajuste lento de la dosis para minimizar los riesgos de convulsiones, hipotensión ortostática y sedación excesiva. Los aumentos grandes y rápidos en las dosis de clozapina han provocado colapso cardiovascular y muerte, particularmente en pacientes que toman medicamentos depresores respiratorios como las benzodiazepinas. A partir de una dosis inicial de 12,5 mg una o dos veces al día, la dosis de clozapina se puede aumentar, como máximo, entre 25 y 50 mg/día hasta una dosis objetivo de 300 a 450 mg/día. Los aumentos de dosis posteriores, si es necesario, deben ser de 100 mg o menos, una o dos veces por semana. Aunque a menudo se observa eficacia con dosis de 300 a 450 mg/día, algunas personas pueden necesitar dosis más altas de clozapina, hasta una dosis diaria máxima de 900 mg, para obtener una respuesta completa. Es posible que se necesite una velocidad de titulación más lenta en pacientes con un episodio inicial de esquizofrenia y en aquellos de edad avanzada, gravemente debilitados o sensibles a los efectos secundarios. Aquellos con una afección preexistente del sistema nervioso central, incluidos los individuos con síndrome de deleción 22q11.2, también justifican una tasa de titulación más lenta y pueden tener un mayor riesgo de convulsiones con las dosis habituales. El uso de dosis divididas puede ser útil para reducir los efectos secundarios durante el ajuste de la dosis inicial, aunque muchos pacientes finalmente son tratados con una dosis única antes de acostarse para minimizar la sedación diurna y facilitar el cumplimiento (Takeuchi et al. 2016).

Se debe realizar un seguimiento de los beneficios terapéuticos y los efectos secundarios de la clozapina durante toda la fase de titulación de la dosis. Debido a que la titulación de la clozapina se realiza lentamente, es posible que los beneficios terapéuticos no se noten de inmediato y los efectos secundarios pueden ser más prominentes que los beneficios. Por lo tanto, puede ser útil brindar a los pacientes educación y tranquilidad sobre el cronograma esperado de los efectos terapéuticos de la clozapina.

Si se reanuda el tratamiento con clozapina después de un intervalo de tratamiento de 48 horas o más, se debe reiniciar con 12,5 mg una o dos veces al día. Si esa dosis se tolera bien, se puede aumentar la dosis a un rango terapéutico más rápidamente de lo recomendado para el tratamiento inicial. Si se toma la decisión de suspender la clozapina, es mejor reducir la dosis a menos que se suspenda el medicamento por motivos médicamente urgentes (p. ej., neutropenia grave, miocarditis, SNM).

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Uso de los niveles de clozapina durante el tratamiento con clozapina

Mientras se ajusta la dosis de clozapina, es útil obtener los niveles sanguíneos de clozapina y su principal metabolito activo, norclozapina (N -desmetilclozapina) (Couchman et al. 2010). Los niveles en sangre también pueden ser útiles si hay dudas sobre la adherencia a la medicación, menos eficacia o más efectos secundarios de los esperados, posibles interacciones entre medicamentos u otros factores que puedan estar influyendo en los niveles de clozapina. Aunque existe una variación sustancial entre los individuos, los niveles de clozapina en una dosis específica generalmente serán mayores en los no fumadores que en los fumadores, en los grandes consumidores de cafeína que, en los no consumidores, en las mujeres que en los hombres y en las personas mayores que en las más jóvenes (Carrillo et al. 1998; Ismail et al. 2012). Además, cambiar entre diferentes formas genéricas de clozapina puede provocar una diferencia del 5% al 10% en los niveles sanguíneos. Los niveles de clozapina deben determinarse en estado estacionario (3 días o más después de un cambio de dosis) y en niveles mínimos de medicación (aproximadamente 12 horas después de la última dosis). Por lo general, los pacientes recibirán una dosis de clozapina antes de acostarse y luego se le medirá el nivel a la mañana siguiente antes de recibir una dosis adicional. No existe un nivel absoluto de clozapina que esté asociado con la eficacia o la toxicidad (Remington et al. 2013; Spina et al. 2000; Stark y Scott 2012; Suzuki et al. 2011; VanderZwaag et al. 1996). En la mayoría de los pacientes, la eficacia será máxima con niveles superiores a 350 ng/ml de clozapina, pero algunos pacientes mostrarán respuesta o prevención de recaídas con niveles tan bajos como 200 ng/ml. El riesgo de desarrollar convulsiones aumenta con el nivel de clozapina en sangre.

Al igual que con los resultados de cualquier prueba de laboratorio, la interpretación de los niveles de clozapina debe considerar el contexto clínico. Por ejemplo, si el nivel de clozapina es mucho más alto de lo esperado, evalúe los efectos secundarios relacionados con la dosis y la evidencia clínica de toxicidad. Si el estado clínico del paciente no sugiere signos de toxicidad por clozapina, entonces determine el momento del nivel (p. ej., pico versus valle) e identifique cualquier potencial de interacción entre medicamentos, cambios en el tabaquismo o etiquetado incorrecto de la muestra. Si los niveles son mucho más bajos de lo esperado, también pueden ser relevantes factores como la mala adherencia, el metabolismo rápido, las interacciones medicamentosas o los cambios en el tabaquismo.

Normalmente, el nivel de norclozapina se informará junto con el nivel de clozapina en sangre. La norclozapina es el principal metabolito activo de la clozapina y parece diferir de la clozapina en eficacia y efectos secundarios. Sin embargo, el valor de los niveles de norclozapina para guiar las decisiones clínicas no está claro. Debido a que la vida media de norclozapina es mayor que la vida media de clozapina, una relación clozapina:norclozapina menor de 0,5 puede sugerir una mala adherencia durante el día anterior o un metabolismo rápido de la clozapina (p. ej., mediante inducción de CYP1A2). Una proporción clozapina:norclozapina superior a 3,0 podría sugerir que las vías metabólicas están saturadas o inhibidas por un medicamento concomitante.(Couchman et al. 2010; Ellison y Dufresne 2015).

Monitoreo de efectos secundarios durante el tratamiento con clozapina

La monitorización de la seguridad durante el tratamiento es importante para minimizar el riesgo de eventos adversos. El programa REMS de clozapina (www.clozapinerems.com) incluye capacitación requerida que deben completar los prescriptores, materiales de recursos (Programa REMS Clozapina 2019). El sitio REMS de Clozapina proporciona instrucciones sobre los valores umbral para los RAN en individuos hematológicamente normales y en aquellos con neutropenia étnica benigna, que es más común en individuos de ascendencia africana y se asocia con RAN que son más bajos que los rangos

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

de referencia estándar. También describe las frecuencias requeridas para el monitoreo de ANC, que varían según los valores de ANC. En pacientes que han suspendido o interrumpido el tratamiento con clozapina durante 30 días o más, se debe seguir la titulación de la dosis inicial de clozapina y la frecuencia de seguimiento para el inicio del tratamiento.

Debido a que el mayor riesgo de neutropenia grave (RAN < 500/ μ L) ocurre dentro de los 6 meses iniciales de tratamiento con clozapina (Alvir et al. 1993; Clozapine REMS Program 2019c; Myles et al. 2018), el monitoreo del RAN es más frecuente en las primeras etapas del tratamiento. tratamiento y se requiere con menos frecuencia cuando el tratamiento dura más.

Además de la neutropenia, el tratamiento con clozapina puede asociarse con complicaciones cardíacas potencialmente graves miocarditis y miocardiopatía, ya visto en Reacciones adversas de antipsicóticos.

En pacientes tratados con clozapina, también puede aparecer una fiebre breve y autolimitada (> 38°C) durante las primeras semanas de tratamiento con clozapina; esta fiebre responde a medidas de apoyo (Bruno et al. 2015; Lowe et al. 2007; Pui-yin Chung et al. 2008). Sin embargo, en un paciente febril, es esencial evaluar la presencia de complicaciones potencialmente mortales, como SNM, neutropenia grave, infección y miocarditis.

Otros efectos secundarios potencialmente graves del tratamiento con clozapina incluyen convulsiones, hipotensión ortostática y efectos gastrointestinales. Cuando ocurren convulsiones con clozapina, típicamente ocurren con dosis muy altas de clozapina, aumentos rápidos en la dosis de clozapina o cambios en los niveles de medicación (relacionados con interacciones entre medicamentos o efectos del tabaquismo en el metabolismo de los medicamentos) (Devinsky et al. 1991). Por lo tanto, es esencial un ajuste inicial lento de la dosis de clozapina y se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni realicen otras actividades potencialmente peligrosas mientras se ajusta la dosis de clozapina. Si se produce una convulsión con clozapina, puede ser necesario ajustar la dosis o considerar la medicación anticonvulsiva complementaria (p. ej., valproato) junto con una consulta neurológica (Alldredge 1999; Wong y Delva 2007).

La hipotensión ortostática, los efectos gastrointestinales, síndrome metabólico, también puede ocurrir con clozapina y es más común al inicio del tratamiento, también ha sido visto en páginas anteriores, reacciones adversas de los antipsicóticos.

Cuando se produce un aumento de peso, suele ser progresivo durante los primeros 6 meses de tratamiento, aunque algunos pacientes continúan aumentando de peso de forma indefinida (Alvarez-Jimenez et al. 2008). Por lo tanto, la prevención del aumento de peso debe ser una alta prioridad porque la pérdida de peso es difícil para la mayoría de los pacientes. Se deben hacer esfuerzos para intervenir de manera proactiva con un aumento de peso de 5 a 10 libras, y otros medicamentos que pueden causar aumento de peso (p. ej., valproato) deben reducirse y suspenderse cuando sea posible. Se deben sugerir intervenciones dietéticas, como intervenciones especializadas de salud conductual, intervenciones comunitarias en persona (p. ej., Weight Watchers), servicios que incluyan entrega de comidas (p. ej., Jenny Craig) o intervenciones basadas en Internet (p. ej., Omada Health). (Bonfioli et al.2012).

En colaboración con el médico de atención primaria del paciente, se puede considerar metformina o medicamentos no estimulantes para bajar de peso. Se ha demostrado que la metformina es segura en personas sin hiperglucemia y puede reducir el peso corporal y revertir anomalías metabólicas en pacientes con obesidad u otros problemas metabólicos (Das et al. 2012; de Silva et al. 2016; McGinty et al. 2016; Mizuno et al. al. 2014; Siskind et al. 2016a; Vancampfort et al. 2019; Zheng et al. 2015;

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Zhuo et al. 2018). Se han realizado menos estudios con medicamentos agonistas del péptido 1 similar al glucagón, pero los datos disponibles sugieren que estos medicamentos reducen el peso corporal y los factores de riesgo metabólico en comparación con el placebo (Siskind et al. 2019). Los beneficios del ejercicio parecen ser pequeños en términos de pérdida de peso en personas con esquizofrenia (Firth et al. 2015; Pearsall et al. 2014; Vancampfort et al. 2017, 2019). Sin embargo, muchas personas con esquizofrenia no realizan actividad física (Stubbs et al. 2016a; Vancampfort et al. 2016), y se puede sugerir el ejercicio por sus beneficios para la salud general, la mejora de la aptitud cardiorrespiratoria y otros aspectos del funcionamiento (Dauwan et al. 2016; Firth et al. 2015, 2017; Vancampfort et al. 2017, 2019).

Durante el tratamiento con clozapina se observan comúnmente sedación, sialorrea y taquicardia, pero generalmente se pueden tratar de forma conservadora. La sedación es más pronunciada en las fases iniciales del tratamiento con clozapina y muchos pacientes desarrollan cierta tolerancia a los efectos sedantes con la administración continua. Sin embargo, la sedación persistente, incluida la somnolencia diurna y el aumento del tiempo de sueño, puede interferir con la función social, recreativa y vocacional. Reducir la dosis diaria, consolidar dosis divididas en una dosis vespertina o cambiar a un medicamento antipsicótico menos sedante puede ser eficaz para reducir la gravedad de la sedación. El café u otras formas de cafeína pueden ser útiles por la mañana, pero también pueden interactuar con los medicamentos (p. ej., contribuir a la taquicardia; elevar los niveles sanguíneos de medicamentos, incluida la clozapina). Agregar un medicamento estimulante no suele ser útil y puede provocar efectos secundarios adicionales. Si la sedación o el riesgo de sedación es significativo (p. ej., durante la titulación inicial de clozapina), se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni realicen actividades potencialmente peligrosas.

La sialorrea (o hipersalivación) también es un efecto secundario frecuente de la clozapina que puede contribuir a reducciones en la calidad de vida y complicaciones como la neumonía por aspiración (Dzahini et al. 2018; Kaplan et al. 2018; Stoecker et al. 2017). Debido a que la sialorrea puede ser más molesta durante la noche, se puede recomendar a los pacientes que coloquen una toalla sobre la almohada y se cambien a una toalla limpia a mitad de la noche para minimizar las molestias. Durante el día, se puede animar a los pacientes a masticar chicle sin azúcar, lo que estimula el reflejo de deglución. Los enfoques farmacológicos para abordar la sialorrea provienen de pequeños estudios e informes de casos e incluyen el uso de medicamentos anticolinérgicos tópicos o en dosis bajas, como el glicopirrolato o las gotas oftálmicas sublinguales de atropina al 1% (Bird et al. 2011; Liang et al. 2010; Man et al. 2017). También se ha estudiado la difenhidramina (Chen et al. 2019); sin embargo, debido a que la clozapina y otros antipsicóticos pueden tener propiedades anticolinérgicas importantes y los anticolinérgicos tienen efectos pequeños sobre la sialorrea, el uso de agentes con efectos anticolinérgicos añadidos debe abordarse con cautela. También se ha utilizado terazosina y, en casos refractarios graves, toxina botulínica (Bird et al. 2011 ; Liang et al. 2010 ; Man et al. 2017).

Los pacientes sanos generalmente pueden tolerar cierto aumento en la frecuencia del pulso en reposo, aunque este puede no ser el caso de los pacientes con una enfermedad cardíaca preexistente. En pacientes con taquicardia significativa (frecuencia cardíaca superior a 110-120 lpm), se justifica un ECG, así como una evaluación de otras posibles causas de taquicardia (p. ej., fiebre, anemia, tabaquismo, hipertiroidismo, enfermedades respiratorias, trastornos cardiovasculares, cafeína, otros estimulantes). y efectos secundarios de otros fármacos). Al inicio del tratamiento con clozapina, se debe considerar la posibilidad de miocarditis. Si la taquicardia se acompaña de dolor, dificultad para respirar, fiebre o signos de infarto de miocardio o problema del ritmo cardíaco, la evaluación de emergencia es esencial. Las estrategias de manejo de la taquicardia con cualquier medicamento antipsicótico incluyen reducir la dosis del medicamento; suspender medicamentos con propiedades

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

anticolinérgicas o estimulantes; y abordar la hipotensión ortostática, si está presente. Los informes de casos han discutido el uso de medicamentos como agentes betabloqueantes para la taquicardia persistente y significativa con clozapina. Sin embargo, el tratamiento no está indicado a menos que el paciente sea sintomático o que la frecuencia cardíaca del paciente sea sustancialmente superior a 120 lpm porque no se dispone de datos de estudios más rigurosos y estos medicamentos pueden contribuir a otros efectos secundarios como la hipotensión ortostática (Lally et al. 2016a).

Pueden ocurrir efectos secundarios relacionados con el antagonismo del receptor D 2 de dopamina (p. ej., distonía aguda, acatisia, parkinsonismo inducido por medicamentos, SNM, síndromes tardíos, hiperprolactinemia), pero son menos frecuentes con clozapina que con muchos otros medicamentos antipsicóticos. Para obtener información adicional sobre el reconocimiento y el manejo de estos efectos secundarios, consulte la Declaración 4, subsección "Efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos emergentes del tratamiento".

Otros enfoques para la esquizofrenia resistente al tratamiento

Para todos los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, es importante realizar una revisión del plan de tratamiento a intervalos periódicos. Además de una revisión de ensayos de medicamentos anteriores, es esencial revisar los tratamientos psicosociales que ha recibido un paciente y si sería beneficioso agregar una o más intervenciones psicosociales. Por ejemplo, es posible que algunos pacientes no hayan recibido terapia cognitivo-conductual para la psicosis (TCCp) o que los beneficios iniciales de la TCCp se hayan desvanecido si se suspendió la TCCp. En tales circunstancias, puede estar justificado el tratamiento con TCCp (Burns et al. 2014; Morrison et al. 2018). También puede ser útil involucrar a familias o personas de apoyo en la TCCp (Turkington y Spencer 2019). Se puede realizar una revisión similar de posibles adiciones al plan de tratamiento con otros tratamientos psicosociales.

Optimización del tratamiento con clozapina

Aunque los estudios sugieren que al menos un tercio de las personas con esquizofrenia resistente al tratamiento responderán a la clozapina (Kahn et al. 2018; McEvoy et al. 2006), algunos pacientes no tendrán una respuesta completa. Antes de concluir que un paciente no ha respondido a la clozapina, es importante asegurarse de que se haya alcanzado una dosis objetivo-adecuada (típicamente 300 a 450 mg/día) y que los niveles en estado estacionario de clozapina y norclozapina parezcan suficientes para producir un beneficio terapéutico. Aunque ningún nivel absoluto de clozapina se asocia con la eficacia (Remington et al. 2013; Spina et al. 2000; Suzuki et al. 2011; VanderZwaag et al. 1996), si no hay respuesta evidente y la clozapina se tolera bien, la dosis de clozapina debe aumentarse para alcanzar un nivel de clozapina superior a 350 ng/ml. En general, esta dosis de medicamento debe continuarse durante al menos 8 semanas para determinar la respuesta, aunque también se pueden realizar mayores aumentos de la dosis, según la tolerancia. Si continúa sin haber evidencia de beneficio, como ocurre con cualquier paciente tratado con clozapina, el valor del medicamento debe evaluarse periódicamente en términos de la respuesta del paciente, los efectos secundarios del medicamento y la disponibilidad de opciones de tratamiento más nuevas. El uso longitudinal de una medida cuantitativa puede ser útil para evaluar el funcionamiento y la respuesta general e identificar síntomas específicos que han respondido o no al tratamiento.

Continuar con clozapina y aumentar con otro medicamento

Para las personas que no responden a la clozapina sola, la base de evidencia para otros tratamientos es limitada, aunque se han probado varias opciones. El aumento de clozapina con otro medicamento no ha mostrado ningún beneficio significativo en ensayos doble ciego, aunque se observó algún

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

beneficio en ensayos abiertos y metaanálisis de ensayos que generalmente fueron de baja calidad (Barber et al. 2017; Correll et al. 2017; Galling et al. 2017; Sinclair y Adams 2014; Siskind et al. 2018; Veerman et al. 2014; Wagner et al. 2019). Los estudios han incluido el aumento con otros medicamentos antipsicóticos (FGA y SGA), anticonvulsivos y otros medicamentos. Si se realiza una prueba de terapia de aumento, es importante considerar los posibles efectos aditivos de los medicamentos sobre los efectos secundarios y la posibilidad de interacciones entre medicamentos. La revisión periódica del régimen de medicación del paciente también es importante para identificar y reducir o suspender los medicamentos que no son eficaces, que ya no son necesarios o que contribuyen a una carga excesiva de efectos secundarios.

Aumento de la clozapina u otro medicamento antipsicótico con terapia electroconvulsiva (TEC)

También hay evidencia de los beneficios de la TEC en combinación con clozapina en comparación con clozapina sola en la mayoría (Ahmed et al. 2017; Grover et al. 2015; Lally et al. 2016b; Petrides et al. 2015; Pompili et al. 2013; G. Wang et al. 2018), pero no todos (Melzer-Ribeiro et al. 2017). Las tasas de dolor de cabeza y de informes de deterioro de la memoria fueron más frecuentes con clozapina más TEC que con clozapina sola; sin embargo, la mejoría sintomática y las tasas de remisión al final del tratamiento fueron significativamente mayores en el grupo que recibió TEC complementaria. Por esta razón, la TEC podría considerarse para la esquizofrenia resistente a la clozapina, particularmente en pacientes que también tienen catatonia o riesgo significativo de suicidio o que requieren una respuesta rápida debido a la gravedad de su condición médica o psiquiátrica. Para las personas que muestran una respuesta a la TEC, el tratamiento con TEC de mantenimiento podría considerarse como complemento de la clozapina.

Algunos estudios han demostrado evidencia de los beneficios de la TEC en combinación con medicamentos antipsicóticos distintos de la clozapina (Ahmed et al. 2017; Ali et al. 2019; Pompili et al. 2013; Sinclair et al. 2019; Zheng et al. 2016).

Aunque también se han realizado estudios con Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) para el tratamiento de alucinaciones y síntomas negativos, en la actualidad no hay evidencia suficiente de beneficio para sugerir el uso de EMT en personas con esquizofrenia (Dollfus et al. 2016; Dougall et al. 2015; He et al.2017).

Otra complicación importante en el tratamiento de Esquizofrenia es el Riesgo suicida

El tratamiento con clozapina puede ser eficaz para reducir la conducta suicida si el riesgo sigue siendo sustancial a pesar de otros tratamientos. Además, el tratamiento con clozapina puede ser eficaz para reducir las tasas de intentos de suicidio y suicidio en personas con esquizofrenia, independientemente de si se han cumplido los criterios formales de resistencia al tratamiento.

En personas con esquizofrenia que tienen un riesgo significativo de intentos de suicidio o suicidio, el uso de clozapina puede asociarse con tasas más bajas de autolesiones, intentos de suicidio u hospitalización para prevenir el suicidio. (11)

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA:

Referencia:

Se sugiere que un paciente con diagnóstico de esquizofrenia reciba intervención temprana en servicios de salud mental, los cuales deben contar con un psiquiatra (Centros de Salud Mental Comunitario, Hospital General o Hospital Psiquiátrico). Estos servicios deben garantizar opciones farmacológicas, psicosociales, ocupacionales y educativas. La referencia a un centro de primer o segundo nivel, que incluya servicios comunitarios de salud mental, la puede hacer un miembro del personal de salud o el cuidador.

Si el servicio actual no puede proporcionar una intervención adecuada para la persona en crisis, se debe remitir a la persona a otro establecimiento de salud que pueda atenderla de inmediato, ofreciéndole la posibilidad de tratamiento domiciliario con el respaldo de los servicios de psicosis.

En caso de que la persona presente signos de alarma previamente mencionados o experimente un deterioro en su funcionamiento social, y además tenga síntomas psicóticos transitorios o atenuados, o muestre comportamientos sugestivos de posible psicosis, se debe remitir de inmediato a un Hospital General o Hospital Psiquiátrico.

Si el paciente se encuentra Hospitalizado en nuestro Hospital y presenta alguna enfermedad no psiquiátrica concomitante que no puede ser manejado en nuestro establecimiento y signifique algún riesgo para su vida, este debe ser referido a un Hospital general, que tenga los especialistas y los medios para una adecuada evaluación de apoyo diagnóstico y terapéutico.

Nuestro Hospital aceptará referencias de los centros de Salud Mental Comunitarios, de los Hospitales Generales, en casos de que sus capacidades de resolución no puedan controlar los síntomas de desorganización del cuadro.

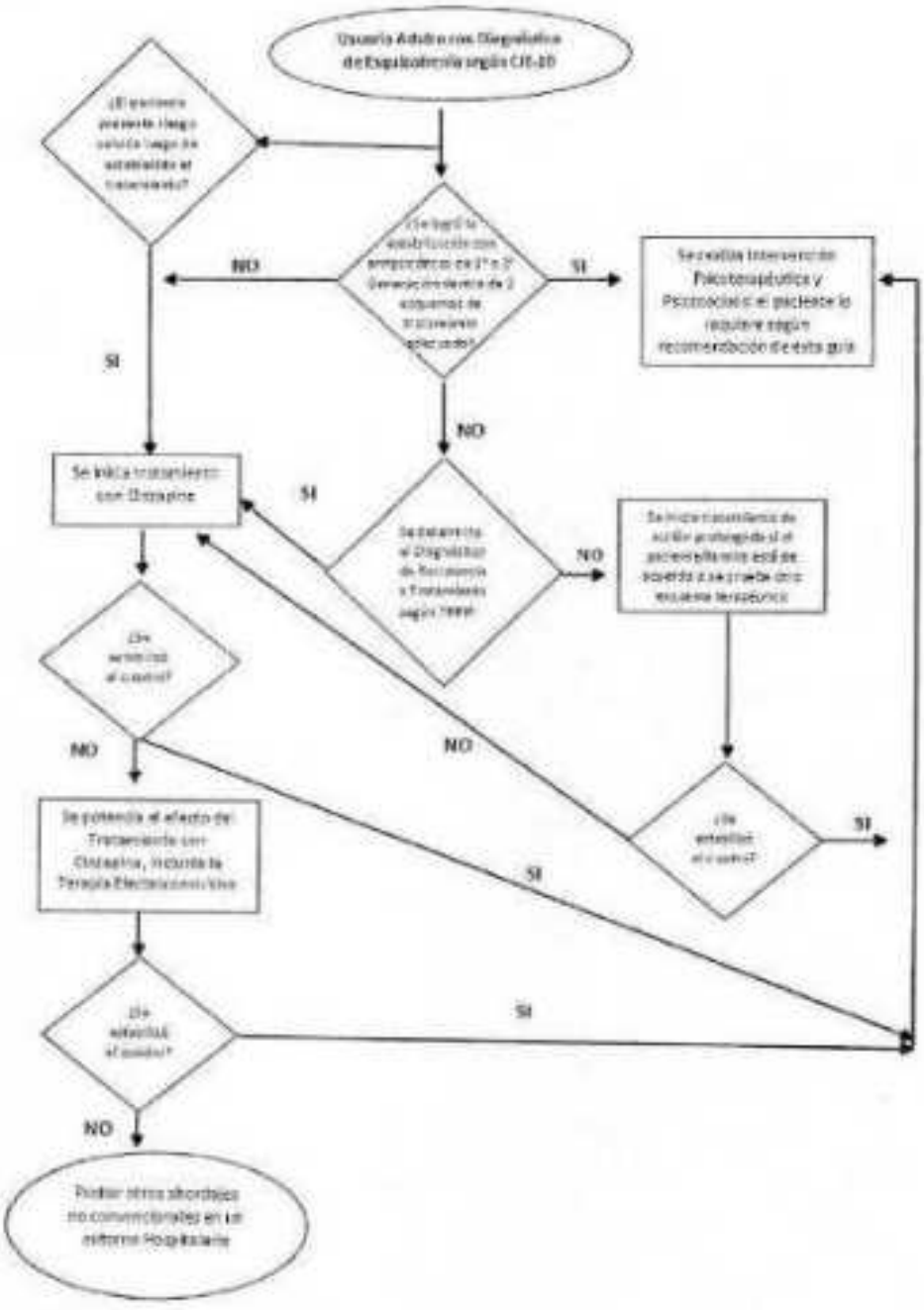
Se debe valorar la posibilidad de referir a otro hospital Psiquiátrico, cuando el servicio de Emergencia se encuentre saturado en sus capacidades y lleguen nuevos pacientes para ser atendidos en ese contexto, incluso se debe evaluar la jurisdicción territorial y administrativa, si poseen algún tipo de seguro de salud.

Contra referencia

Se contra refiere al paciente al establecimiento de origen o centro de salud mental comunitario de donde procede el paciente, para tratamiento de mantenimiento. Guiade esquizofrenia del Larco Herrera.

6.7. FLUXOGRAMA:

FLUXOGRAMA DE ATENCIÓN



7. ANEXOS: No aplica

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fòrum de Salut Mental, coordinación. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009.

2. Castle D, Buckley P. Schizophrenia. 2nd ed. Oxford Psychiatry Library; 2011. 129 p.

3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™. Fith Text Revision. Washington, D.C: American Psychiatric Association Publishing; 2022.

4. Geddes JR, Andreasen NC, Goodwin G, editors. New Oxford Textbook of Psychiatry. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2020. 1500 p.

5. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, Dixon LB. Textbook of Schizophrenia. 2nd ed. The American Psychiatric Association Publishing; 2020.

6. Esquizofrenia [Internet]. [cited 2024 Jan 17]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia

7. Salud Mental - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2024 Jan 17]. Available from: https://www.paho.org/es/temas/salud-mental

8. Estadísticas [Internet]. Hospital Hermilio Valdizan. [cited 2024 Jan 17]. Available from: http://www.hhv.gob.pe/estadisticas/

9. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Guía Clínica: Para el tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia. Departamento de Salud Mental; 2017.

10. Baldessarini RJ. Chemotherapy in Psychiatry [Internet]. Third. New York, NY: Springer New York; 2013 [cited 2024 Jan 17]. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-3710-9

11. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Third edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2021.

12. Cummings M, Stahl S, editors. Management of Complex Treatment-resistant Psychotic Disorders [Internet]. 1st ed. Cambridge University Press; 2021 [cited 2023 Dec 26]. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781108963923/type/book

13. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. :40.

14. Sadock B, Ruiz P. Sinopsis de psiquiatría. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2015.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

6

Ministerio de Salud

Hospital Hermilio Valdizán

Líder en Psiquiatría y Salud Mental

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MANEJO DE ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA EN ENTORNO ESPECIALIZADO

- Versión Extensa -

2023

Grupo elaborador de la Guía:

Galo Nikolai Martínez Zavaleta*

Luis Miguel Peralta Carmelino*

Julio Gabriel Pomareda Llanos*

Manuel Martín Catacora Villasante*/**

*Médico Psiquiatra del Hospital Hermilio Valdizán y Miembro del Comité de Elaboración, Revisión y Actualización de Guías Clínicas del Hospital Hermilio Valdizán (RD N ° 192-DG/HHV-2023)

** Metodólogo

Agradecimientos

Agradecemos a nuestros pacientes, a nuestros residentes en especial a la Dra. Stefanie Collado.

Declaración de conflicto de interés

El grupo elaborador ha declarado no presentar ningún conflicto de interés, esta declaración se realizó durante los diálogos deliberativos, que fueron reuniones de consenso para formular las recomendaciones, las cuales se celebraron el 28 de noviembre del 2023 en el Hospital Hermilio Valdizán (HHV). Se firmaron documentos según formato de Conflicto de Intereses de la OPS incluido en el Documento técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud y estos se encuentran archivados en la Oficina de Apoyo a la Docencia y la Investigación (OADI) del HHV.

Financiamiento

Esta Guía de Práctica Clínica fue financiada por el Hospital Hermilio Valdizán y el Grupo elaborador.

Guía de Práctica Clínica de manejo de adultos con diagnóstico de Esquizofrenia en entorno especializado

Índice 3

I. Generalidades 4
I.1 Presentación del problema y fundamentos para la realización de la Guía 4
I.2 Conformación del GEG 4
I.3 Siglas y acrónimos 4
I.4 Declaración de conflictos de interés 6
I.5 Antecedentes 6

II. Métodos 6
II.1 Alcance y objetivos de la GPC 6
II.2 Ámbito asistencial 6
II.3 Formulación de las preguntas 7
II.4 Búsqueda de la Evidencia 7
II.5 Revisión y síntesis de la evidencia 8
II.6 Gradación de la evidencia 8
II.7 Formulación de las recomendaciones 9
II.8 Actualización de la GPC 10
II.9 Necesidades de investigación identificados en esta GPC 10

III. Resumen de la GPC 10
III.1 Flujogramas del manejo del problema 11
III.2 Lista completa de recomendaciones 12
III.2.1 Lista de Preguntas PICO 12
III.2.2 Resumen de recomendaciones 13

IV. Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la evidencia: Tratamiento y Rehabilitación 15

V. Plan para la actualización de la GPC 37

VI. Plan para la evaluación y monitoreo de la GPC 37

VII. Referencias bibliográficas 38

VIII. Glosario 40

IX. Anexos 44

I. Generalidades

I.1. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la Guía

La presente Guía de Práctica Clínica tiene como finalidad brindar estrategias basadas en la evidencia para mejorar la calidad del tratamiento de los usuarios con diagnóstico de Esquizofrenia. Dicha condición presenta aspectos de diferentes grados de complejidad con un impacto directo e indirecto en el paciente, su familia y su soporte psicosocial. La reforma de salud mental en nuestro país intenta disminuir las brechas de dicho escenario, no obstante, se hace de manifiesto el escaso alcance de la estrategia de salud mental en los casos cuya severidad amerita de servicios de salud mental especializados en un contexto hospitalario, que brinde atenciones que no es posible se puedan brindar en un contexto comunitario.

I.2. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica (GEG)

El proceso de conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica fue asignado mediante Resolución Directoral Nº 045-DG/HHV-2023 que está conformado por 4 médicos psiquiatras con experiencia clínica en abordaje de pacientes con esquizofrenia de difícil manejo, con experiencia en revisión de guías de práctica clínica, docentes universitarios, psicoterapeutas de diferentes enfoques y uno de ellos con experiencia en Metodología de la investigación. Así mismo se convocó a 3 médicos residentes de psiquiatría, para colaborar con el proceso de elaboración de la misma.

El panel de expertos estuvo conformado por otros médicos psiquiatras, médicos generales, psicólogos, psicoterapeutas y trabajadores sociales.

I.3. Siglas y acrónimos

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AP	Antipsicóticos
APA	American Psychiatric Association
APG	Antipsicóticos de primera generación
APS	Atención primaria en salud
ASG	Antipsicóticos de segunda generación o atípicos

AUGE	Acceso Universal con Garantías Explícitas
BZD	Benzodiacepina
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CGI	Escala de impresión clínica global
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.a ed.
CTO	Community Treatment Orders
DAMOC	Departamento de análisis y modificación del comportamiento
DRESAM	Departamento de rehabilitación en Salud Mental
DSM 5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5°ed
DSMAG	Departamento de salud mental del adulto y geronte
DSMF	Departamento de salud mental en familia
EA	Eventos adversos
ECA	Experimento clínico aleatorizado
EEG	Electroencefalograma
ECG	Electrocardiograma
EMT	Estimulación Magnética Transcraneal
GAF	Escala de Funcionamiento Global
GEG	Grupo Elaborador de Guía
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HHV	Hospital Hermilio Valdizán
HVLH	Hospital Víctor Larco Herrera
INS	Instituto Nacional de Salud - Perú
InterSePT	The international suicide prevention trial
MEB	Medicina Basada en Evidencias
MINSAL	Ministerio de salud - Chile
MINSALUD	Ministerio de Salud-Colombia
mg	Miligramos
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OADI	Oficina de Apoyo a la Investigación y a la Docencia
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PICO	Patient-Intervention-Comparation-Outcome (resultado)
QALY	Quality Adjusted Life Years
SGA	Second Generation Antipsychotic (antipsicotico de segunda generación)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIS	Seguro Integral de Salud
SNC	Sistema nervioso central
TEC	Terapia Electroconvulsiva
TCCp	Terapia Cognitivo Conductual para psicosis
TRC	Terapia de remediación Cognitiva
TRRIP	Treatment Response and Resistance in Psychosis

I.4. Declaración de conflictos de interés

Ningún miembro declaró presentar conflictos de interés en los últimos 5 años en relación con el tópico de la GPC. Los formularios físicos de estas declaraciones se encuentran archivados en OADI.

I.5. Antecedentes

Como antecedente en nuestra institución tenemos una "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y tratamiento de esquizofrenia en Tercer Nivel de Atención" que fue elaborada en el año 2012 y aprobada con Resolución Directoral N° 159-DG/HHV 2012 (1), esta fue elaborada antes de la emisión del documento "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica" aprobado con Resolución Ministerial 414-2015/MINSA (2), por lo que no se puede actualizar cumpliendo los estándares actuales.
En el Ministerio de Salud, se tiene la "Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos" como la más actualizada, elaborada por el Hospital Víctor Larco Herrera y aprobada por Resolución Directoral N° 118-2018-DG-HVLH (3).

II. Métodos

II.1. Alcance y objetivos

La presente Guía de Práctica Clínica tiene como objetivo establecer estrategias basadas en la evidencia para mejorar la calidad del tratamiento de los usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia, no están incluidos la población infanto juvenil, ni adulta mayor, así como las gestantes y embarazadas. El diagnóstico de esta patología está asumido en los criterios diagnósticos de la Clasificación internacional de Enfermedades (CIE 10) (4) ya que está vigente en el Ministerio de Salud del Perú, incluso para fines técnicos y administrativos.

Objetivo:
Brindar recomendaciones basados en evidencia para el tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico a los profesionales de la salud en un ámbito clínico especializado, para el manejo de personas con diagnóstico de Esquizofrenia.

II.2. Ámbito asistencial

La presente GPC brinda recomendaciones para el manejo de personas adultas con diagnóstico de Esquizofrenia, y está dirigido a mejorar la calidad de atención y reducir la inequidad en estas personas, en un ámbito clínico institucional especializado y es de uso obligatorio en el Hospital Hermilio Valdizán. Además, se podría considerar como una referencia para ser utilizado otros espacios clínicos especializado o de un Hospital General.

II.3. Formulación de las preguntas

Se realizaron las preguntas clínicas en el formato PICO (2) en relación a la población, intervención, comparación y desenlaces las cuales fueron validadas con la participación del panel de expertos clínicos del GEG. Estas preguntas fueron focalizadas en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos, según los alcances de esta Guía de Práctica Clínica.

II.4. Búsqueda sistemática y evaluación de la calidad de GPC

Se realizó una búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica que respondieran a nuestras preguntas PICO, y ante el limitado tiempo que se nos asignó, escogimos las guías que tenían un mayor grado de evidencia y/o estaban más actualizadas. Se consultaron bases de datos específicas, metabuscadores y repositorios de Guías de Práctica clínica en la Web de Instituciones de reconocido prestigio a nivel mundial (ANEXO 1).

Las bases de datos y Metabuscadores usados fueron PubMed / MEDLINE, Ovid, Cochrane y EMBASE. En cuanto a los repositorios de Guías de práctica Clínica revisados fueron: American Psychiatric Association (APA) (5), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (6), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (7), Repositorio Científico del Instituto Nacional de Salud del Perú (INS) (8), National Institute for Clinical Excellence (NICE) (9), Guías de Práctica Clínica-Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD) (10), Guías Clínicas AUGE-Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) (11), Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud de España (GUIASALUD.ES) (12), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México (CENETEC) (13).

Para evaluar la calidad de las guías seleccionadas: Una vez que se identificaron las probables GPC, se discutió dentro del grupo de elaboradores de Guías de Práctica Clínica del Hospital Hermilio Valdizán, luego se les sometió al instrumento AGREE II (14) que está validado y universalmente empleado, pasando a una segunda discusión.

El proceso de búsqueda de guías se efectuó inicialmente de forma general, en los repositorios mencionados y se escogieron las guías que respondieran nuestras preguntas PICO, y se utilizó el método de adopción de esas partes, según recomendación del método GRADE-ADOLOPMENT (15). Cuando se encontró alguna recomendación que requería una adaptación a nuestra realidad se realizó una búsqueda actualizada de la literatura sobre ese tema.

Se lograron identificar seis Guías de Práctica Clínica relacionados a nuestro tema de interés (ANEXO 2), de ellas se seleccionaron tres guías por ser las más actualizadas y poder aplicarse sin ningún inconveniente a nuestra realidad, los cuales lograron mayor puntuación al aplicarles el Instrumento AGREE II, dato que se resume en los anexos (ANEXO 3).

Las guías que obtuvieron los más altos puntajes de AGREE II fueron The American Psychiatric Association "Practice Guideline for the Treatment of patients with Schizophrenia" (16), "Guía de Práctica Clínica para el abordaje temprano y manejo de la Esquizofrenia en pacientes adultos" del Hospital Víctor Larco Herrera (3) y del Scottish Intercollegiate Guidelines Network "Management of Schizophrenia a National Clinical Guideline" (17).

Se realizó la construcción de la matriz general de las preguntas y recomendaciones para identificar y comparar estas últimas (ANEXO 4). Luego se realizó una matriz de Criterios para evaluar la suficiencia y calidad de las búsquedas por cada pregunta PICO. Los resultados de dichos criterios podrían calificar como Adecuada, Insuficiente o Inadecuada. Se seleccionó para cada pregunta las guías que calificaban como ADECUADA (2) (ANEXO 5).

Tras haber seleccionado las guías más adecuadas para cada pregunta PICO se realizó la Hoja de Evaluación-Aceptabilidad/Aplicabilidad- ADAPTE para verificar si era posible adoptar o adaptar esa recomendación a nuestro medio (2) (ANEXO 6)

II.5. Proceso de revisión y síntesis del conjunto de la evidencia

Se localizaron y evaluaron las estrategias de búsqueda de las preguntas clínicas de las GPC de The American Psychiatric Association "Practice Guideline for the Treatment of patients with Schizophrenia", "Guía de Práctica Clínica para el abordaje temprano y manejo de la Esquizofrenia en pacientes adultos" del Hospital Víctor Larco Herrera y del Scottish Intercollegiate Guidelines Network "Management of Schizophrenia a National Clinical Guideline" de acuerdo a la matriz de Criterios para evaluar la suficiencia y calidad de las búsquedas por cada pregunta PICO seleccionando aquellos que calificaban como ADECUADA, y se ejecutaron nuevamente las búsquedas ampliando el periodo no cubierto en base a cada guía descrita respecto a la pregunta PICO que abarcaba la recomendación seleccionada para ser adaptada. La búsqueda se realizó en Ovid MEDLINE®, the Cochrane Library, and, EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to November 2023 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2023 EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to December 6, 2023 EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers November 2023 Embase 1974 to 2023 December 12 Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to December 07, 2023, US National Guidelines Clearinghouse. (ANEXO 7)
No se encontró nueva información que incluir por lo que se procedió a adoptar dichas recomendaciones.

II.6. Gradación del cuerpo de la evidencia

Las recomendaciones que se adoptaron siguieron la metodología GRADE (18) en sus respectivas guías.

Tabla N ° 1 Niveles de evidencia

Calidad de la evidencia GRADE	Características
Alta ⊕⊕⊕⊕	Existe muy poca probabilidad de que nuevos estudios cambien la certeza de los resultados.
Moderada ⊕⊕⊕◯	Probablemente puedan existir nuevos estudios que influyan en la confianza de los resultados estimados y puedan modificarlo.
Baja ⊕⊕◯◯	Es muy probable que nuevos estudios influyan en la confianza de los resultados estimados y los modifiquen.
Muy baja ⊕◯◯◯	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

II.7 Formulación de las recomendaciones:

En la formulación de las recomendaciones se utilizó la metodología GRADE, resumida en la tabla N°2.

Tabla N ° 2 Fuerza de la recomendación

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Los efectos deseables superan los efectos indeseables. Se recomienda hacerlo.
Débil a favor	Los efectos deseables probablemente superan los efectos indeseables. Se sugiere hacerlo.
Débil en contra	Los efectos indeseables probablemente superan los efectos deseables. Se sugiere no hacerlo.
Fuerte en contra	Los efectos deseables superan los efectos deseables. Se recomienda no hacerlo.
Punto de buena práctica	Recomendación considerada como incuestionable por ser obvia en la práctica clínica. Además, apoya o complementa en base a la experiencia la recomendación a la que se dirige.

II.8. Actualización de la GPC:

En nuestra situación especifica no se pudo realizar la actualización de la Guía de Práctica Clínica previa aprobada en nuestra institución en el año 2012, puesto que estaba elaborada por otra Norma Técnica del Ministerio de Salud del Perú, que no se encuentra vigente en la actualidad, por lo que se adoptó el método ADOLOPMENT-GRADE, para adaptar/adoptar guías actualizadas y que se pudieran aplicar en nuestra realidad.

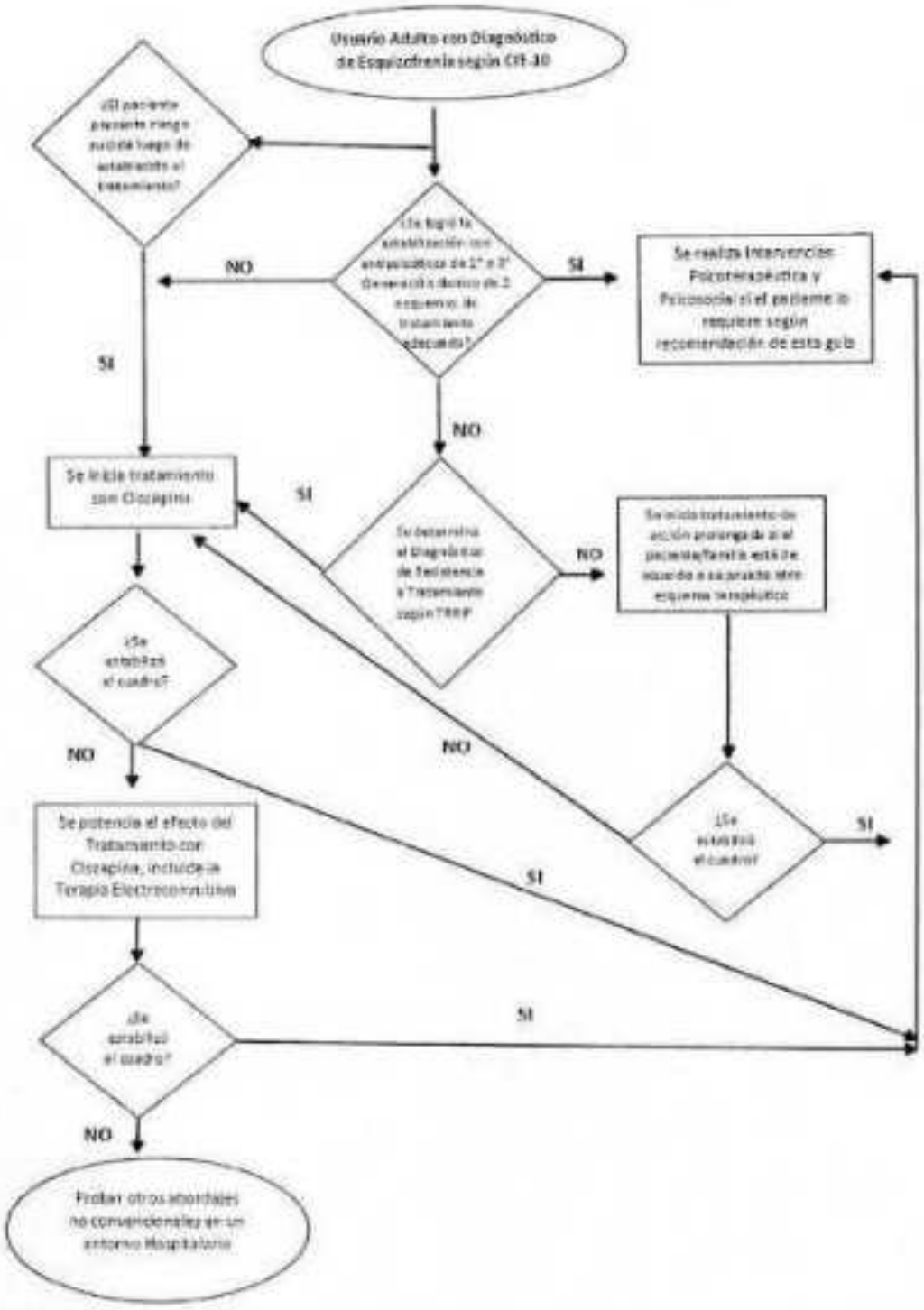
II.9. Necesidades de investigación identificados en esta GPC

Se ha visto la necesidad de investigar en el tratamiento de pacientes de difícil manejo que tienen el diagnóstico de Esquizofrenia (19), que van a representar una situación compleja en un entorno comunitario, por lo limitado de la infraestructura, limitado número de personal y preponderantemente por la capacitación y experticia del mismo personal.

III. Resumen de la GPC

III.1. Flujogramas del manejo del problema

FLUJOGRAMA DE ATENCIÓN



III.2. Lista completa de recomendaciones

III.2.1. Lista de preguntas PICO

1. TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA:

¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia qué tratamiento es el más indicado?

1.1. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia el tratamiento farmacológico con antipsicóticos de segunda generación es más efectivo que los de primera generación para remisión de síntomas?

1.2. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia tiene mejores ventajas el uso de antipsicóticos de acción prolongada frente al tratamiento vía oral para mejorar la calidad de vida?

1.3. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia es el tratamiento mixto el más adecuado frente al tratamiento sólo farmacológico para lograr un mejor funcionamiento global?

1.4. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia qué intervenciones psicosociales y psicoterapéuticas son efectivas frente a cuidados convencionales para mejorar su calidad de vida?

2. MANEJO DE RESISTENCIA A TRATAMIENTO EN ESQUIZOFRENIA:

¿En usuarios adultos con diagnóstico de esquizofrenia resistente a tratamiento qué intervención terapéutica es la más adecuada?

2.1. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de esquizofrenia resistente a tratamiento es Clozapina la mejor opción farmacológica frente a otros antipsicóticos de 2da generación para mejorar el funcionamiento global del paciente?

3. MANEJO DEL RIESGO SUICIDA EN USUARIOS CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA:

¿Qué tratamiento debe recomendarse en usuarios adultos con diagnóstico de esquizofrenia con riesgo suicida?

3.1. ¿Es Clozapina el tratamiento más adecuado para tratar usuarios adultos con diagnóstico de esquizofrenia con riesgo suicida frente a otros antipsicóticos de 2° generación para disminuir dicho riesgo?

III.2.2. Resumen de recomendaciones

N°	Recomendación	Fuerza de la recomendación	Nivel de la evidencia
1	Se recomienda que la elección del antipsicótico de primera o segunda generación sea en función a características individuales del cuadro clínico del usuario, de las características del antipsicótico y de los efectos adversos relacionados, ya que todos los antipsicóticos tienen en general el mismo potencial de ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia.	Recomendación condicional	⊕⊕⊕⊕ ALTA
2	Se recomienda que la selección del antipsicótico oral o de acción prolongada se realice en función a la clínica de la persona, a las características del fármaco y a la valoración del psiquiatra o médico tratante. Cuando se inicia el medicamento antipsicótico de acción prolongada: • Tener en cuenta las preferencias y actitudes del usuario del servicio hacia el modo de administración (intramuscular regular inyecciones) y procedimientos organizativos (por ejemplo, visitas domiciliarias y ubicación de las clínicas) • Tener en cuenta los mismos criterios recomendados para el uso de los antipsicóticos en particular en relación con los riesgos y beneficios del régimen farmacológico • Utilizar inicialmente una pequeña dosis de prueba.	Recomendación condicional	⊕⊕⊕◯ MODERADO
3	Se recomienda el uso de terapias mixtas (terapia farmacológica y psicosocial) en los tratamientos de personas con esquizofrenia.	Recomendación fuerte	⊕⊕⊕⊕ ALTA

4	Se recomienda ofrecer una TCCp individual a todas las personas diagnosticadas con esquizofrenia cuyos síntomas no han respondido adecuadamente a la medicación antipsicótica y cuando los síntomas y/o cuadro de depresión persisten. La TCCp se puede iniciar durante la fase inicial, la fase aguda o fase de recuperación, incluidos los entornos hospitalarios. La dosis mínima de TCCp debe considerarse de 16 sesiones planificadas. Considerar la Terapia de Remediación cognitiva para personas diagnosticadas con esquizofrenia que tienen problemas persistentes asociados con dificultades cognitivas. Ofrecer una intervención familiar a todas las personas que tienen contacto cercano o familias que viven con personas diagnosticadas con esquizofrenia y debe considerarse una prioridad cuando hay síntomas persistentes o un alto riesgo de recaída. Diez sesiones durante un período de tres meses deberían considerarse la dosis mínima efectiva. La intervención familiar debe abarcar: habilidades de comunicación, resolución de problemas y psicoeducación. Se puede considerar el entrenamiento en habilidades sociales para personas diagnosticadas con esquizofrenia que tienen problemas persistentes relacionados con las habilidades sociales.	Recomendación fuerte	⊕⊕⊕⊕ ALTA
5	Se recomienda que los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento sean tratados con clozapina.	Recomendación fuerte	⊕⊕⊕⊕ ALTA
6	Se recomienda que los pacientes con esquizofrenia sean tratados con clozapina si el riesgo de intentos de suicidio o suicidio sigue siendo sustancial a pesar de otros tratamientos.	Recomendación fuerte	⊕⊕⊕⊕ ALTA

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

IV. Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la evidencia

1. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia el tratamiento farmacológico con antipsicóticos de segunda generación es más efectivo que los de primera generación para remisión de síntomas?

Recomendación: Según la Guía de Hospital Víctor Larco Herrera (3), se sugiere que la elección del antipsicótico sea en función a características individuales del cuadro clínico del usuario, de las características del antipsicótico y de los efectos adversos relacionados, ya que todos los antipsicóticos tienen en general el mismo potencial de ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia. Esta es una recomendación condicional basada en alta calidad de la evidencia.

El grupo elaborador de GPC del Hospital Víctor Larco Herrera encontró además de lo publicado en la guía fuente de la NICE, que, en una revisión, Haro et al en el 2006 llevaron a cabo un estudio de 3 años con 7728 pacientes europeos con esquizofrenia, encontrando que las diferencias en la eficacia de los antipsicóticos se debían a sus características y efectos adversos. Y en otra revisión Pike et al en el 2009 informaron pocas diferencias en la eficacia entre los antipsicóticos, destacando que el haloperidol mostraba menor eficacia que la amisulprida y clozapina. La olanzapina tuvo una mejoría funcional superior a la quetiapina y ziprasidona. En cuanto a eventos adversos, la olanzapina tenía más frecuentes, seguida de cerca por la clozapina y quetiapina. La quetiapina mostró mayor incidencia de boca seca. No hubo diferencias significativas en eventos cardiovasculares y anticolinérgicos, pero el haloperidol y perfenazina presentaron más efectos extrapiramidales que los antipsicóticos de segunda generación.

"Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

El principal beneficio de esta recomendación es reducir los valores de abandono al manejar adecuadamente los efectos adversos de manera individual en cada paciente.

Sea de primera o segunda generación el antipsicótico será efectivo en relación al síntoma psiquiátrico, sin embargo, por sus efectos adversos podría alterar la salud integral. En ese sentido es relevante conocer la particularidad de la salud del paciente para la elección del antipsicótico.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación es incierto, pero en las encuestas a usuarios y familiares realizadas, se pone de manifiesto la gran importancia que le dan a los efectos considerados como adversos (sedación, efectos extrapiramidales, sialorrea, rigidez, acatisia) inclusive por encima de los efectos considerados como benéficos.

Aceptabilidad

Al no contar con información sólida de los valores y preferencias de la recomendación en la población, el foro de expertos llegó a la conclusión que es necesario investigar en este tema y sobre todo brindar información de los beneficios y riesgos de ella a la población.

Factibilidad

La factibilidad está en función al conocimiento farmacológico de los antipsicóticos por parte de los médicos encargados de la atención de personas con esquizofrenia.

Uso de recursos

No se cuenta con estudios de recursos para esta recomendación, pero se deduce que son mínimos ya que esta recomendación está en función al manejo de información y no de recursos.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Las consecuencias favorables son importantes, pero el desconocimiento de las consecuencias desfavorables hace que el balance general sea incierto.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se debe recomendar que la elección del antipsicótico sea en función a: Características individuales del cuadro clínico del paciente, características del antipsicótico y de los efectos adversos relacionados, ya que todos los antipsicóticos tienen en general el mismo potencial de ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia" (3).

Por consiguiente, el grupo elaborador de guías de práctica clínica del Hospital Hermilio Valdizán, ve por conveniente adoptar la recomendación de la guía fuente porque nuestra realidad como Hospital especializado nos permite contar con una variedad de antipsicóticos de primera y segunda generación, así como un buen grupo de especialistas con amplia experiencia en el manejo de estos psicofármacos y que asumen la psiquiatría individualizada donde se toma en cuenta las características propias de cada paciente, las comorbilidades de los mismos, los efectos secundarios de los medicamentos, las interacciones medicamentosas si es que estas ocurriesen, usando una polifarmacia responsable si es que esta se requiriese y además que la mayoría de nuestros pacientes se encuentran afiliados al SIS (Seguro Integral de Salud), por lo que es muy factible su utilización.

2. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia tiene mejores ventajas el uso de antipsicóticos de acción prolongada frente al tratamiento vía oral para mejorar la calidad de vida?

Recomendación:
Según la Guía del Hospital Víctor Larco Herrera (3), se sugiere que la selección del antipsicótico oral o de depósito se realice en función a los siguientes criterios: la clínica del usuario, a las características del fármaco y a la valoración del psiquiatra o médico.

Consideraciones adicionales:
Tener en cuenta las preferencias y actitudes del usuario del servicio hacia el modo de administración (intramuscular regular inyecciones) y procedimientos organizativos (por ejemplo, visitas domiciliarias y ubicación de las clínicas)
Tener en cuenta los mismos criterios recomendados para el uso de la antipsicóticos en particular en relación con los riesgos y beneficios del régimen farmacológico
Utilizar inicialmente una pequeña dosis de prueba
La recomendación está basada en una moderada calidad de la evidencia

En esta pregunta la búsqueda sistemática realizada por el equipo elaborador de GPC del Hospital VLH además de adaptar la GPC de la NICE, encontró un estudio realizado por Ingram y cols en Australia el 2009 donde implementaron el Community Treatment Orders (CTO) en pacientes con esquizofrenia, relacionado con el uso de tratamiento de acción prolongado observando una reducción significativa en episodios de agresión y fuga del hogar tras la implementación de CTO. Aunque sugieren que CTO puede contribuir a mejorar la calidad de vida, el estudio no encontró evidencia significativa que respalde ventajas específicas de los antipsicóticos de depósito sobre la medicación oral en el tratamiento de la esquizofrenia. La calidad de la evidencia fue moderada.
No se encontró evidencia significativa que muestre la superioridad de un tratamiento oral versus de depósito o acción prolongada en el curso de la Esquizofrenia.

"Beneficios y daños potenciales de esta recomendación
La evidencia está orientada a demostrar los factores que posibilitan el cumplimiento del tratamiento sea este oral o de depósito, concluyendo que la clave para la mejoría luego de la elección pertinente del fármaco en relación con la clínica del paciente es la adherencia que este paciente pueda tener al tratamiento.

Valores y preferencias
Se entrevistó algunos usuarios a los cuales que se le preguntó por los efectos adversos o sus preferencias sobre la medicación oral y parenteral que empleaba a lo que refirió que a pesar de presentar algunos de los efectos deletéreos esperados, este recuperó parte de su funcionalidad laboral al ayudar en las actividades laborales de la familia.

Aceptabilidad
El panel de expertos consideró que los antipsicóticos de acción prolongada podrían aplicarse en algunas de las situaciones de emergencia en las cuales el potencial daño o consecuencia para terceros o para la misma persona con crisis incontrolada de psicosis es alto. Por otro lado, son los servicios de salud con las intervenciones psicosociales las que deben incidir sobre los beneficios de algún tratamiento específico u otras estrategias de afronte de los síntomas, siempre y cuando ellos no representan un peligro para él, la familia o la comunidad.

Uso de recursos
No se encontraron estudios económicos

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El efecto del tratamiento postulado de usar un CTO podría estar mediado por un mayor contacto clínico con el paciente, así como por una mayor adherencia a la medicación oral o de depósito. Sugerimos que esto podría facilitar una intervención más temprana en caso de recaída, lo que permite la intervención terapéutica antes de que haya ocurrido la violencia y otros eventos adversos, incluida la falta de vivienda.

En conclusión, el grupo elaborador y el panel de expertos en relación a lo expuesto previamente sugirió que la selección del antipsicótico oral o de depósito se realice en función a la clínica del paciente, a las características del fármaco y a la valoración del psiquiatra o médico" (3).

En nuestra valoración de aplicabilidad a nuestra realidad, el GEG de práctica clínica del Hospital Hermilio Valdizán, cuenta con dos antipsicóticos de acción prolongada de primera generación y requiere la adquisición de otros de segunda generación y corrobora que es factible el uso de esta estrategia, no solo para el cumplimiento de tratamiento farmacológico ante la poca adherencia de algunos pacientes, sino que también se viene usando con dosis incrementadas para el control de conductas agresivas, ya que es relativamente frecuente en pacientes hospitalizados con agresividad incrementada y los que se encuentran hospitalizados por mandato judicial, pacientes que pertenecen a un entorno Hospitalario especializado como el nuestro, se recomienda que el inicio de esta estrategia debe ser consensuado con el paciente/familiar.

3. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia es el tratamiento mixto el más adecuado frente al tratamiento sólo farmacológico para lograr un mejor funcionamiento global?

Recomendación: Según la Guía del Hospital Víctor Larco Herrera (3), se recomienda el uso de terapias mixtas (terapia farmacológica y psicosocial) en los tratamientos de personas con esquizofrenia. Esta es una recomendación fuerte basada en evidencia de alta calidad.

El grupo elaborador de GPC del HVLH encontró dos estudios científicos relevantes, en el primero, realizado por Sungur y cols en el 2011 siendo un estudio controlado aleatorizado en 100 personas con esquizofrenia en Turquía, comparando un grupo con tratamiento clínico estándar y otro con tratamiento clínico óptimo que incluía terapia de rehabilitación cognitiva, ambos grupos mostraron mejoras clínicas y sociales, destacando la eficacia de las intervenciones psicosociales. En otro ensayo aleatorio controlado en 1268 personas en China con esquizofrenia temprana, Guo y cols.m en el 2010, encontró que el tratamiento combinado de antipsicóticos e intervenciones psicosociales resultó en mejores resultados clínicos y sociales en comparación con el tratamiento solo con antipsicóticos. Ambos estudios fueron considerados con un alto nivel de evidencia.

"Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de agregar terapias psicosociales a los tratamientos farmacológicos convencionales son altos, ya que permiten mejorar los síntomas de la esquizofrenia sin los efectos adversos ocasionados por el cambio o aumento de fármacos, además de ello permite mejorar la adherencia y continuidad de los tratamientos farmacológicos y por último permite mejorar la funcionalidad social y con ello la calidad de vida de las personas. Los daños potenciales de agregar terapias psicosociales a las terapias farmacológicas convencionales no se describen efectos adversos diferentes a los ocasionados por los fármacos en estos estudios.

Valores y preferencias

En relación a los valores y preferencias de esta recomendación el GEG consultó en entrevistas informales y semi-estructuradas esta posibilidad a los pacientes en fase de mantenimiento y a sus cuidadores, los cuales expresaron el deseo de contar con múltiples métodos terapéuticos que pueda lograr mejores resultados y en los usuarios el rechazo a los medicamentos principalmente por sus efectos adversos.

Aceptabilidad

Un estudio español ha reportado que la potenciación de las actitudes positivas hacia el tratamiento y los acuerdos establecidos con el paciente sobre la importancia de cumplir con el tratamiento son las estrategias preferidas por el personal de enfermería para disminuir las recaídas por falta de adherencia. Por otro lado, otro estudio sostiene que el soporte de la familia y la sociedad es fundamental para la adherencia al tratamiento. Asimismo, el foro de expertos llegó a la conclusión que es necesario investigar en este tema y sobre todo brindar información de los beneficios y riesgos de ella a la población. En relación al personal de salud, el panel de expertos resaltó su interés y la necesidad de normas y directrices en que se den pautas sobre cómo debe llevarse a cabo esta intervención.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de personal capacitado y competente en terapias psicosociales. En los establecimientos de salud mental hay una variabilidad de prestaciones psicosociales, las cuales requerirán ser sistematizadas y estandarizadas a nuestro contexto real. Esta estandarización debe ser realizada de manera multidisciplinar. La evidencia muestra variabilidad en relación a las terapias psicosociales, las cuales en cada escenario son adaptadas a cada contexto local.

Uso de recursos

La GPC NICE (2014) sostiene que los profesionales de la salud que brindan intervenciones psico-sociales deben:

- Tener un nivel adecuado de competencia para entregar la intervención a personas con psicosis o esquizofrenia
- Ser supervisado regularmente durante la terapia psicosocial por un terapeuta competente y supervisor.
- Se debe proporcionar acceso a la capacitación con las competencias necesarias para impartir la terapia psicosocial a los profesionales de la salud.

Estos criterios fueron consensuados por el panel de expertos de la GPC.

Considerando que los estudios económicos no son extrapolables de un país a otro y teniendo en cuenta la ausencia de estudios económicos en nuestro país. Se toma como referencia un estudio realizado en China. En relación al costo efectividad, un ECA realizado en China durante un año, sostiene en relación a las terapias mixtas que este mantiene un costo más elevado que el tratamiento habitual, pero las diferencias no fueron significativas. Por otro lado, en el caso de las terapias mixtas, se asoció con años de vida ajustados a calidad QALY por sus siglas en inglés significativamente mayores, concluyendo que las terapias mixtas se han mostrado más costo efectivas al ser comparadas con el tratamiento habitual. El análisis de los costos incluyó costos médicos directos e indirectos y costos directos e indirectos no médicos.

Los estudios económicos que se lograron recuperar de la búsqueda sistemática incluyeron medicamentos que no se encuentran disponibles en nuestro país, por tanto, no se consideraron para el análisis.

Cabe resaltar que los resultados de estudios económicos realizados en otros países no son extrapolables a otros países por consideraciones del sistema de salud y otros aspectos metodológicos.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Al no haber efectos desfavorables nuevos al agregar las terapias psicosociales a los tratamientos farmacológicos convencionales el balance es claramente a favor de la recomendación.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se debe recomendar el uso agregado de terapias psicosociales a las terapias farmacológicas convencionales por la evidencia encontrada y por los documentos nacionales que la justifican su necesidad entre los pacientes con esquizofrenia" (3).

El GEG de práctica clínica del Hospital Hermilio Valdizán, ve muy factible la aplicabilidad de la terapia mixta, ya que nuestro hospital cuenta con servicios especializados de Terapia Cognitiva Conductual (que se imparten en el DAMOC: Departamento de análisis y modificación de la conducta, pionero en nuestro país y formador de múltiples profesionales de la salud mental) e Intervención Familiar (DSMF: Departamento de Salud Mental en Familia, donde se imparte Terapia familiar Sistémica, que brinda terapias unifamiliares y multifamiliares, y que es capacitador para múltiples profesionales de la salud mental e incluso de los establecimientos involucrados en la Reforma de la Salud Mental de nuestro país), Rehabilitación Cognitiva (DRESAM: departamento de rehabilitación en Salud Mental, que tiene un trabajo individualizado y también trabaja con los familiares de nuestros pacientes), contamos con un buen Servicio de Trabajo social, que se encarga de ayudar a la reinserción social de nuestros pacientes. Nuestros profesionales son altamente capacitados y cuentan con una amplia experiencia ya que han sido formados en nuestros servicios históricos algunos de ellos pioneros en nuestro país, por lo que viene siendo aprovechado para la formación y capacitación de numerosos profesionales a nivel Nacional.

4 ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia qué intervenciones psicosociales y psicoterapéuticas son efectivas frente a cuidados convencionales para mejorar su calidad de vida?

Recomendación: Según la Guía SIGN (17), se recomienda: Ofrecer una TCCp individual a todas las personas diagnosticadas con esquizofrenia cuyos síntomas no han respondido adecuadamente a la medicación antipsicótica y cuando los síntomas y/o cuadro de depresión persistente. La TCCp se puede iniciar durante la fase inicial, la fase aguda o la fase de recuperación, incluidos los entornos hospitalarios. La dosis mínima de TCCp a considerar es de 16 sesiones planificadas. Considerar la Terapia de Remediación Cognitiva para personas diagnosticadas con esquizofrenia que tiene problemas persistentes asociados con dificultades cognitivas. Ofrecer una intervención familiar a todas las personas que tienen contacto cercano o familias que viven con personas diagnosticadas con esquizofrenia y debe considerarse una prioridad cuando hay síntomas persistentes o un alto riesgo de recaída. Se recomiendan diez sesiones durante un período de tres meses como dosis mínima efectiva. La intervención familiar debe abarcar: habilidades de comunicación, resolución de problemas y psicoeducación. Se puede considerar el Entrenamiento en Habilidades Sociales para personas diagnosticadas con esquizofrenia que tienen problemas persistentes relacionados con habilidades sociales. Esta es una recomendación fuerte, basada en evidencia de alta calidad.

El equipo elaborador de GPC de la SIGN realiza una revisión actualizada de la GPC de la NICE y encuentra que las terapias psicológicas y las intervenciones psicosociales desempeñan un papel crucial en la recuperación de la psicosis al abordar diversos objetivos, como mejorar el afrontamiento, reducir el malestar emocional y facilitar el conocimiento y la comprensión. Estas terapias, basadas en conceptos psicológicos, buscan cambiar el pensamiento, la emoción, el comportamiento y las relaciones interpersonales para mejorar el funcionamiento y la calidad de vida.

A diferencia de las intervenciones farmacológicas, las terapias psicológicas no se centran exclusivamente en la reducción de síntomas psicóticos, sino que también influyen en factores clave que afectan la vulnerabilidad y persistencia de la psicosis. Estas terapias requieren el establecimiento de una relación terapéutica positiva, basada en una comprensión compartida y libre de estigma.

La capacitación es esencial para adquirir las habilidades necesarias para realizar estas intervenciones de manera efectiva, y la supervisión clínica continua es crucial para garantizar la calidad y seguridad de la práctica. Los profesionales que ofrecen estas terapias deben cumplir con niveles de competencia, participar en el desarrollo profesional continuo y estar registrados en los organismos correspondientes, además de recibir supervisión clínica continua.

4.1 Terapia de Adherencia

Un metaanálisis de cinco Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) indicó que, a pesar de observarse una mejora en las actitudes hacia la medicación, no se encontró evidencia consistente que respaldara la eficacia de la terapia de adherencia para mejorar resultados críticos como síntomas, calidad de vida o recaídas en personas con diagnóstico de esquizofrenia. Tres estudios piloto posteriores, aunque pequeños, no mostraron mejoras clínicas con intervenciones de adherencia, excepto en un estudio donde participantes en recuperación de un primer episodio psicótico mostraron mejoría significativa en síntomas positivos con terapia de adherencia.

En un estudio más extenso, pacientes ambulatorios con esquizofrenia y problemas de compromiso con el servicio que recibieron terapia de adherencia al tratamiento mostraron mejoras en la participación y adherencia a la medicación, pero no se observaron reducciones significativas en reingresos, reingresos involuntarios, ni mejoras en síntomas o calidad de vida. En resumen, aunque la terapia de adherencia puede influir en las actitudes hacia la medicación, no hay evidencia sólida de que conduzca a mejoras en síntomas, calidad de vida o tasas de recaída. Se concluye que no se debería ofrecer terapia de adherencia a personas diagnosticadas con esquizofrenia.

4.2 Terapias Artísticas

Un metaanálisis de seis Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) sobre terapias artísticas versus cualquier control reveló que la mayoría de los estudios emplearon terapias grupales centradas en intervenciones de música, arte y psicoterapia orientada al cuerpo. A pesar de limitaciones en la calidad de los estudios, se encontró que las terapias artísticas fueron efectivas para reducir los síntomas negativos en esquizofrenia. Sin embargo, no hubo efectos significativos en la puntuación total de síntomas, síntomas positivos, funcionamiento social, o calidad de vida.

Un estudio multicéntrico comparó la arteterapia grupal con atención estándar y una actividad de control. Los resultados indicaron que la arteterapia no mejoró los resultados a los 24 meses en comparación con las otras opciones de tratamiento. Además, la aceptación de las intervenciones fue baja, con un alto porcentaje de participantes que no asistieron a las sesiones de arteterapia.

En resumen, aunque las terapias artísticas mostraron efectividad en la reducción de síntomas negativos, la evidencia general no es suficiente para respaldar su recomendación rutinaria en personas diagnosticadas con esquizofrenia.

4.3 Terapia Cognitivo Conductual para la psicosis

Una revisión sistemática analizó 31 Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) que compararon la Terapia Cognitivo-Conductual para la Psicosis (TCCp) con diversos controles. Se encontró evidencia consistente de que la TCCp, principalmente en intervenciones individuales, fue

efectiva para reducir la rehospitalización hasta 18 meses después del tratamiento y la duración de la hospitalización hasta los 12 meses de seguimiento. También se observó que la TCCp redujo la puntuación total de síntomas al final del tratamiento y hasta los 12 meses de seguimiento.

El seguimiento a dos ECA mostró beneficios persistentes en la gravedad de los síntomas hasta cinco años después del tratamiento y efectos continuos en la duración de la hospitalización hasta los dos años de seguimiento. Un análisis posterior a la aleatorización indicó que la TCCp completa, con componentes activos de tratamiento, se asoció con remisión a los 12 meses y mejoras en la salud psiquiátrica y depresión.

Además, se identificaron estudios adicionales que evaluaron variantes específicas de la TCCp en diversos resultados, como depresión, agresión, trauma y funcionamiento. Se enfatiza que la TCCp debe administrarse según un manual de tratamiento establecido por terapeutas capacitados y que reciban supervisión regular. Se sugiere que la TCCp se imparta de manera colaborativa, permitiendo a los individuos explorar las relaciones entre pensamientos, sentimientos y comportamientos. Sin embargo, se destaca la falta de evidencia de buena calidad para recomendar otras variantes de TCCp, como atención plena, entrenamiento metacognitivo y terapia de aceptación y compromiso, para TCC centrada en la recuperación y preocupación por la paranoia.

4.4 Remediación Cognitiva

Una revisión sistemática incluyó diez ensayos que compararon la Remediación Cognitiva (TRC) con la atención estándar y siete estudios adicionales con controles de tratamiento activo. La revisión excluyó estudios que examinaron la TRC como complemento de la rehabilitación vocacional. La mayoría de los estudios se llevaron a cabo en los E.E.U.U., con alrededor de 40 participantes, principalmente de poblaciones con esquizofrenia estable y deterioros cognitivos identificados. La duración del tratamiento varió y hubo heterogeneidad en las intervenciones.

El metaanálisis reveló poca evidencia de un efecto sostenido en beneficios para la cognición, aunque se observaron mejoras estadísticamente significativas en razonamiento y resolución de problemas. Doce estudios adicionales utilizaron software de capacitación en remediación basado en computadora, mostrando resultados variados en dominios cognitivos y sociales. La edad media de los participantes fue de 40 años o menos en la mayoría de los estudios, y la duración de la intervención osciló entre siete semanas y dos años.

Aunque se observaron mejoras estadísticamente significativas en dominios cognitivos, especialmente aprendizaje/memoria verbal y atención, así como medidas de flexibilidad cognitiva, la importancia clínica de estos beneficios es incierta. Algunos estudios informaron mejoras adicionales en aspectos del funcionamiento social, pero la evidencia de mejoras en los síntomas psiquiátricos fue limitada. Además, la TRC mostró evidencia limitada de mantener mejoras en resultados cognitivos durante el seguimiento. Se destacó que la evidencia no respalda de manera concluyente la dosis óptima de TRC.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

En resumen, la TRC parece mejorar los resultados cognitivos al final del tratamiento, pero la evidencia es limitada y variable en cuanto a su traducción en mejores resultados sociales y funcionales.

4.5 Gestión de Contingencias

Por lo general, los programas de gestión de contingencias se enfocan en el comportamiento relacionado con el abuso de sustancias en individuos diagnosticados con esquizofrenia, con el objetivo de mejorar la adherencia al tratamiento y la participación en los servicios. Sin embargo, la evidencia sobre el uso de gestión de contingencias en personas con esquizofrenia se basa en estudios poco controlados, con grupos de pacientes altamente seleccionados. Aunque se informan beneficios en la reducción del abuso de sustancias, es poco probable que los hallazgos sean aplicables de manera generalizada a la atención clínica estándar.

4.6 Asesoramiento y Terapia de Apoyo

Una revisión sistemática identificó 17 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el asesoramiento y la terapia de apoyo con cualquier control. Estas terapias fueron definidas como facilitadoras, no directivas y centradas en las relaciones, con su contenido en gran parte determinado por el usuario del servicio. Aunque se utilizaron varios formatos de intervención, como "Befriending" (grupos de hacer amigos), grupos de psicoterapia de apoyo, asesoramiento individual de apoyo y psicoterapia de apoyo adaptativa a la realidad, los resultados del metaanálisis de dos estudios no mostraron beneficios significativos en términos de recaída a los 18 meses de seguimiento ni en la aceptabilidad al tratamiento. Sin embargo, en un estudio hospitalario, se observó una mejora significativa en los síntomas positivos en el grupo de apoyo en comparación con la atención de rutina a los 18 meses de seguimiento. A pesar de estos hallazgos, la revisión concluye que no hay pruebas suficientes y consistentes para hacer recomendaciones específicas sobre el asesoramiento y las intervenciones de apoyo en personas con esquizofrenia.

4.7 Intervención Familiar

Una revisión sistemática de 32 ensayos clínicos aleatorizados evaluó la intervención familiar en el contexto de la esquizofrenia. La comparación principal fue con la atención estándar, y los resultados sugieren beneficios en la gravedad de los síntomas al final del tratamiento y durante el seguimiento, así como una reducción en las tasas y duración de la rehospitalización durante el primer año de tratamiento. Un análisis de subgrupos sugiere que la intervención debería incluir servicios específicos y constar de más de 10 sesiones efectivas durante un periodo superior a 12 semanas. Aunque no se alcanzó significación estadística, hubo alguna evidencia de que el formato unifamiliar puede ser más aceptable para los usuarios del servicio en comparación con el formato multifamiliar, según indican las tasas de abandono del estudio. Estudios adicionales en Italia y España respaldan los beneficios de la intervención familiar en la reducción de recaídas y mejoras en el funcionamiento y los síntomas. Se destaca la importancia de considerar las preferencias familiares al implementar intervenciones familiares, ya sea en formato unifamiliar o multifamiliar, sin excluir la participación de la descendencia.

4.8 Psicoterapia Psicodinámica

"Una revisión sistemática identificó cuatro estudios de psicoterapia psicodinámica en personas con esquizofrenia, tres de los cuales se realizaron antes de 1984. Sólo en un estudio hubo un método adecuado de cegamiento de informaron y, para este ensayo, la TCC fue el principal foco de interés. En este pequeño ECA, no hubo ningún beneficio en estado mental o estado global cuando se comparó una intervención psicodinámica con la atención estándar.

No se identificaron ECA de buena calidad sobre modelos de terapia contemporáneos".

4.9 Psicoeducación

Diferenciar entre la psicoeducación como intervención independiente y los enfoques psicosociales, así como la participación familiar dentro de una atención estándar de alta calidad, presenta desafíos. Una revisión sistemática de 16 ensayos comparó la psicoeducación con varios controles, siendo la atención estándar el comparador en ocho ensayos. Las intervenciones variaron en formato, intensidad y duración, y la mayoría de los estudios se realizaron fuera del Reino Unido, limitando la generalización de los resultados. Aunque no se observó impacto en la recaída, un estudio informó mejoras en la tasa de rehospitalización a los 12 y 24 meses con sesiones grupales y mensuales. Dos estudios mostraron una mejora en la escala de funcionamiento global (GAF) a los 12 meses, y un estudio informó mejoras en la CGI después de intervenciones psicoeducativas semanales. En el Reino Unido, un video educativo de 15 minutos y folletos mostraron beneficios en el conocimiento hasta 12 meses después. No hubo evidencia de beneficio en resultados críticos como la mortalidad, los síntomas o la calidad de vida. Un pequeño estudio piloto en un entorno forense encontró mejoras en conocimiento y autoestima, pero estas no se tradujeron en mejoras en síntomas o comportamiento. Se concluye que la psicoeducación no debe ofrecerse como una intervención independiente para personas con esquizofrenia, pero al diagnosticar, es crucial proporcionar información clara y comprensible sobre el diagnóstico y sus implicaciones.

4.10 Entrenamiento en Habilidades Sociales

Una revisión sistemática que abarcó 20 ensayos comparó el entrenamiento en habilidades sociales con diversos controles, siendo la mayoría de los estudios realizados en Estados Unidos. Al utilizar la atención estándar como comparador en diez ensayos, el metanálisis de tres estudios pequeños encontró un impacto beneficioso sobre los síntomas negativos al final del tratamiento, especialmente cuando se excluyeron los estudios multimodales del análisis. En otro estudio, se asignó al azar a 60 participantes a un entrenamiento individualizado de habilidades sociales y neurocognitivas, observándose mejoras significativas en el funcionamiento personal y social después de seis meses de tratamiento en comparación con actividades de ocio estructuradas. Se destaca la relevancia del entrenamiento en habilidades sociales para mejorar las interacciones sociales en personas con esquizofrenia, especialmente para aquellos cuya recuperación se ha visto obstaculizada en el ámbito de la competencia social. El grupo elaborador de guías del Hospital Hermilio Valdizán considera altamente factible la aplicabilidad de la terapia mixta, ya que el hospital cuenta con servicios especializados en Terapia Cognitivo Conductual, Intervención Familiar y Rehabilitación,

respaldados por profesionales capacitados en salud mental y servicios de trabajo social para facilitar la reinserción social de los pacientes.

"Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios del uso de algunas psicoterapias y/o terapias psicosociales en los usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia son significativos, ya que posibilitan la mejora de algunos síntomas de la enfermedad. Además, contribuyen a mejorar la adherencia y continuidad de los tratamientos farmacológicos, y finalmente, favorecen la mejora de la funcionalidad social y, con ello, la calidad de vida de las personas. En cuanto a los posibles daños al administrar psicoterapias y/o terapias psicosociales a los pacientes con esquizofrenia, los estudios no describen efectos adversos distintos a los causados por otras intervenciones.

Valores y preferencias

En relación a los valores y preferencias de esta recomendación, el grupo elaborador de GPC recomienda que se debe respetar las preferencias de los usuarios y sus familiares, ya que contamos con una variedad de servicios que le permitirían acceder a estos beneficios.

Aceptabilidad

Un estudio de España ha señalado que el fortalecimiento de actitudes positivas hacia el tratamiento y la negociación de acuerdos con el paciente sobre la importancia de cumplir con el tratamiento son las estrategias preferidas por el personal de enfermería para reducir las recaídas debido a la falta de adherencia. Por otra parte, otra investigación afirma que el respaldo de la familia y la sociedad desempeña un papel fundamental en la adherencia al tratamiento. En cuanto al personal de salud, el panel de expertos ve la necesidad de establecer normas y directrices que ofrezcan pautas sobre cómo llevar a cabo esta intervención de manera sistematizada.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de personal capacitado y competente en psicoterapias y terapias psicosociales, en nuestro hospital se cuenta con personal altamente capacitado y con experiencia, pero muchas veces se ve rebasado por la alta demanda, por lo que incluso nuestros servicios sirven de entes capacitadores para personal de otros establecimientos que brindan atención en salud mental. La sistematización y estandarización de la administración de estas intervenciones debe ser realizada de manera multidisciplinaria.

Uso de recursos

La Guía de Práctica Clínica (GPC) NICE (2014) establece que los profesionales de la salud que ofrecen intervenciones psico-sociales deben poseer competencia adecuada para tratar a personas con psicosis o esquizofrenia. Además, se recomienda supervisión regular por un terapeuta competente. Se recomienda que los psicoterapeutas de las diferentes orientaciones sean capacitados con actualizaciones de manera periódica y constante y que se amplíe el equipo terapéutico.

En cuanto a la evaluación de la rentabilidad, un estudio realizado en China sugiere que las psicoterapias y/o terapias psicosociales aunadas al tratamiento farmacológico pueden tener un costo inicialmente más alto que el tratamiento convencional, pero las diferencias no son significativas. No obstante, estas terapias mixtas se asocian con años de vida ajustados a calidad (QALY) significativamente mayores, indicando mayor eficacia costo-efectiva en comparación con el tratamiento convencional. Estos resultados de estudios económicos de otros países no son directamente aplicables a nuestro medio por las diferencias en sistemas de salud.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Dado que no se observaron efectos desfavorables adicionales al incorporar psicoterapias y/o terapias psicosociales a los tratamientos convencionales, el balance claramente favorece la recomendación.

En última instancia, el panel de expertos llega a la conclusión de que es apropiado recomendar la inclusión de terapias psicosociales junto con los tratamientos farmacológicos convencionales, respaldado por la evidencia encontrada y los documentos nacionales que subrayan su necesidad en pacientes con esquizofrenia"(17).

El Grupo elaborador de GPC del Hospital Hermilio Valdizán recomienda el uso de la TCCp, la intervención familiar, tanto en su modalidad unifamiliar (Terapia Sistémica) como multifamiliar (brindada por los diferentes servicios, por los que es atendido un paciente: Consultorios externos, hospitalización DSMF, DRESAM, DSMNA) así como la psicoeducación brindada también por los servicios de hospitalización, DRESAM, Psicología diagnóstica, etc. Se recomienda que se sistematice y estandarice la derivación a los diferentes servicios que brindan estas opciones terapéuticas para la administración de estas intervenciones.

5 ¿En usuarios adultos con diagnóstico de esquizofrenia resistente a tratamiento es Clozapina la mejor opción farmacológica frente a otros antipsicóticos de 2° generación para mejorar el funcionamiento global del paciente?

Recomendación: Según la guía de la APA (16), se recomienda que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento sean tratados con Clozapina. Esta es una recomendación fuerte basada en evidencia de alta calidad.

En la guía de la APA, que es la fuente base para esta pregunta, actualizaron la información de la guía AHRQ y guía NICE, con lo siguientes hallazgos a considerar: La evidencia sobre la eficacia de la clozapina proviene de diversos ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales (incluyendo ensayos clínicos y estudios que utilizan bases de datos administrativas) y metaanálisis. Algunos estudios se centraron en personas con esquizofrenia resistente al tratamiento, mientras que en otros no se determinó formalmente la resistencia al

tratamiento. Sin embargo, la mayoría de la información sobre la clozapina es relevante para pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, ya que, en la práctica clínica actual, la clozapina se prescribe principalmente después de la falta de respuesta a otros tratamientos.

En comparación con otros antipsicóticos de segunda generación (SGA), un informe de la AHRQ (McDonagh et al., 2017) encontró que, independientemente del historial de tratamiento previo, la clozapina mejoró los síntomas centrales de la enfermedad más que otros SGA (excepto la olanzapina) y se asoció con un menor riesgo de suicidio o intentos de suicidio en comparación con olanzapina, quetiapina y ziprasidona. Además, en pacientes resistentes al tratamiento, el uso de clozapina se asoció con una menor tasa de interrupción del tratamiento debido a la falta de eficacia en comparación con otros SGA estudiados. No está claro si las tasas generales de interrupción del tratamiento con clozapina pueden deberse a la mayor frecuencia de interacciones clínicas relacionadas con la monitorización más intensiva en comparación con otros antipsicóticos.

La revisión de la AHRQ se basó en varios metaanálisis relacionados con la esquizofrenia resistente al tratamiento. Aunque algunos estudios adicionales también son relevantes, un metaanálisis de Siskind et al. tuvo una superposición considerable con el metaanálisis de Samara et al. Sin embargo, los hallazgos de los dos metaanálisis fueron algo diferentes, posiblemente debido a diferencias en los criterios de inclusión y el enfoque analítico. Mientras que Samara et al. encontraron pocas diferencias significativas en los resultados y no hallaron que la clozapina fuera significativamente mejor que la mayoría de los otros fármacos en la esquizofrenia resistente al tratamiento, Siskind et al. encontraron que la clozapina era superior a otros medicamentos en estudios a corto plazo y en todos los estudios para reducir los síntomas psicóticos totales. En términos de respuesta al tratamiento, la clozapina mostró tasas de respuesta más altas que los comparadores en estudios a corto plazo sobre esquizofrenia resistente al tratamiento, pero no hubo diferencias significativas en los estudios a largo plazo. Además, se observó un mayor beneficio de la clozapina en comparación con los controles en ensayos no financiados por la industria. En un metaanálisis posterior, Siskind et al. encontraron que el 40,1 % de las personas resistentes al tratamiento que recibieron clozapina tuvieron una respuesta, con una reducción de las puntuaciones de la PANSS del 25,8 % desde el inicio.

En un metaanálisis de 32 medicamentos antipsicóticos, Huhn et al. (2019) examinaron 402 ensayos clínicos aleatorizados comparativos y controlados con placebo que involucraron a 53,463 adultos con síntomas agudos y diagnóstico de esquizofrenia o trastorno relacionado. Se excluyeron estudios centrados en primeros episodios de psicosis o resistencia al tratamiento, así como aquellos con enfermedades médicas concomitantes o predominio de síntomas negativos o depresivos. Solo la clozapina, amisulprida, zotepina, olanzapina y risperidona mostraron mayor eficacia que muchos otros antipsicóticos, destacándose la clozapina. Esta también superó al placebo y la mayoría de los antipsicóticos en términos de interrupción por todas las causas y efectos sobre síntomas positivos, negativos y depresivos.

Estudios basados en bases de datos administrativas también respaldan los beneficios de la clozapina. Por ejemplo, un estudio prospectivo en Suecia durante 7.5 años encontró tasas

significativamente reducidas de rehospitalización con clozapina en comparación con la falta de tratamiento antipsicótico. La clozapina mostró reducciones comparables a los antipsicóticos de acción prolongada, mientras que otras formulaciones orales tuvieron mayores riesgos de rehospitalización. En comparación con la olanzapina oral, la clozapina tuvo una tasa más baja de fracaso del tratamiento, similar a la tasa con antipsicóticos de acción prolongada.

Se encontraron beneficios consistentes con el uso de clozapina al analizar datos de registros prospectivos de Finlandia, que incluían a todas las personas con esquizofrenia que recibieron atención hospitalaria entre 1972 y 2014. En una cohorte de 62,250 individuos, el 59% experimentó reingresos durante un seguimiento de hasta 20 años. Entre los antipsicóticos orales, la clozapina se asoció con el menor riesgo de reingreso psiquiátrico y reingreso por todas las causas en comparación con la no utilización de antipsicóticos. Para los 8,719 individuos con un primer episodio de esquizofrenia, también se observaron reducciones en los riesgos de reingreso psiquiátrico y reingreso por todas las causas.

Land en el 2017 en un metaanálisis que evaluó los efectos de la clozapina en el uso hospitalario respaldó estos beneficios. Aunque la mayoría de los estudios en el metaanálisis eran observacionales, el uso de clozapina, en comparación con otros antipsicóticos, se asoció con una disminución significativa en la proporción de personas hospitalizadas. Sin embargo, no hubo diferencias en el tiempo hasta la rehospitalización.

En términos de riesgo de suicidio, los participantes del estudio InterSePT con diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento, Meltzer en el 2003 encontró beneficios de la clozapina comparables a los de la muestra general. En general, la clozapina fue superior a la olanzapina en la prevención de intentos de suicidio significativos o hospitalizaciones para prevenir el suicidio en pacientes de alto riesgo. Menos pacientes tratados con clozapina en el estudio InterSePT intentaron suicidarse, requirieron hospitalizaciones o intervenciones de rescate para prevenir el suicidio, y necesitaron tratamiento concomitante con antidepresivos o ansiolíticos en comparación con los tratados con olanzapina. Además, los sujetos tratados con clozapina tuvieron menos probabilidades de obtener calificaciones en la escala CGI de gravedad de tendencias suicidas de "mucho peor" que los sujetos tratados con olanzapina.

En cuanto al riesgo de mortalidad, Wimberley en el 2017 en un estudio de cohorte poblacional con 2370 pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento encontró tasas más altas de autolesiones en aquellos tratados con antipsicóticos distintos de la clozapina en comparación con los tratados con clozapina (HR 1,36, IC del 95%: 1,04–1,78). También hubo una tasa más elevada de mortalidad por todas las causas en pacientes que no recibieron clozapina en comparación con los tratados con clozapina (HR 1,88, IC del 95%: 1,16–3,05); sin embargo, el grupo de comparación incluía a personas que no tomaban ningún antipsicótico. Cuando se limitaron a aquellos que cumplían con el tratamiento, la mayor mortalidad durante el tratamiento con otros antipsicóticos no fue estadísticamente significativa. En el año posterior a la interrupción de la clozapina, se observó un aumento en la mortalidad (HR 2,65, IC del 95%: 1,47–4,78), coincidiendo con los beneficios del tratamiento con clozapina en la reducción de la mortalidad general. En otro estudio de cohorte también encontró beneficios significativos de la clozapina en la mortalidad por todas las causas en personas con esquizofrenia resistente al tratamiento (HR ajustado 0,61, IC del 95%: 0,38–0,97; P = 0,04), consistentes con un

metaanálisis que mostró tasas significativamente más bajas de mortalidad a largo plazo en pacientes con tratamiento continuo con clozapina en comparación con aquellos tratados con otros antipsicóticos (tasa de mortalidad: 0,56; IC del 95%: 0,36–0,85; P = 0,007).

En relación con los efectos secundarios de la clozapina, un análisis del informe AHRQ de McDonagh en el 2017 reveló un mayor riesgo de abandono del estudio debido a eventos adversos en comparación con algunos otros antipsicóticos de segunda generación, aunque no hubo diferencias en las tasas generales de eventos adversos en comparación con la risperidona. Otros análisis de Siskind en el 2016b y Leucht en el 2013 indicaron que las personas tratadas con clozapina tenían mayores probabilidades de experimentar efectos secundarios específicos, como sialorrea, convulsiones, taquicardia, fiebre, mareos, sedación, estreñimiento y náuseas o vómitos, en comparación con aquellos tratados con otros antipsicóticos de referencia. Sin embargo, la clozapina fue menos propensa a la interrupción del tratamiento por todas las causas en comparación con el placebo, así como a los efectos secundarios extrapiramidales, aunque mostró un aumento de peso y sedación en comparación con el placebo.

En una encuesta nacional australiana de Siskind en el 2017 que incluyó a 1.049 personas con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que informaron haber tomado algún antipsicótico, se observó una mayor proporción de personas con diabetes, obesidad y síndrome metabólico entre aquellos que tomaban clozapina en comparación con otros antipsicóticos (OR ajustadas 1,744, 1,899 y 2,300, respectivamente; P <0,001). Además, la clozapina se asoció con una mayor proporción de individuos que experimentaban boca seca o sialorrea, dificultad para tragar, estreñimiento, mareos/vértigo y palpitaciones. Por otro lado, la proporción de personas que informaron temblor o agitación fue significativamente menor en aquellos tratados con clozapina en comparación con otros antipsicóticos (OR ajustado 0,581; P <0,01).

En el metaanálisis de Huhn en el 2019, se encontró que las personas tratadas con clozapina eran menos propensas a necesitar el uso de un medicamento antiparkinsoniano en comparación con aquellos tratados con otros antipsicóticos o placebo. Sin embargo, la clozapina se asoció con un mayor aumento de peso, sedación y la probabilidad de experimentar al menos un efecto secundario anticolinérgico en comparación con el placebo.

"Clasificación del conjunto general de evidencia de investigación sobre la eficacia de la clozapina en la esquizofrenia resistente al tratamiento

Magnitud del efecto: *Moderado*. La magnitud del efecto de la clozapina varía según el diseño del estudio y los criterios de inclusión. Algunos metanálisis de ECA no muestran diferencias para la clozapina, pero la mayoría de los estudios muestran un beneficio significativo, al menos a corto plazo. Los estudios observacionales también muestran una magnitud del efecto que es al menos moderada.

Riesgo de sesgo: *Medio*. Los estudios incluyen ECA y estudios observacionales, principalmente estudios de registro. La mayoría de los estudios tienen algunas limitaciones basadas en sus descripciones de aleatorización, procedimientos de cegamiento y abandonos de los estudios.

Aplicabilidad: Todos los ensayos incluidos involucran a personas con esquizofrenia. Algunos estudios también incluyen personas con otros diagnósticos, como trastorno esquizoafectivo. La mayoría de las personas que reciben tratamiento con clozapina han tenido al menos un ensayo con otro medicamento antipsicótico, y la mayoría cumpliría con los criterios clínicos habituales de esquizofrenia resistente al tratamiento, incluso cuando esto no esté bien especificado en la descripción del estudio. Las dosis de medicación utilizadas son representativas de la práctica clínica habitual.

Medición de la variable directamente relacionada: *Variable*. Los estudios miden los síntomas psicóticos, la respuesta al tratamiento, la interrupción del tratamiento por todas las causas, la hospitalización psiquiátrica, la hospitalización por todas las causas, la depresión y la mortalidad. Algunos de estos resultados están directamente relacionados con las preguntas de revisión y otros están indirectamente relacionados.

Consistencia: *Inconsistente*. Aunque la mayoría de los metaanálisis y estudios observacionales muestran beneficios de la clozapina, no todos los metaanálisis muestran la superioridad de la clozapina sobre otros medicamentos antipsicóticos en personas con esquizofrenia resistente al tratamiento.

Precisión: *Variable*. Algunos intervalos de confianza son estrechos sin superponerse al umbral de beneficios clínicamente significativos, mientras que otros intervalos de confianza son amplios o se superponen.

Relación dosis-respuesta: *Presente*. Los aumentos de dosis y los correspondientes aumentos de los niveles sanguíneos de clozapina parecen estar relacionados con una mayor eficacia clínica en rangos de dosificación no tóxicos.

Factores de confusión: *Presente*. Los factores de confusión pueden aumentar el efecto observado. Un seguimiento adicional y una mayor frecuencia de contactos clínicos con clozapina pueden mejorar los efectos del medicamento en comparación con otros medicamentos antipsicóticos, al menos en estudios observacionales.

Sesgo de publicación: *poco claro*. Aunque no se probó el sesgo de publicación para estudios específicos de clozapina, el sesgo de publicación es relativamente común en estudios de psicofarmacología debido a la no publicación de estudios negativos.

Fortaleza general de la evidencia de la investigación: *Moderada*. Los estudios disponibles incluyen ECA de calidad moderada y buenos tamaños de muestra. Los tamaños del efecto de la clozapina varían entre los metaanálisis y los resultados. Sin embargo, la mayoría de los estudios, incluidos los ECA y los estudios observacionales prospectivos, muestran beneficios de la clozapina en comparación con otros medicamentos antipsicóticos.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Clasificación del conjunto general de evidencia de investigación sobre los daños de la clozapina

Magnitud del efecto: *Moderado.* La magnitud del efecto es moderada en general, pero varía según el efecto secundario específico. En comparación con otros medicamentos antipsicóticos, la clozapina se asocia con un mayor riesgo de aumento de peso, sialorrea, sedación, efectos metabólicos, convulsiones, estreñimiento, efectos secundarios anticolinérgicos, taquicardia y mareos, pero un menor riesgo de interrupción del tratamiento por todas las causas, efectos secundarios extrapiramidales. efectos o necesidad de medicación anticolinérgica.

Riesgo de sesgo: *Medio.* Los estudios incluyen ECA y un gran estudio observacional de los efectos secundarios informados por los pacientes. Los ECA tienen un riesgo de sesgo bajo a medio según sus descripciones de aleatorización, procedimientos de cegamiento y abandonos del estudio, mientras que el estudio observacional tiene un alto riesgo de sesgo.

Aplicabilidad: Todos los ensayos incluidos involucran a personas con esquizofrenia. Algunos estudios también incluyen personas con otros diagnósticos, como trastorno esquizoafectivo. Las dosis de medicación utilizadas son representativas de la práctica clínica habitual.

Medición de la variable directamente relacionada: *Variable.* Los estudios miden los efectos secundarios observados y reportados de la clozapina, así como la interrupción del tratamiento (por todas las causas y por efectos adversos).

Consistencia: *Consistente.* Los hallazgos del estudio son consistentes en la magnitud relativa y la dirección de los efectos secundarios específicos y en la interrupción del tratamiento.

Precisión: *Preciso.* Los intervalos de confianza son estrechos y no cruzan el umbral de un beneficio clínicamente significativo de la intervención.

Relación dosis-respuesta: *No evaluado.* Sin embargo, las observaciones clínicas sugieren que muchos efectos secundarios aumentan en aparición o gravedad con la dosis de clozapina.

Factores de confusión: *poco claro.* No todos los estudios evalúan los efectos secundarios de manera sistemática, y es menos probable que los pacientes informen algunos efectos secundarios si no se evalúan directamente.

Sesgo de publicación: *No evaluado.* Sin embargo, el sesgo de publicación es relativamente común en los estudios de psicofarmacología debido a la no publicación de estudios negativos.

Fortaleza general de la evidencia de la investigación: *baja a moderada.* Los estudios disponibles incluyen ECA y un estudio observacional. Los datos de varios metaanálisis sugieren una solidez moderada de la evidencia de investigación para los resultados relacionados con los daños de la clozapina, pero la revisión de la AHRQ encontró una solidez baja de la evidencia de investigación en un metaanálisis en red, y el estudio observacional también tiene un alto riesgo de sesgo" (16).

Otras intervenciones para la esquizofrenia resistente al tratamiento

Uso de medicamentos antipsicóticos distintos de la clozapina

En el análisis en red realizado como parte de la revisión de la AHRQ, Mc Donagh en el 2017 reveló que los pacientes con resistencia al tratamiento experimentaron un ligero beneficio con la olanzapina en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación más antiguos en la mejora de los síntomas centrales de la enfermedad y los síntomas negativos. Sin embargo, no hubo diferencias en las tasas de respuesta, la interrupción del tratamiento por todas las causas y las discontinuaciones. Los síntomas negativos también se redujeron significativamente con la olanzapina en comparación con el haloperidol, y los pacientes tratados con ziprasidona mostraron una respuesta superior en comparación con los tratados con haloperidol.

Terapia Electroconvulsiva (TEC)

Algunas investigaciones han evidenciado los beneficios de la TEC en combinación con medicamentos antipsicóticos. Pompili en el 2013 ha sugerido que la TEC junto con antipsicóticos puede ser útil en casos de resistencia al tratamiento, catatonia, agresión o comportamiento suicida, especialmente cuando se requiere una mejoría rápida. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios realizado por Zheng en el 2016 señaló que la adición de TEC a antipsicóticos diferentes a la clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento condujo a mejoras significativas en los síntomas, tasas de respuesta y remisión, pero también se asoció con mayores tasas de efectos secundarios como dolor de cabeza y deterioro de la memoria.

En el contexto de la estrategia de aumentación de la clozapina con TEC para la esquizofrenia resistente a la clozapina, varios estudios respaldan esta combinación. Petrides en el 2015 encontraron que la TEC adicionado a la clozapina resultó en una reducción significativa de los síntomas psicóticos y tasas de respuesta del 50%, en comparación con ningún respondedor en el grupo que solo recibió clozapina. Melzer-Ribeiro en el 2017, en otro ensayo aleatorio también se respaldó la eficacia de la TEC complementaria a la clozapina, aunque no se observaron diferencias en las puntuaciones PANSS.

Una revisión sistemática y metaanálisis de ECA, incluyendo estudios chinos y no chinos, liderada por Wang en 2018, respaldó el uso de la TEC adicional a la clozapina para la esquizofrenia resistente a la clozapina, demostrando mejoras sintomáticas significativas, tasas de respuesta y remisión. Sin embargo, se observaron efectos secundarios como problemas de memoria y dolor de cabeza con mayor frecuencia en el grupo que recibió TEC complementaria.

Estos estudios y análisis indican un efecto beneficioso de la TEC en combinación con medicación antipsicótica en personas con esquizofrenia resistente al tratamiento y resistencia a la clozapina, aunque se destaca la importancia de evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios, considerando los posibles efectos secundarios de la TEC.

Estimulación magnética transcraneal (EMT) en la esquizofrenia resistente al tratamiento

Se han realizado estudios sobre la estimulación magnética transcraneal (EMT) para abordar alucinaciones y síntomas negativos en individuos con esquizofrenia. Un metaanálisis de 13 estudios en inglés o chino que exploraron EMT de frecuencia baja (1 Hz) o alta (10 Hz) reveló que la EMT activa a 1 Hz demostró una mejora significativa en alucinaciones auditivas en comparación con el tratamiento simulado. Sin embargo, se identificaron sesgos de publicación y la estabilidad del hallazgo metaanalítico se consideró inestable, posiblemente sujeto a cambios con investigaciones adicionales. Por otro lado, en 7 estudios de EMT a 10 Hz, no se observó un efecto del tratamiento activo sobre los síntomas negativos en comparación con la EMT simulada.

Un metaanálisis centrado en la aplicación de EMT en la corteza prefrontal dorsolateral para tratar síntomas negativos mostró un tamaño medio ponderado del efecto de 0.64, pero la EMT simulada también evidenció una mejora significativa de los síntomas negativos. La interpretación se complicó debido a la variabilidad en la ubicación de las bobinas y otros parámetros de estimulación. Otro metaanálisis de 13 ensayos paralelos de EMT para alucinaciones auditivas en esquizofrenia indicó un efecto placebo significativo, con sesgos sustanciales asociados con la posición de la bobina de 45°.

En relación con la adición de EMT a clozapina, un estudio examinó un subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento con clozapina y EMT activa o simulada aplicada a la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. No se observó un efecto de la EMT activa en los síntomas negativos, aunque se encontró un beneficio significativo en los resultados secundarios, como los síntomas positivos de la PANSS y las subescalas generales. Actualmente, existe evidencia limitada sobre los beneficios de la EMT para reducir alucinaciones o síntomas negativos, y se destaca la influencia significativa del placebo y los sesgos de publicación en estos hallazgos.

Por consiguiente el GEG de práctica clínica de Hospital Hermilio Valdizán, toma como suyo esta recomendación por tener un alto número de usuarios que presenta cuadros de resistencia al tratamiento ya que somos un Hospital de Referencia Nacional, y además cuenta con los medicamentos que pueden usarse para potenciar los efectos de la Clozapina en caso se llegue a situaciones extremas de Resistencia a la Clozapina, pacientes que atendemos con relativa frecuencia en nuestras unidades de hospitalización. Tenemos también una buena unidad de Terapia Electroconvulsiva que cuenta con una máquina actualizada y con mantenimiento adecuado, así como un equipo de profesionales (Psiquiatras, anestesiólogo, enfermeras y personal técnico de enfermería) con una amplia experiencia en la administración de dicho procedimiento.

6. ¿Es Clozapina el tratamiento más adecuado para tratar usuarios adultos con diagnóstico de esquizofrenia con riesgo suicida frente a otros antipsicóticos de 2da generación para disminuir dicho riesgo?

Recomendación: Según la guía de la APA (16), se recomienda, que los pacientes diagnosticados con esquizofrenia sean tratados con Clozapina, si el riesgo de intentos de suicidio o suicidio sigue siendo sustancial a pesar de otros tratamientos. Esta es una recomendación fuerte basada en evidencia de alta calidad.

En la guía de la APA, que es la fuente base para esta pregunta, actualizaron la información de la AHRQ y guía NICE, con lo siguientes hallazgos a considerar: En el caso de individuos con esquizofrenia y un riesgo significativo de suicidio, la evidencia sobre el uso de clozapina proviene de estudios de cohortes retrospectivos y un extenso ensayo clínico aleatorizado pragmático de 980 pacientes, lo que otorga una calificación de moderada solidez a la investigación. Basándose en los resultados del estudio InterSePT de Meltzer del 2003, el informe de la AHRQ de Mc Donagh del 2017, se concluyó que clozapina supera a la olanzapina en la prevención de intentos de suicidio significativos u hospitalizaciones para prevenir el suicidio en pacientes de alto riesgo (HR 0,76; IC del 95%: 0,58–0,97; Evidencia Moderada).Que menos pacientes tratados con clozapina en el estudio InterSePT intentaron suicidarse, requirieron hospitalizaciones, intervenciones de rescate, o tratamiento concomitante con antidepresivos o ansiolíticos en comparación con olanzapina. Aunque no hubo una diferencia significativa en las muertes por suicidio, las estimaciones de Kaplan-Meier indicaron una reducción significativa en la tasa de eventos a 2 años en el grupo de clozapina, con un NNT de 12. En otros ensayos clínicos aleatorizados, los eventos relacionados con el suicidio fueron escasos y no hubo diferencias significativas entre los antipsicóticos.

Kiviniemi en el año 2013 publicó un extenso estudio retrospectivo basado en un registro nacional de Finlandia, donde siguió a pacientes con un primer episodio de esquizofrenia (N = 6987). A los 5 años, el riesgo de suicidio en pacientes tratados con clozapina se redujo significativamente, mientras que el riesgo con risperidona, olanzapina o quetiapina fue comparable al riesgo sin tratamiento antipsicótico. En otro estudio de Bitter en el 2013 nivel nacional (N = 9567) en pacientes recién tratados con antipsicóticos de segunda generación encontró tasas más bajas de intentos de suicidio en aquellos que iniciaron con clozapina en comparación con otros fármacos estudiados. Las tasas de intento de suicidio fueron significativamente menores con clozapina, incluso en comparación con los 6 meses previos al inicio del tratamiento con este medicamento.

Para una discusión de la evidencia relacionada con los efectos secundarios de la clozapina, consulte la pregunta N°5.

"Clasificación del conjunto general de evidencia de investigación sobre la eficacia de la clozapina en personas con factores de riesgo sustanciales de intentos de suicidio o suicidio

Magnitud del efecto: *Moderado a grande.* En el estudio controlado aleatorio InterSePT, la clozapina tiene efectos moderados en comparación con la olanzapina en la reducción de los intentos de suicidio y las hospitalizaciones para prevenir el suicidio. En comparación con otros medicamentos antipsicóticos, se encuentran efectos mayores de la clozapina sobre los intentos de suicidio y el suicidio en estudios de registro observacionales con períodos de seguimiento más prolongados y tamaños de muestra más grandes.

Riesgo de sesgo: *Medio.* Los estudios incluyen un ECA y estudios observacionales. Existe un riesgo bajo de sesgo en los ECA en la mayoría de los resultados, pero un riesgo de sesgo medio a alto en los estudios observacionales debido a su falta de aleatorización, falta de cegamiento y diseño de estudio retrospectivo.

Aplicabilidad: Todos los ensayos incluidos involucran a personas con esquizofrenia. Algunos estudios también incluyen personas con otros diagnósticos, como trastorno esquizoafectivo. Las dosis de clozapina utilizadas en el ECA son representativas de la práctica clínica habitual. Además, el ECA incluye individuos con un mayor riesgo de suicidio, mientras que los estudios observacionales evaluaron los resultados relacionados con el suicidio sin preseleccionar a los individuos de alto riesgo. Sin embargo, las tasas de suicidio aumentan entre las personas con esquizofrenia, lo que hace que los hallazgos del estudio observacional sean relevantes para la práctica clínica habitual.

Medición de la variable directamente relacionada: *Variable.* En el ECA, los estudios midieron los intentos de suicidio y las muertes por suicidio, pero la mortalidad fue poco frecuente, lo que invalida las comparaciones estadísticas. Para los estudios observacionales también se estudiaron los intentos de suicidio y las muertes por suicidio. Sin embargo, los hallazgos de los estudios observacionales son indirectos debido a la falta de selección de pacientes con alto riesgo de suicidio.

Consistencia: *Consistente.* Las reducciones en los intentos de suicidio son consistentes en los ECA y en los estudios observacionales. La reducción de las muertes por suicidio en muestras más grandes con períodos de seguimiento más largos es consistente con la reducción de los intentos de suicidio.

Precisión: *Preciso.* Los intervalos de confianza son estrechos y no cruzan el umbral de un beneficio clínicamente significativo de la intervención.

Relación dosis-respuesta: *No evaluado.*

Factores de confusión: *Presente.* En el ECA, los efectos sobre las muertes por suicidio pueden reducirse por la necesidad de intervenir con una mayor monitorización, hospitalización o retiro del estudio si el riesgo de suicidio es significativo. Un seguimiento adicional y una mayor frecuencia de contactos clínicos con clozapina pueden mejorar los efectos del medicamento en comparación con otros medicamentos antipsicóticos, al menos en estudios observacionales.

Sesgo de publicación: *no se puede evaluar*. El pequeño número de estudios relevantes hace imposible la evaluación del sesgo de publicación.

Fortaleza general de la evidencia de la investigación: *Moderada*. En cuanto a los efectos de la clozapina sobre las conductas suicidas y el suicidio, los estudios disponibles incluyen un ECA y varios estudios observacionales con muestras grandes y largos períodos de seguimiento. Los intervalos de confianza son relativamente estrechos y los hallazgos son consistentes" (16).

El grupo elaborador de guías de práctica clínica del Hospital Hermilio Valdizán, adopta estas recomendaciones puesto que al contar con una buena casuística de usuarios con diagnóstico de Esquizofrenia y riesgo suicida, y además contar con dicho medicamento, y una amplia experiencia de sus especialistas en el manejo de este psicofármaco y de sus efectos secundarios, que es muy exquisito en cuanto a su administración y monitorización, y de preferencia debe ser iniciado en un entorno hospitalario, con un seguimiento cercano y tener la capacidad de respuesta inmediata ante cualquier eventualidad.

V. Plan para la actualización de la GPC

Debido a que el tiempo que debe transcurrir para poder actualizar una GPC está definido entre 3 a 5 años, el GEG de la presente decidió fijarlo en 3 años. Sin embargo, de existir nueva evidencia que pueda modificar o generar nuevas recomendaciones, deberá realizarse antes la actualización de la presente guía. Los temas no considerados en esta guía podrán ser abordados en la actualización.

VI. Plan para la evaluación y monitoreo de la GPC

Se sugiere que se conforme un equipo de monitoreo de la GPC, queda a consideración de los responsables.

VII. Referencias bibliográficas

1. HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia en tercer nivel de atención. 2012.

2. MINSA. Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica. 2015.

3. HVLH. Guía de Práctica Clínica para el abordaje temprano y manejo de la Esquizofrenia en adultos.

4. World Health Organization, editor. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima revisión. [10a rev.]. Washington, D.C: OPS, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud; 1995. 3 p. (Publicación científica).

5. Clinical Practice Guidelines [Internet]. [cited 2023 Dec 26]. Available from: https://www.psychiatry.org:443/psychiatrists/practice/clinical-practice-guidelines

6. SIGN [Internet]. [cited 2023 Dec 26]. Our guidelines. Available from: https://testing36.scot.nhs.uk

7. Search Product | Effective Health Care (EHC) Program [Internet]. [cited 2023 Dec 26]. Available from: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/search?q=Treatments+for+Schizophrenia+in+Adults%3A+A+Systematic+Review&siteDomain=effectivehealthcare.ahrq.gov

8. DSpace Home. Instituto Nacional de Salud Repositorio Científico [Internet]. [cited 2023 Dec 26]. Available from: https://repositorio.ins.gob.pe/

9. NICE [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 26]. Published guidance, NICE advice and quality standards | Guidance. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/published

10. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia. 2014.

11. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Guía Clínica: Para el tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia. Departamento de Salud Mental; 2017.

12. GuíaSalud [Internet]. [cited 2023 Dec 26]. Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud (SNS) archivo. Available from: https://portal.guiasalud.es/gpc/

13. Salud CN de ET en. gob.mx. [cited 2023 Dec 26]. Dirección de Integración de Guías de Práctica Clínica. Available from:

http://www.gob.mx/salud|cenetec/acciones-y-programas/direccion-de-integracion-de-guias-de-practica-clinica

14. APPRAISAL OF GUIDELINES RESEARCH & EVALUATION. INSTRUMENTO AGREE II. Mayo 2009 [Internet]. Available from: http://www.agreetrust.org

15. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. 2017 Jan;81:101–10.

16. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Third edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2021.

17. Management of schizophrenia: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2013.

18. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. MANUAL GRADE. 2017.

19. Cummings M, Stahl S, editors. Management of Complex Treatment-resistant Psychotic Disorders [Internet]. 1st ed. Cambridge University Press; 2021 [cited 2023 Dec 26]. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781108963923/type/book

VIII. Glosario

Antipsicótico: Se refiere a un grupo de medicamentos que comparten la acción de bloqueo dopaminérgico, generando un efecto en el control de síntomas positivos de la esquizofrenia, como delirios y alucinaciones.

Antipsicótico de acción prolongada o de depósito: medicación antipsicótica diseñada para proporcionar un efecto terapéutico sostenido durante un periodo extendido, permitiendo una administración menos frecuente en comparación con los antipsicóticos convencionales, contribuye a mantener niveles terapéuticos constantes en el organismo, a mejorar la adherencia al tratamiento y reducir el riesgo de recaídas. Los antipsicóticos de acción prolongada se administran por lo general, mediante inyecciones intramusculares.

Antipsicótico de primera generación: Antipsicótico típico, son los primeros medicamentos en encontrarse para el tratamiento de síntomas positivos de la esquizofrenia, con efecto antipsicótico explicado por el bloqueo intenso de Receptores D2 (dopaminérgicos) por lo que causan muchos efectos adversos predominantemente extrapiramidales.

Antipsicótico de segunda generación: Antipsicótico atípico, que, además del bloqueo dopaminérgico, tiene un efecto antagonista en otros receptores, principalmente serotoninérgicos, reduciendo síntomas negativos, y provocando menos efectos extrapiramidales, pero provocando efectos metabólicos.

Arteterapia: enfoque terapéutico que utiliza la expresión artística y creativa como medio para mejorar la salud mental y el bienestar emocional. Los pacientes utilizan diversas formas de arte (pintura, dibujo, escultura o música), como un medio para explorar y comunicar sus pensamientos, emociones y experiencias. Su objetivo es fomentar la autorreflexión, la expresión emocional y la mejora en la salud mental.

Clozapina: es un antipsicótico atípico utilizado en el tratamiento de trastornos psicóticos, especialmente en casos de esquizofrenia resistente al tratamiento. Se caracteriza por su eficacia en pacientes que no responden adecuadamente a otros antipsicóticos. Aunque efectivo, su uso se asocia con monitoreo regular debido a la posibilidad de efectos secundarios graves, como agranulocitosis.

Community Treatment Orders (CTOs): conocidas como "Órdenes de Tratamiento en la Comunidad" son disposiciones legales que permiten a los profesionales de la salud mental proporcionar tratamiento obligatorio a personas con trastornos mentales, incluso cuando no están hospitalizadas. Estas disposiciones buscan asegurar la continuidad del tratamiento y la supervisión de pacientes en su entorno comunitario, con el objetivo de prevenir recaídas y mejorar el bienestar mental de manera más sostenible.

Conducta violenta: Manifestación de agresividad que se expresa de manera física. En enfermos mentales, la violencia no premeditada sigue un pródromo de agitación psicomotora antes de desembocar en violencia física.

Control de la conducta violenta o agitación: Estrategia para abordar y manejar a pacientes violentos, incluyendo la identificación de predictores, contención, modulación, restricción, intervención farmacológica y priorización de la seguridad del equipo tratante.

Efectividad: Grado en que una intervención específica, aplicada en circunstancias habituales, produce el efecto esperado.

Efectos adversos: Experiencias no deseadas asociadas al uso de un medicamento.

Eficacia: Grado en que una intervención produce un efecto beneficioso bajo condiciones ideales, evaluado en sujetos colaboradores.

Entrenamiento en habilidades sociales: enfoque terapéutico, busca mejorar las capacidades de una persona para interactuar y comunicarse efectivamente en situaciones sociales. Se enfoca en desarrollar habilidades como la empatía, la comunicación verbal y no verbal, la resolución de conflictos y asertividad.

Fase aguda: Etapa de la esquizofrenia caracterizada por psicosis intensa y severidad alta de síntomas positivos y negativos.

Fase de mantenimiento (estabilización y estable): Etapa post-aguda con remisión sintomática sostenida, dividida en fase de estabilización y fase estable.

Funcionamiento cognitivo: Procesos mentales que incluyen atención, memoria, lenguaje, razonamiento, planeación y toma de decisiones.

Funcionamiento social: Competencias interpersonales, laborales y comunitarias que determinan el desempeño individual.

GRADE-ADOLOPMENT: metodología que combina las ventajas de la adopción, adaptación y el desarrollo de nuevas recomendaciones en la elaboración de GPC, utilizando los marcos de Calificación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluación (GRADE) y de la evidencia en la toma de decisiones (EtD)

Índice de masa corporal: Medida de relación peso-talla, calculada como peso en kg dividido por estatura en metros al cuadrado.

Intervenciones psicosociales: son enfoques terapéuticos que abordan tanto los aspectos psicológicos como los sociales de la salud mental. Estas incluyen diversas estrategias y técnicas destinadas a mejorar el bienestar emocional y el funcionamiento social del individuo con trastorno mental. Ejemplos de intervenciones psicosociales: Terapia cognitivo-conductual, terapia de apoyo, terapia interpersonal, entrenamiento en habilidades sociales y programas de rehabilitación psicosocial, etc. Buscan no solo aliviar síntomas, sino mejorar la calidad de vida y promover la adaptación efectiva en el entorno social y comunitario.

Medicamento antiparkinsoniano: se usan para contrarrestar los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos. Estos medicamentos, anticolinérgicos, como la benztropina, el trihexifenidilo, o el biperideno, pueden ayudar a mejorar la tolerabilidad del tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia.

Polifarmacia responsable: en psiquiatría es el uso cuidadoso de varios medicamentos para maximizar la eficacia terapéutica y minimizar riesgos. Se basa en una evaluación completa de la necesidad de múltiples medicamentos, considerando la gravedad de síntomas, respuestas anteriores, efectos secundarios y posibles interacciones. Implica una supervisión constante y ajuste de la combinación de medicamentos para encontrar la mezcla más efectiva y segura, evitando la prescripción innecesaria y asegurar que cada medicamento contribuya significativamente al bienestar del paciente, reduciendo efectos adversos y complicaciones.

Preguntas clínicas en el formato PICO: son una herramienta estructurada utilizada en el ámbito de la medicina y la investigación para formular preguntas específicas y responderlas de manera sistemática. El formato PICO se desglosa en cuatro componentes:

P (Paciente/Problema/ Población): Describe las características del paciente o la población en cuestión, incluye factores como edad, género, condición clínica y otros relevantes.

I (Intervención): Se refiere a la intervención o tratamiento que se está considerando para el paciente. Incluye medicamentos, terapias, procedimientos médicos, entre otros.

C (Comparación): Es relevante comparar la intervención de interés con otra opción, como un tratamiento alternativo, placebo o la ausencia de tratamiento.

O (Outcome/Resultado): Especifica los resultados que se pretenden medir o evaluar como consecuencia de la intervención. Incluye mejoras en la salud, la calidad de vida, reducción de síntomas, entre otros.

Psiquiatría individualizada o personalizada: enfoque de tratamiento personalizado y adaptado a las necesidades específicas de cada individuo en el ámbito de la salud mental. Implica la consideración detallada de la historia clínica, las características personales, el contexto social y los síntomas particulares de un paciente. Busca diseñar intervenciones terapéuticas y planes de tratamiento que sean únicos y específicos para cada persona, ya que las experiencias y necesidades en salud mental varían entre individuos.

QALY: es una unidad de medida de las preferencias de los individuos respecto a la calidad de vida que se ha producido mediante una intervención sanitaria, combinada con los años ganados respecto de un determinado estado de salud. QALY se valora como un ingrediente básico en la evaluación económica de intervenciones de salud, para la toma de decisiones.

Rehabilitación cognitiva: enfoque terapéutico que busca restaurar y mejorar las habilidades cognitivas y funcionamiento global de una persona. Usa intervenciones estructuradas y adaptadas a las necesidades individuales para promover la adaptación social, ocupacional y la reintegración en la comunidad. Tiene un alcance más amplio que la remediación cognitiva, buscando la adaptación y el funcionamiento global en la vida diaria.

Recaída: exacerbación de síntomas o recurrencia: Reaparición de síntomas que afectan el funcionamiento del paciente, con criterios como aumento en síntomas psicóticos o conductas autolesivas.

Recuperación: Proceso individual de desarrollo pleno, sentido de pertenencia y contribución positiva a la comunidad, más allá de la remisión sintomática.

Remisión: Desaparición o presencia leve de síntomas por al menos seis meses.

Resistencia: Falta persistente de mejoría clínica a pesar de tratamiento antipsicótico múltiple.

Respuesta al tratamiento: Mejorías observables a corto plazo o ausencia de síntomas significativos.

Seguridad: Probabilidad de efectos adversos de un medicamento, desde molestias leves hasta graves consecuencias para la salud.

Síndrome metabólico: Condición con obesidad central y dos criterios secundarios, como triglicéridos elevados y bajo HDL.

Síndrome neuroléptico maligno: Condición idiosincrática por uso de neurolépticos, con triada clínica de alteraciones motoras, disfunciones autonómicas e hipertermia.

Síntomas extrapiramidales agudos: Alteraciones de movimientos asociadas al bloqueo D2, como distonía aguda, acatisia y parkinsonismo.

Síntomas psicóticos negativos: Síntomas deficitarios como problemas de concentración, aislamiento social y apatía.

Síntomas psicóticos positivos: Síntomas productivos como alucinaciones y delirios.

TCCp (Terapia Cognitivo-Conductual en psicosis): enfoque terapéutico que se centra en cambiar patrones de pensamiento negativos y comportamientos disfuncionales en individuos con trastornos psicóticos, la TCC busca reducir síntomas psicóticos, mejorar la calidad de vida y promover habilidades de afrontamiento efectivas. Incluye estrategias para manejar alucinaciones, delirios y mejorar funcionamiento social y ocupacional del individuo.

Terapia de adherencia: son intervenciones y estrategias diseñadas a mejorar la adherencia del paciente a su tratamiento psiquiátrico. Se centra en garantizar que las personas sigan de manera consistente las indicaciones médicas (tomar los medicamentos según prescrito y participar activamente en otras formas de tratamiento indicados: terapia psicológica o intervenciones psicosociales). Busca abordar barreras que puedan afectar la participación continua del paciente en su tratamiento, mejorando así la eficacia del Tratamiento.

Terapia de remediación cognitiva: enfoque terapéutico diseñado para mejorar y restaurar las funciones cognitivas comprometidas en personas con trastornos mentales. Utiliza ejercicios y técnicas específicas para abordar déficits en áreas como la memoria, la atención y la resolución de problemas. El objetivo es optimizar el rendimiento cognitivo.

IX. Anexos

ANEXO Nº1 Búsqueda en base de datos especificas, Metabuscadores y Repositorios

Búsqueda de GPC

Repositorios	Palabras clave	Publicaciones encontradas	Pre seleccionadas	Título de las GPC
Perú	esquizofrenia	2	1	Hospital Nacional Victor Larco Herrera. Instituto Nacional de Salud. Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Esquizofrenia en pacientes adultos, 2017
American Psychiatric Association	schizofrenia	103	1	American Psychiatric Association, 2020
SIGN	schizofrenia	1	1	SIGN 131- Management of schizophrenia, 2013

Elsevier	schizophrenia in adults	20	1	Psychosis and schizophrenia in adults. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2014
Guías Clínicas AUGE	esquizofrenia	1	1	Guías Clínicas AUGE Tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia. Chile, Junio, 2017
Mexico	esquizofrenia	172	1	Guía basada en la evidencia de la Asociación Psiquiátrica de América Latina y de la Asociación Psiquiátrica Mexicana para el tratamiento del paciente con esquizofrenia (2014)

ANEXO Nº2 Criterios de Preselección de GPC

	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU	Guías Clínicas AUGE Tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia. Chile, Junio, 2017	HVLH-Esquizofrenia 2018	SIGN 2013	Guía basada en la evidencia de la Asociación Psiquiátrica de América Latina y de la Asociación Psiquiátrica Mexicana para el tratamiento del paciente con esquizofrenia (2014)	Psychosis and schizophrenia in adults. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2014
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	SI	SI	SI	NO	NO	SI

¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basados en la evidencia encontrada?	SI	SI	SI	SI	NO	SI
Valorar el año de publicación	2020	2017	2018	2013- (con actualizaciones)	2014	2014
Evaluar similitud con población objetivo	SI	SI (+LATINOAMERICA)	SI (+LATINOAMERICA)	SI	NO	SI
Evaluar coincidencia con el tópico de estudio	SI	SI	SI	SI	NO	SI
Evaluar AGREE	SI	SI	SI	SI	NO	SI

ANEXO Nº3 Consolidado de evaluación de la calidad de las GPC seleccionadas mediante AGREE II

AGREE II	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU	HVLH Esquizofrenia 2018	SIGN 2013
DOMINIO 1: Alcance y Objetivos	75%	94%	89%
Dominio 2. Participación de los implicados	94%	94%	85%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	88%	88%	81%
Dominio 4. Claridad de la presentación	100%	87%	93%
Dominio 5. Aplicabilidad	44%	76%	69%
Dominio 6. Independencia editorial	100%	94%	94%
GLOBAL	83%	89%	85%

ANEXO Nº4 Matriz general de las preguntas y recomendaciones

Preguntas	Guía APA	Guía HVLH	Guía SIGN
1.- ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia el tratamiento farmacológico con antipsicóticos de segunda generación es más efectivo que los de primera generación para remisión de síntomas?	Recomendación: Ninguna	Recomendación: Se recomienda que la elección del antipsicótico de primera o de segunda generación sea en función a características individuales del cuadro clínico de la persona, de las características del antipsicótico y de los efectos adversos relacionados, ya que todos los antipsicóticos tienen en general el mismo potencial de ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia	Recomendación: En los usuarios de servicios con una exacerbación aguda o recurrencia de esquizofrenia, los prescriptores deben considerar amisulprida, olanzapina o risperidona como los medicamentos preferidos, siendo la clorpromazina y otros antipsicóticos de primera generación de baja potencia las alternativas adecuadas. Se debe considerar la respuesta previa a los medicamentos antipsicóticos individuales y los perfiles relativos de efectos adversos.

2.- ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia tiene mejores ventajas el uso de antipsicóticos de acción prolongada frente al tratamiento vía oral para mejorar la calidad de vida?	Recomendación: (28) que los pacientes reciban tratamiento con un medicamento antipsicótico inyectable de acción prolongada si prefieren dicho tratamiento o si tienen antecedentes de cumplimiento deficiente o incierto.*	Recomendación: El panel sugiere que la selección del antipsicótico oral o de depósito se realice en función a la clínica de la persona, a las características del fármaco y a la valoración del psiquiatra o médico tratante. Cuando se inicia el medicamento antipsicótico de depósito: • Tener en cuenta las preferencias y actitudes del usuario del servicio hacia el modo de administración (intramuscular regular inyecciones) y procedimientos organizativos (por ejemplo, visitas domiciliarias y ubicación de las clínicas) • Tener en cuenta los mismos criterios recomendados para el uso de los antipsicóticos en particular en relación con los riesgos y beneficios del régimen farmacológico • Utilizar inicialmente una pequeña dosis de prueba	Recomendación: Ninguna

3.- ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia es el tratamiento mixto el más adecuado frente al tratamiento sólo farmacológico para lograr mejor funcionamiento global?	Recomendación: Ninguna	Recomendación: Se recomienda el uso de terapias mixtas (terapia farmacológica y psicosocial) en los tratamientos de personas con esquizofrenia.	Recomendación: Ninguna

4.- ¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia qué intervenciones psicosociales y psicoterapéuticas son efectivas frente a cuidados convencionales para mejorar su calidad de vida?	Recomendación: -La APA recomienda (1B) que los pacientes con esquizofrenia sean tratados con terapia cognitivo-conductual para la psicosis (TCCp). -La APA recomienda (1B) que los pacientes con esquizofrenia reciban psicoeducación. -La APA recomienda (1B) que los pacientes con esquizofrenia reciban servicios de empleo con apoyo. -La APA recomienda (1B) que los pacientes con esquizofrenia reciban tratamiento comunitario asertivo si tienen antecedentes de mala participación en los servicios, lo que lleva a recaídas frecuentes o trastornos sociales (p. ej., falta de vivienda; dificultades legales, incluido el encarcelamiento). -La APA sugiere (2B) que los pacientes con esquizofrenia que tienen contacto continuo con la familia reciban intervenciones familiares.	Recomendación: Ninguna	Recomendación: Se debe ofrecer una TCC individual a todas las personas diagnosticadas con esquizofrenia cuyos síntomas no han respondido adecuadamente a la medicación antipsicótica y donde se experimentan síntomas persistentes y/o depresión. La TCC se puede iniciar durante la fase inicial, la fase aguda fase o fase de recuperación, incluidos los entornos hospitalarios. Se debe ofrecer una intervención familiar a todas las personas diagnosticadas con esquizofrenia que están en contacto cercano o viven con miembros de la familia y debe considerarse una prioridad cuando hay síntomas persistentes o un alto riesgo de recaída. Diez sesiones durante un período de tres meses deben considerarse la dosis mínima eficaz. La

	-La APA sugiere (2C) que los pacientes con esquizofrenia reciban intervenciones destinadas a desarrollar habilidades de autocuidado y mejorar la recuperación orientada a la persona. -La APA sugiere (2C) que los pacientes con esquizofrenia reciban remediación cognitiva. -La APA sugiere (2C) que los pacientes con esquizofrenia que tienen como objetivo terapéutico mejorar el funcionamiento social reciban entrenamiento en habilidades sociales. -La APA sugiere (2C) que los pacientes con esquizofrenia sean tratados con psicoterapia de apoyo		intervención familiar debe abarcar: -habilidades de comunicación -resolución de problemas -psicoeducación.

5.- ¿en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia resistente a tratamiento es Clozapina la mejor opción farmacológica frente a otros antipsicóticos de 2da generación para mejorar el funcionamiento global del paciente?	-Recomendación: La APA recomienda (1B) que los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento sean tratados con clozapina.	Recomendación: Ninguno	Recomendación: Se debe ofrecer clozapina a los usuarios del servicio que tienen esquizofrenia resistente al tratamiento.
6.- ¿es Clozapina el tratamiento màs adecuado para tratar pacientes adultos con diagnòstico de esquizofrenia con riesgo suicida frente a otros antipsicòticos de 2da generación para disminuir dicho riesgo?	Recomendación: La APA recomienda (1B) que los pacientes con esquizofrenia sean tratados con clozapina si el riesgo de intentos de suicidio o suicidio sigue siendo sustancial a pesar de otros tratamientos.	Recomendación: Ninguna	Recomendación: Ninguna

ANEXO Nº5 Criterios para evaluar la suficiencia y calidad de las búsquedas por cada pregunta.

Pregunta 1

¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia el tratamiento farmacológico con antipsicóticos de segunda generación es más efectivo que los de primera generación para remisión de síntomas?						
Criterios	Cumple el criterio					
	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU		Guia 2 Guia de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos HVLH 2020		Guia 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013].	
	Si	No	Si	No	Si	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X	X		X	
2. Términos de la búsqueda (indexados y/o libres)		X	X		X	
3. Número y bases de datos consultadas		X	EBM Revise - Cochrane OVID MEDLINE		Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library.	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente		X	X		X	
5. Idiomas incluidos en la búsqueda		X	X		X	
Resultado de la evaluación	Inadecuada		Adecuada		ADECUADA	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

• Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores

• Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2

• Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4

• Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Pregunta 2

¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia tiene mejores ventajas el uso de antipsicóticos de acción prolongada frente al tratamiento vía oral para mejor la calidad de vida?

Criterios	Cumple el criterio					
	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU		Guía 2 Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos HVLH 2020		Guía 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013].	
	Si	No	Si	No	Si	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X	X	X			X
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X		X			X
3. Número y bases de datos consultadas	Ovid MEDLINE® (PubMed®), the Cochrane Central		EBM Revise - Cochrane OVID MEDLIN			X

	Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and PsycINFO					
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X		X			X
5. Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés		Inglés, castellano		Inglés,	
Resultado de la evaluación*	Adecuada		Adecuada		Inadecuada	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

• Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores

• Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2

• Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4

• Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Pregunta 3

¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia es el tratamiento mixto el más adecuado frente al tratamiento sólo farmacológico para lograr mejor funcionamiento global?			
Criterios	Cumple el criterio		
	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU	Guía 2 Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos HVLH 2020	Guía 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERALDO VALDIVIA

					publication no. 131). [March 2013].	
	Si	No	Si	No	Si	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X	X			X
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)		X	X			X
3. Número y bases de datos consultadas		x	EBM Revise - Cochrane OVID MEDLINE			X
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente		X	X			x
5. Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés		castellano, inglés		Inglés	
Resultado de la evaluación*	INADECUADA		ADECUADA		INADECUADA	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

• Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores

• Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2

• Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4

• Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores

Pregunta 4

¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia qué intervenciones psicosociales y psicoterapéuticas son efectivas frente a cuidados convencionales para mejorar su calidad de vida?

Criterios	Cumple el criterio					
	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU		Guía 2 Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos HVLH 2020		Guía 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013].	
	Si	No	Si	No	Si	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	x			X	x	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	x			X	x	
3. Número y bases de datos consultadas	Ovid MEDLINE® (PubMed®), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and PsycINFO			X	Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library.	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	x			X	x	
5. Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés		Inglés, castellano	X	Inglés.	

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Resultado de la evaluación*	Adecuada	Inadecuada	Adecuadas
Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes: • Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores • Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2 • Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4 • Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.			

Pregunta 5

¿En pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia resistente a tratamiento es Clozapina la mejor opción farmacológica frente a otros antipsicóticos de 2da generación para mejorar el funcionamiento global del paciente?						
Criterios	Cumple el criterio					
	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU		Guía 2 Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos HVLH 2020		Guía 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013].	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X			x	X	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X			x	X	
3. Número y bases de datos consultadas	Ovid MEDLINE®			x	Medline, Embase,	

	(PubMed®), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and PsycINFO				Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library.	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X			x	X	
5. Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglès			x	Inglès	
Resultado de la evaluación*	Adecuada		Inadecuada		Adecuada	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

• Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores

• Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2

• Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4

• Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Pregunta 6

¿Es Clozapina el tratamiento màs adecuado para tratar pacientes adultos con diagnòstico de esquizofrenia con riesgo suicida frente a otros antipsicòticos de 2da generación para disminuir dicho riesgo?	
Criterios	Cumple el criterio

	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU		Guía 2 Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos HVUH 2020		Guía 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013].	
	Si	No	Si	No	Si	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X			X		X
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X			X		X
3. Número y bases de datos consultadas	Ovid MEDLINE® (PubMed®), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and PsycINFO			X		X
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X			X		X
5. Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés			X		X
Resultado de la evaluación*	Adecuada		INADECUADA		INADECUADA	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

- Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores
- Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2
- Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4
- Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

ANEXO Nº6 Hoja de Evaluación-Aceptabilidad/Aplicabilidad- ADAPTE

Pregunta Clínica 1	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU			Guía 2 Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos HVLH 2020			Guía 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013].		
¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia el tratamiento farmacológico con antipsicóticos de segunda generación es más efectivo que los de primera generación para remisión de síntomas?	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	-			SI			SI		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto				SI			SI		
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible				SI			SI		

La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados				SI			SI		
	Comentarios			Esta guía ha actualizado lo recomendado en la guía NICE y además se encuentra en nuestro mismo ámbito cultural			Comentarios		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	-			SI			SI		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	-			SI			SI		
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	-			SI			SI		
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	-			SI			SI		
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la	-			NO EXISTEN			NO EXISTEN		

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Implementación de la recomendación			
	Comentarios	Esta guía ha actualizado lo recomendado en la guía NICE y además se encuentra en nuestro mismo ámbito cultural POR LO QUE SE DECIDE ADOPTARSE	Comentarios

Pregunta Clínica 2	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU			Guía 2 Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos HVLH 2020			Guía 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. [SIGN publication no. 131]. [March 2013].		
¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia tiene mejores ventajas el uso de antipsicóticos de acción prolongada frente al tratamiento vía oral para mejor la calidad de vida?	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No

En general, la recomendación es aceptable	SI			SI			-		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	SI			SI			-		
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	SI			SI			-		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	NO			SI			-		
	Comentarios			Esta guía se encuentra en nuestro mismo ámbito cultural POR LO QUE SE DECIDE ADOPTARSE			Comentarios		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	SI			SI			-		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	SI			SI			-		

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	SI	SI	-
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	SI	SI	-
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	EXISTEN LIMITACIONES		-
	NO CONTAMOS EN EL PETITORIO NACIONAL CON ANTIPSICOTICOS DE ACCION PROLONGADA DE 2DA GENERACION	Esta guía se encuentra en nuestro mismo ámbito cultural POR LO QUE SE DECIDE ADOPTARSE	Comentarios

Pregunta Clínica 3	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU	Guía 2 Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos HVLH 2020	Guía 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013].

¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia es el tratamiento mixto el más adecuado frente al tratamiento sólo farmacológico para lograr mejor funcionamiento global?	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	-			SI			-		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto				SI					
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible				SI					
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados				SI					
	Comentarios			Comentarios			Comentarios		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	-			SI			-		

La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	-	SI	-
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	-	SI	-
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	-	SI	-
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	-	NO	-
	Comentarios	Comentarios	Comentarios

Pregunta Clínica 4	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU	Guía 2 Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos /IVLH 2020	Guía 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. [SIGN publication no. 131]. [March 2013].

¿En usuarios adultos con diagnóstico de Esquizofrenia qué intervenciones psicosociales y psicoterapéuticas son efectivas frente a cuidados convencionales para mejorar su calidad de vida?	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	SI			-			SI		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	SI			-			SI		
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	SI			-			SI		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	SI			-			SI		
	Comentarios			Comentarios			Comentarios		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No

En general, la recomendación es aplicable	SI	-	SI
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	SI	-	SI
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	SI	-	SI
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	SI	-	SI
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	NO EXISTEN	-	NO EXISTEN
	Comentarios	Comentarios	Se ADOPTA la recomendación ya que tiene buen nivel de evidencia y cuenta con intervenciones que nuestro hospital también ofrece

Pregunta Clínica 5	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU			Guía 2 Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos HVLH 2020			Guía 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013].		
¿En usuarios adultos con diagnóstico de esquizofrenia resistente a tratamiento es Clozapina la mejor opción farmacológica frente a otros antipsicóticos de 2da generación para mejorar el funcionamiento global del paciente?	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	SI			-			SI		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	SI			-			SI		
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	SI			-			SI		

La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	SI			-			SI		
	Comentarios			Comentarios			Comentarios		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	SI			-			SI		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	SI			-			SI		
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	SI			-			SI		
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	SI			-			SI		
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	NO EXISTEN			-			NO EXISTEN		
	SE DECIDE ADOPTAR LA RECOMENDACIÓN DE ESTA GUIA			Comentarios			Comentarios		

	POR SER LA MÁS ACTUALIZADA Y TENER MAYOR NIVEL DE EVIDENCIA		

Pregunta Clínica 6	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2021. EEUU			Guía 2 Guía de Práctica Clínica para el Abordaje temprano y Manejo de la Esquizofrenia en adultos HVLH 2020			Guía 3 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013].		
¿Es Clozapina el tratamiento más adecuado para tratar pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia con riesgo suicida frente a otros antipsicóticos de 2da generación para disminuir dicho riesgo?	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	SI			-			-		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	SI			-			-		

EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	SI			-			-		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados									
	Comentarios			Comentarios			Comentarios		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	SI			-			-		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	SI			-			-		
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	SI			-			-		
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	SI			-			-		
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la	NO EXISTEN			-			-		

Implementación de la recomendación			
	SE DECIDE ADOPTAR LA RECOMENDACIÓN DE ESTA GUIA POR SER LA MÁS ACTUALIZADA Y TENER MAYOR NIVEL DE EVIDENCIA	Comentarios	Comentarios

ANEXO N°7 Actualizacion de Estrategias de Búsqueda y Flujograma de artículos por cada pregunta PICO

PREGUNTA 1

FUENTES DE BUSQUEDA

EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2023>

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <November 2023>

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to December 13, 2023>

EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <1st Quarter 2016>

EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers <November 2023>

EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>

EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2016>

EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <1st Quarter 2016>

Embase <1974 to 2023 December 18>

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 18, 2023>

PERIODO DE BUSQUEDA HASTA 18/12/23

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

1 "first-episode psychosis".mp. [mp=ti, ab, tx, kw, ct, ot, fx, sh, hw, tn, dm, mf, dv, kf, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx] 13242

2 "first episode psychosis".mp. [mp=ti, ab, tx, kw, ct, ot, fx, sh, hw, tn, dm, mf, dv, kf, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx] 13242

3 "first psychotic episode".mp. [mp=ti, ab, tx, kw, ct, ot, fx, sh, hw, tn, dm, mf, dv, kf, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx] 1821

4 "early psychosis".mp. [mp=ti, ab, tx, kw, ct, ot, fx, sh, hw, tn, dm, mf, dv, kf, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx] 5389

5 "onset psychosis".mp. [mp=ti, ab, tx, kw, ct, ot, fx, sh, hw, tn, dm, mf, dv, kf, dq, bt, nm, ox, px, rx, ui, sy, ux, mx] 2311

6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 19678

7 remove duplicates from 3 1228

8 remove duplicates from 4 3480

9 remove duplicates from 5 1489

10 1 or 2 or 7 or 8 or 9 17465

11 10 and 2018:2023.(sa_year). 7990

12 11 and "Systematic Review".sa_pubt. 103

13 11 and "Randomized Controlled Trial".sa_pubt. 110

14 11 and "Clinical Trial".sa_pubt. 24

15 12 or 13 or 14 236

16 15 and "Humans".sa_suba. 225

17 remove duplicates from 16 225

PREGUNTAS 2 Y 3

FUENTES DE BUSQUEDA

EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2023>

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <November 2023>

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to December 13, 2023>

EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <1st Quarter 2016>

EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers <November 2023>

EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>

EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2016>

EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <1st Quarter 2016>

Embase <1974 to 2023 December 18>

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 18, 2023>

PERIODO DE BUSQUEDA HASTA 18/12/23

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

1 ..nlpx "query=explode schizophrenia ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 83403

2 ..nlpx "query=psychosis or psychotic ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 4182

3 1 or 2 87019

4 exp psychosis/ 391951

5 ..nlpx "query=4 use psyh ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 341716

6 ((chronic$ or persistent or serious$ or sever$) adj2 mental$ adj2 (ill$ or disorder$)).ti,ab,hw,id. or (delusional disorder$ or hebephreni$ or oligophreni$ or psychoses or psychosis or psychotic$ or schizo$).ti,ab,id. 544743

7 (delusional disorder$ or hebephreni$ or oligophreni$ or psychoses or psychosis or psychotic$ or schizo$).ti,ab,id. 517232

8 6 or 7 544743

9 ..nlpx "query=paranoid disorders/ or exp psychotic disorders/ or exp schizophrenia ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 4585

10 ..nlpx "query= "schizophrenia and disorders with psychotic features" ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 4318

11 9 or 10 8257

12 3 or 11 or 5 431759

13 8 and 12 91222

14 ..nlpx "query=risperidone or quetiapine or olanzapine or aripiprazole ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 4066

15 ..nlpx "query=atypical antipsychotics or atypical antipsychotic ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 4486

16 ..nlpx "query=second generation antipsychotics ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 4778

17 ..nlpx "query=second generation antipsychotic ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 5577

18 14 or 15 or 16 or 17 13259

19 ..nlpx "query=Trifluoperazine or haloperidol or chlorpromazine ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 5374

20 ..nlpx "query=typical antipsychotics or typical antipsychotic ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySea

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

rchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 6257

21 ..nlpx "query=first generation antipsychotics or first generation antipsychotic ","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySea rchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 6000

22 19 or 20 or 21 15901

23 18 and 22 5549

24 13 and 23 1429

25 remove duplicates from 24 1357

26 25 and 2018:2023.(sa_year). 184

27 26 and "Humans".sa_suba. 28

28 27 and "Meta-Analysis".sa_pubt. 1

29 27 and "Randomized Controlled Trial".sa_pubt. 0

30 27 and "Clinical Trial".sa_pubt. 0

31 27 and "Review".sa_pubt. 1

32 28 and 29 and 30 and 31 0

33 28 or 29 or 30 or 31 1

34 33 and "Adult".sa_suba.0

PREGUNTA 4 BASADO EN GUIA SIGN CAP 6 (BASADO EN GUÍA NICE)

FUENTES DE BUSQUEDA

Embase <1974 to 2023 December 21>

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 21, 2023>

PERIODO DE BUSQUEDA HASTA 21/12/23

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

1 exp "paranoid psychosis"/ or exp "schizophrenia"/ or "schizophrenia and disorders with psychotic features"/ 404191

2 ("paranoia (psychosis)" or paranoid disorders or psychotic disorders or psychosis).sh,id. 165768

3 (schizo$ or hebephreni$ or oligophreni$ or psychotic$ or psychosis or psychoses).mp. 626400

4 exp movement disorders/ or exp motor dysfunction/ 1097315

5 exp dyskinesia/ or exp dyskinesias/ or (akathisia, drug-induced or akathisia or dyskinesia, drug-induced).sh,id. 141483

6 neuroleptic malignant syndrome.sh,id. 7498

7 (tardiv$ and dyskine$).mp. 15394

8 (akathisi$ or acathisi$).mp. 11940

9 (neuroleptic$ and ((malignant and syndrome) or (movement and disorder))).mp. 11306

10 (parkinsoni$ or neuroleptic induc$).mp. not (parkinson$ and disease).ti. 71390

11 ((chronic$ or sever$) and mental$ and (ill$ or disorder$)).mp. 280827

12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 1975587

FUENTES DE BUSQUEDA

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <November 2023>

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to December 20, 2023>

PERIODO DE BUSQUEDA HASTA 20/12/23

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

1 Schizophrenia.sh. 9840

2 Paranoid Disorders.sh. 115

3 Psychotic Disorders.sh. 3548

4 (Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features).sh. 0

5 (schizo* or hebephreni* or oligophreni* or psychotic* or psychosis or psychoses).ti. or (schizo* or hebephreni* or oligophreni* or psychotic* or psychosis or psychoses).ab. 24868

6 Movement Disorders.sh. 511

7 Dyskinesias.af. 5167

8 Neuroleptic Malignant Syndrome.sh. 7

9 ((tardiv* and dyskine*) or (akathisi* or acathisi*) or (neuroleptic* and ((malignant and syndrome) or (movement and disorder))) or (parkinsoni* or neuroleptic induc*)).mp. or ((chronic* or sever*) and mental* and (ill* or disorder*)).ti. or (tardiv* and dyskine*).mp. or (akathisi* or acathisi*).mp. or (neuroleptic* and ((malignant and syndrome) or (movement and disorder))).mp. or (parkinsoni* or neuroleptic induc*).mp. or ((chronic* or sever*) and mental* and (ill* or disorder*)).ab. [mp=ti, ot, ab, fx, sh, hw, kw, tx, ct] 15094

10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 41862

FUENTES DE BUSQUEDA

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <November 2023>

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to December 20, 2023>

PERIODO DE BUSQUEDA HASTA 20/12/23

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

1 cochrane library/ or exp literature searching/ or exp literature review/ or exp review literature/ or systematic review/ or meta analysis/ or meta-nalysis as topic/ 2166

2 ((systematic or quantitative or methodologic$) adj5 (overview$ or review$)).mp. 19335

3 (metaanaly$ or meta analy$ or metasynthesis or meta synethesis).mp. 27492

4 (research adj (review$ or integration)).mp. 183

5 reference list$.ab. 3879

6 bibliograph$.ab. 1015

7 published studies.ab. 1799

8 relevant journals.ab. 194

9 selection criteria.ab. 10902

10 (data adj (extraction or synthesis)).ab. 1983

11 (handsearch$ or ((hand or manual) adj search$)).tw. 5931

12 (mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian).tw. 4277

13 (fixed effect$ or random effect$).tw. 13772

14 ((bids or cochrane or index medicus or isi citation or psyclit or psychlit or scisearch or science citation or (web adj2 science)) and review$).mp. 15334

15 (systematic$ or meta$).pt. or (literature review or meta analysis or systematic review).mp. [mp=ti, ot, ab, fx, sh, hw, kw, tx, ct] 32469

16 (pooled or pooling).tw. 25561

17 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 60099

FUENTES DE BUSQUEDA

Embase <1974 to 2023 December 21>

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 21, 2023>

PERIODO DE BUSQUEDA HASTA 21/12/23

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMIDIO VALDIZAN

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

1 exp clinical trials/ or exp clinical trial/ or exp controlled clinical trials/ 3279502

2 exp crossover procedure/ or exp cross over studies/ or exp crossover design/ 132330

3 exp double blind procedure/ or exp double blind method/ or exp double blind studies/ or exp single blind procedure/ or exp single blind method/ or exp single blind studies/ 473941

4 exp random allocation/ or exp randomization/ or exp random assignment/ or exp random sample/ or exp random sampling/ 221886

5 exp randomized controlled trials/ or exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ 1833504

6 (clinical adj2 trial$).tw. 1229572

7 (crossover or cross over).tw. 226592

8 (((single$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) adj5 (blind$ or mask$ or dummy)) or (singleblind$ or doubleblind$ or trebleblind$)).tw. 499331

9 (placebo$ or random$).mp. 4303331

10 (clinical trial$ or random$).pt. or treatment outcome$/ 2919126

11 animals/ not (animals/ and human$.mp.) 5832136

12 (animal/ or animals/) not ((animal/ and human/) or (animals/ and humans/)) 6352340

13 (animal not (animal and human)).mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, bt, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, ux, mx] 5654322

14 (or/1-10) not (or/11-13) 7305823

PREGUNTAS 5 Y 6 BASADO EN (APA STATEMENTS 7 – 8)

BASADO EN AHRQ Treatments for Schizophrenia in Adults KEY Q 1

FGA Versus SGA

FUENTES DE BUSQUEDA

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 19, 2023>

PERIODO DE BUSQUEDA HASTA 19/12/23

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

1 exp Schizophrenia/dt [Drug Therapy] 31023

2 (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone).mp. [mp=title, book title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms, population supplementary concept word, anatomy supplementary concept word] 37439

3 (Fluphenazine or Haloperidol or Perphenazine).mp. [mp=title, book title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms, population supplementary concept word, anatomy supplementary concept word] 27453

4 1 and 2 and 3 1646

5 limit 4 to english language 1528

6 limit 5 to (meta analysis or systematic reviews) 124

7 limit 5 to randomized controlled trial 373

8 limit 5 to controlled clinical trial 46

9 6 or 7 or 8 541

10 (201* not 2010*).ed,dp. 10029992

11 9 and 10 120

FUENTES DE BUSQUEDA

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to December 13, 2023>

PERIODO DE BUSQUEDA HASTA 13/12/23

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

1 schizophren*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] 607

2 (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] 331

3 (Fluphenazine or Haloperidol or Perphenazine).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text] 264

4 1 and 2 and 3 165

5 limit 4 to yr="2017 -Current" 32

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <November 2023>

1 schizophren*.mp. [mp=title, original title, abstract, floating sub-heading word, mesh headings, heading words, keyword] 19816

2 (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone).mp. [mp=title, original title, abstract, floating sub-heading word, mesh headings, heading words, keyword] 10952

3 (Fluphenazine or Haloperidol or Perphenazine).mp. [mp=title, original title, abstract, floating sub-heading word, mesh headings, heading words, keyword] 4013

4 1 and 2 and 3 1145

5 limit 4 to yr="2017 -Current" 82

LIMITACION: NO SE PUDO REALIZAR BUSQUEDA EN Database: PsycINFO

SGA Versus SGA

FUENTES DE BUSQUEDA

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 20, 2023>

PERIODO DE BUSQUEDA HASTA 20/12/23

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

1 exp Schizophrenia/dt [Drug Therapy] 31018

2 ((compar* or contrast* or evaluat* or analy* or measur* or quanti* or judg*) adj7 (((second or 2nd) adj2 generation) or atypical*) adj3 (antipsychotic* or anti-psychotic*)).mp. 1658

3 ..nlpx "query=(Aripiprazole and (Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"17

4 ..nlpx "query=(Asenapine and (Aripiprazole or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVoca

bularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluy endo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"17

5 (Brexpiprazole and (Aripiprazole or Asenapine or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. 199

6 ..nlpx "query=(Cariprazine and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluy endo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"17

7 ..nlpx "query=(Clozapine and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluy endo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"17

8 ..nlpx "query=(Iloperidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluy endo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"17

9 ..nlpx "query=(Lurasidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluy endo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"17

10 ..nlpx "query=(Olanzapine and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluy endo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"17

11 ..nlpx "query=(Paliperidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"17

12 ..nlpx "query=(Quetiapine and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"17

13 ..nlpx "query=(Risperidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"17

14 ..nlpx "query=(Ziprasidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"8

15 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 1851

16 1 and 15 700

17 limit 16 to english language 667

18 limit 17 to systematic reviews 83

19 limit 17 to randomized controlled trial 88

20 limit 17 to controlled clinical trial 9

21 18 or 19 or 20 179

22 [2020* or 2021* or 2022* or 2023*].ed,dp. 6743080

23 21 and 22 21

FUENTES DE BUSQUEDA

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to December 20, 2023>

PERIODO DE BUSQUEDA HASTA 20/12/23

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

1 ..nlpx "query=Schizophren*.mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 0

2 ((compar* or contrast* or evaluat* or analy* or measur* or quanti* or judg*) adj7 (((second or 2nd) adj2 generation) or atypical*) adj3 (antipsychotic* or anti-psychotic*)).mp. 115

3 ..nlpx "query=(Aripiprazole and (Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 13

4 ..nlpx "query=(Asenapine and (Aripiprazole or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 13

5 (Brexpiprazole and (Aripiprazole or Asenapine or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. 10

6 ..nlpx "query=(Cariprazine and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 13

7 ..nlpx "query=(Clozapine and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 13

8 ..nlpx "query=(Iloperidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption

text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 13

9 ..nlpx "query=(Lurasidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 13

10 ..nlpx "query=(Olanzapine and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 13

11 ..nlpx "query=(Paliperidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 13

12 ..nlpx "query=(Quetiapine and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 13

13 ..nlpx "query=(Risperidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Ziprasidone)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 13

14 ..nlpx "query=(Ziprasidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone)).mp. [mp=title, abstract, full text, keywords, caption text]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incluyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 10

15 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 121

16 1 and 15 0

17 ..nlpx "query=17 limit 16 to english language [Limit not valid; records were retained]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVoca

bularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=LimitLength","comment=Incl uyendo términos limitados relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 37

18 (2020* or 2021* or 2022* or 2023*).up. 7560

19 17 and 18 35

FUENTES DE BUSQUEDA

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <November 2023>

PERIODO DE BUSQUEDA HASTA 20/12/23

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

1 ..nlpx "query=Schizophren*.mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVoca bularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluy endo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"205

2 ((compar* or contrast* or evaluat* or analy* or measur* or quanti* or judg*) adj7 (([second or 2nd) adj2 generation) or atypical*) adj3 (antipsychotic* or anti-psychotic*)).mp. 380

3 ..nlpx "query=(Aripiprazole and (Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVoca bularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluy endo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"51

4 ..nlpx "query=(Asenapine and (Aripiprazole or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVoca bularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluy endo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"51

5 (Brexpiprazole and (Aripiprazole or Asenapine or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. 32

6 ..nlpx "query=(Cariprazine and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVoca bularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluy endo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"51

7 ..nlpx "query=(Clozapine and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words,
keyword]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"51

8 ..nlpx "query=(Iloperidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words,
keyword]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"51

9 ..nlpx "query=(Lurasidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words,
keyword","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 51

10 ..nlpx "query=(Iloperidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words,
keyword]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"51

11 ..nlpx "query=(Paliperidone and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Quetiapine or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words,
keyword]","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2"51

12 ..nlpx "query=(Quetiapine and (Aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Risperidone or Ziprasidone)).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words,

Ministerio de salud

Hospital Hermilio Valdizán

Líder en Psiquiatría y Salud Mental

GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MANEJO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA EN ENTORNO ESPECIALIZADO

- Versión Corta -

2023

Grupo elaborador de la Guía:

Manuel Martín Catacora Villasante*,**

Galo Nikolai Martínez Zavaleta*

Luis Miguel Peralta Carmelino*

Julio Gabriel Pomareda Llanos*

*Médico Psiquiatra del Hospital Hermilio Valdizán y Miembro del Comité de Elaboración, Revisión y Actualización de Guías Clínicas del Hospital Hermilio Valdizán (RD N ° 192-DG/HHV-2023)

** Metodólogo

No existen conflictos de intereses en los autores.

Guía de práctica clínica de manejo del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)

Índice 3

I. Finalidad 4
II. Objetivos 4
III. Ámbito de aplicación 4
IV. Proceso o procedimiento para estandarizar 4
IV.1. Nombre y código 4
V. Consideraciones generales 5
V.1. Definición 5
V.2. Etiología 5
V.3. Fisiopatología 5
V.4. Aspectos epidemiológicos 8
V.5. Factores de riesgo asociados 9
V.5.1. Factores genéticos 9
V.5.2. Factores personales y de estilos de vida 9
V.5.3. Factores ambientales 10
VI. Consideraciones específicas 11
VI.1. Cuadro clínico 11
VI.2. Diagnóstico 11
VI.2.1. Criterios diagnósticos 11
VI.2.2. Diagnóstico diferencial 14
VI.3. Exámenes auxiliares 15
VI.4. Tratamiento 16
VI.4.1. Tratamiento farmacológico 16
VI.4.1.1. Consideraciones generales en la prescripción de antidepresivos
VI.4.1.2. Consideraciones generales en la prescripción de otros fármacos
VI.4.1.3. TAG resistente al tratamiento
VI.4.2. Tratamiento no farmacológico 22
VI.4.3. Indicaciones de hospitalización 23
VI.5. Criterios de referencia y contrarreferencia 23
VI.6. Flujograma 24
VII. Anexos 25
VIII. Referencias Bibliográficas 28

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Guía de práctica clínica de manejo del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)

I. Finalidad

Aportar un documento técnico que brinde el conocimiento necesario y la evidencia actualizada disponible para guiar las decisiones clínicas de los psiquiatras. De manera que se estandarice la atención del Trastorno de Ansiedad Generalizado (TAG) en adultos que se atienden por la Consulta Externa del Hospital Hermilio Valdizán (HHV).

II. Objetivos

Elevar la calidad médica asistencial que se brinda para el TAG en beneficio de las personas que se atienden en la Consulta Externa del HHV mediante la homogenización de criterios de atención del TAG por parte de los psiquiatras que atienden en la Consulta Externa del HHV: afinando la precisión diagnóstica y la recolección de datos para investigación clínica y unificando el manejo psicofarmacológico en base a la mejor evidencia y grado de recomendación.

Cumplir con los objetivos funcionales y estratégicos del HHV siguiendo las pautas del MINSA.

III. Ámbito de aplicación

La presente es de aplicación en el área de Consulta Externa del HHV, y puede ser usado por los establecimientos de salud que cuenten con Nivel III o III-E.

IV. Proceso o procedimiento para estandarizar

4.1 Nombre y código

Trastorno de ansiedad generalizada (código F41.1 según la CIE-10 de la OMS).

V. Consideraciones generales

5.1 Definición

Si bien la ansiedad es normal y tiene una función adaptativa, pues aparece ante situaciones nuevas o amenazantes, ésta se torna patológica cuando genera disfunción en la vida de la persona, ya sea por la frecuencia o la intensidad. La ansiedad patológica viene a presentarse como una respuesta desproporcionada ante la intensidad del estímulo, puede perdurar en el tiempo e interfiere con las actividades normales de la persona, cuando esto cumple ciertas características se califica como un trastorno de ansiedad.

Dentro del grupo de trastornos de ansiedad se encuentra el Trastorno de Ansiedad Generalizado (TAG). Éste se caracteriza por un estado persistente de ansiedad sin aparente causa específica, hay ideas de preocupación en exceso y por diferentes temas, se presenta la mayor parte del día y abarca varios ámbitos de la vida, produciendo así un importante compromiso funcional.

5.2 Etiología

Como todos los problemas de salud mental, el origen de la ansiedad patológica es multifactorial, no teniendo una etiología única. Los factores de riesgo se comportan como predisponentes, determinantes, desencadenantes o agravantes y aumentan la probabilidad de padecer del trastorno, estos están en constante interacción y ninguno viene a ser más importante que el otro; entre ellos están:

Factores biológicos: se han encontrado algunas anormalidades neuroquímicas influenciadas genéticamente asociadas a los trastornos de ansiedad.

Factores psicosociales: estilo de crianza de los padres, ambiente familiar, ambiente cultural, eventos traumáticos en la vida (accidentes graves, desastres, asaltos, violaciones, torturas, secuestros, etc.), cambios significativos en el sistema de vida y otros estresores (conflictos por amenaza o pérdida de una relación afectiva, problemas en relaciones interpersonales, académicas, laborales, necesidades sociales o económicas no satisfechas, etc.).

5.3 Fisiopatología

Los síntomas del TAG son producto de una desregulación del sistema nervioso que se origina en áreas específicas y se relaciona con sistemas fisiológicos claves como el sistema endocrino (eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal) y el inmunológico. A continuación, se revisarán los principales sistemas y áreas implicadas, y las alteraciones endocrinológicas que se relacionan con el TAG.

Hiperactividad Adrenérgica:

La teoría general sobre la función de la noradrenalina en los trastornos de ansiedad postula que los pacientes afectados pueden presentar un sistema noradrenérgico mal regulado, con ocasionales explosiones de actividad. Existe suficiente evidencia que indica el protagonismo de este sistema en la neurobiología de la ansiedad. Experimentos con estimulación eléctrica del *locus coeruleus* en monos han provocado una reacción de miedo similar a la que tiene el animal ante una amenaza real en su entorno natural. Se han encontrado también niveles altos de noradrenalina, adrenalina y sus metabolitos luego de que a personas sin patología se les sometiera a estrés emocional. Ciertas evidencias indican que los pacientes con este trastorno pueden presentar una subsensibilidad de los receptores α2-adrenérgicos Otros estudios plantean la hipersensibilización de los quimiorreceptores, basados en los ataques de pánico en respuesta a estímulos como con el lactato y el CO_2.

Receptores Benzodiazepínicos

Se ha encontrado, además, evidencia de una hiposensibilidad de los receptores GABA del tipo A; se conoce que de los dos tipos de receptores GABA, el tipo A (abundante en el sistema límbico, cerebelo, striatum y corteza) tiene una subunidad alfa donde se unen las benzodiacepinas y el etanol, con efecto ansiolítico, mientras que con la administración de flumazenil se producen crisis de pánico en personas con trastornos de ansiedad. Aunque no se dispone de datos convincentes sobre alteraciones de los receptores benzodiazepínicos en los pacientes con un trastorno de ansiedad generalizada, algunos investigadores se han centrado en el lóbulo occipital, que contiene las concentraciones más elevadas de receptores benzodiazepínicos cerebrales.

Disfunción Serotoninérgica

Hay bastante investigación con respecto a la implicancia de la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el origen de los trastornos de ansiedad, aunque aún no se ha logrado determinar si de lo que se trata es de una alteración regional de la cantidad de neurotransmisor o de una sensibilidad regional distinta de los múltiples receptores serotoninérgicos pre y postsinápticos (5HT 1A, 2A, 2C, 1D vinculados con la ansiedad). Dentro de las vías y estructuras relacionadas se ha propuesto que las vías involucradas en la ansiogénesis y la ansiolisis parten de los núcleos dorsales del rafe a la amigdala y la corteza prefrontal. Para detallar, algunas investigaciones han hallado que:

- Existe una hipersensibilidad de los receptores 5-HT_{1D} del *locus coeruleus* en pacientes con Trastorno de Pánico, pues cuando se les ha administrado la fenfluramina (agonista serotoninérgico) y la m-clorofenilpiperazina (un agente liberador de serotonina) les ha ocasionado ansiedad.
- Algunas investigaciones sugieren que en el trastorno de ansiedad generalizada existe una hipersensibilidad de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, ya que

antagonistas de los primeros como la amitriptilina y la clomipramina y desensibilizadores de los segundos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y los inhibidores de la MAO, utilizados a largo plazo, tienen efectos ansiolíticos.

- Hay evidencia que sugiere una "down regulation" de los receptores 5-HT_{1A} en la corteza prefrontal. Entiéndase este proceso como interacciones ligando/receptor que disminuyen debido a una disminución de los receptores disponibles. Lo expuesto, ocasionaría un aumento de liberación serotoninérgica, induciendo un efecto inhibitorio sobre las proyecciones GABAérgicas que van desde allí hacia el *locus coeruleus*, dando como consecuencia una activación de éste. Otra evidencia que apoya este planteamiento es que se ha visto en el uso a largo plazo de un ansiolítico como la Buspirona, un parcial agonista de los receptores pre y postsinápticos de 5-HT_{1A}, produce una "up regulation" presináptico produciendo una disminución de la liberación de serotonina en el espacio intersináptico y también porque parcialmente inhibe la unión de la serotonina a su receptor postsináptico.
- Debido a la existencia de neuronas serotoninérgicas que se proyectan desde rafe al *locus coeruleus* y que ejercen un control inhibitorio sobre éste, se espera que una disminución serotoninérgica a ese nivel tendría como consecuencia un encendido de esa área, lo que ocasionaría síntomas de ansiedad.
- Se ha demostrado también una disminución de los niveles de serotonina en el plasma y en líquido cefalorraquídeo (LCR) en Trastorno de Pánico y en el TAG.

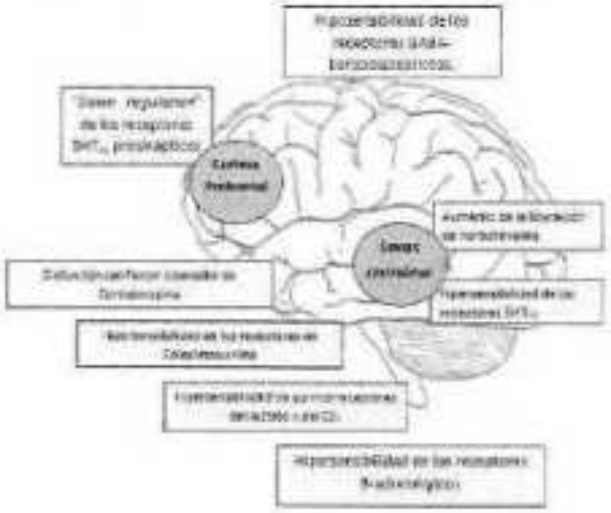
Disfunción dopaminérgica

Algunas investigaciones han encontrado una hiperactividad dopaminérgica en la vía núcleos del rafe – sustancia gris, debido a una disminución de la vía serotoninérgica, en personas con Trastornos Obsesivo Compulsivo, trastorno relacionado con síntomas ansiosos.

Sistema endocrino

Existen hallazgos de disfunción del Factor Liberador de Corticotropina y de hipersensibilidad de los receptores de Colecistoquinina en trastornos de ansiedad.

Imagen N ° 1: fisiopatología del TAG



5.4 Aspectos epidemiológicos

El TAG usualmente aparece durante la adolescencia tardía o en la adultez temprana, presentando su mayor prevalencia alrededor de los 30 – 40 años de edad y disminuyendo desde entonces en adelante, aunque existen estudios que indican al TAG como el trastorno más frecuente en la población anciana. La razón mujer varón es de 2: 1. A nivel mundial representa el 25% de las personas con trastornos de ansiedad y su prevalencia anual oscila entre el 3% y el 8%. Se ha encontrado que 1 de cada 4 personas que tienen parientes de primer grado con TAG está afectada también. Las amas de casa, los desempleados y aquellos con una enfermedad crónica son en quienes más se encuentra este trastorno. Además, las mujeres y hombres tienen diferentes patrones de comorbilidad. En los hombres la comorbilidad más probable son los trastornos por uso de sustancias, mientras que en las mujeres son otros trastornos de ansiedad y depresión unipolar.

En nuestro país, el INSM – HD-HN, reporta que los trastornos de ansiedad ocupan el tercer lugar en las atenciones más frecuentes; según el estudio de salud mental de Lima Metropolitana y Callao, la prevalencia de vida es del 3%, siendo mayor en mujeres (3.3%) que en hombres (2.6%). La prevalencia anual es de 0. 7%, con 0.8% en mujeres y 0.6% en hombres.

Agregar que en los últimos años se ha hablado mucho sobre el incremento de los síntomas de ansiedad y la aparición de trastornos de ansiedad debido a la pandemia de la COVID-19; de esto se ha encontrado que: las personas con altos niveles de ansiedad por la salud son susceptibles de interpretar sensaciones corporales inofensivas como evidencia de que se encuentran infectados, lo que incrementa su ansiedad, influye en su capacidad para tomar decisiones racionales y en su comportamiento.

5.5 Factores de riesgo asociados

5.5.1 Factores genéticos

Como ya se vio en la parte de Epidemiología, las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar TAG, debido a factores hormonales (genéticamente determinados) además de expectativas culturales. Como se ve en las integraciones meta-analíticas de estudios familiares y de gemelos que calcularon una OR de recurrencia de 6,1 y una heredabilidad genética del 31,6%, con los mismos genes predisponentes en todos los sexos, además de, una pequeña influencia del entorno familiar común en las mujeres y la variación restante debida a factores individuales o el entorno especifico. En general, se ha encontrado que aproximadamente el 25% de parientes de primer grado con TAG, estarán afectados con éste.

5.5.2 Factores personales y de estilos de vida

Hoy por hoy, el estilo de vida es uno de los más grandes condicionante del estado de salud de las personas. Como es de esperarse, drogas como la nicotina, el alcohol, la marihuana y la cocaína incrementan el riesgo de TAG. Sin embargo, es imposible separar factores como el sedentarismo, la mala nutrición y el estrés, pues son factores casi ubicuos en las patologías físicas y mentales. En cuanto a su influencia específica en el TAG, tenemos lo siguiente:

- Estudios que han demostrado la eficacia del ejercicio físico regular y señalan un efecto significativo de este como tratamiento a la hora de reducir los niveles de ansiedad. Sin embargo, también hay que tener cuidado con la realización de ejercicios que requieran altos grados de concentración, ya que podrían aumentar la ansiedad. Un estudio demuestra que la intensidad óptima de la actividad física para producir beneficios en estos trastornos es aquella que se acerque al umbral ventilatorio, ya que, mayores intensidades podrían resultar ansiogénicos y empeorar la ansiedad en personas con problemas de ansiedad.
- La dieta y los hábitos dietéticos pueden asociarse a conductas ansiosas, el consumo de alimentos procesados, altos en azúcares y grasa saturadas, el exceso de cafeína y los déficits vitamínicos pueden crear estados tensionales y estrés físico y mental. Hay estudios que demuestran también una relación entre el déficit de los ácidos grasos esenciales y el déficit de ácido fólico con el estado de ánimo y la aparición de síntomas de ansiedad y depresión.
- El estrés puede llegar incluso a ser un factor desencadenante del TAG, por ejemplo, en casos como: pérdida de un ser amado, pérdida de una relación importante, la pérdida de un empleo, o ser víctima de un crimen.

Personas que están con problemas de salud como depresión mayor, distimia o en aquellos con molestias físicas inexplicadas como: síndrome del intestino irritable, migraña o dolor crónico tienen mayor riesgo de tener TAG.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Es necesario resaltar que los síntomas del TAG pueden empeorar por el consumo de cafeína, nicotina, alcohol u otras drogas.

5.5.3 Factores ambientales

Entre los factores medioambientales que aumentan el riesgo de TAG están: el estrés prenatal, dinámicas familiares que no ayuden a aprender habilidades efectivas para enfrentar problemas, la sobreprotección, el abuso o la violencia en la infancia, el pertenecer a una población con nivel socioeconómico bajo, ser migrante y otras circunstancias que impliquen una necesidad de adaptarse a un nuevo entorno, de cumplir expectativas culturales, que motiven sentimientos de inferioridad o conlleven a una pérdida de lazos familiares muy importantes. Estos factores impactarían no solo a nivel psicológico sino a nivel epigenético influyendo en la plasticidad neuronal.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

VI. Consideraciones especificas

6.1 Cuadro clínico

Ya que el TAG es un estado ansioso persistente, la persona afectada experimentará síntomas casi a menudo. Estos, se pueden clasificar en:

Psicológicos: nerviosismo, impaciencia, hipervigilancia, preocupaciones excesivas, ansiedad anticipatoria, irritabilidad, inquietud, disminución de la atención y la concentración, despersonalización y desrealización.

Físicos: cefalea de patrón tensional, mialgias, mareos, tinnitus, espasmos musculares, parestesias, temblores, aumento de la sudoración, sequedad de boca, dificultad para deglutir, sensación de dificultad para respirar o respiración rápida, dolor de pecho, dolor epigástrico, taquicardia, palpitaciones, urgencia miccional o defecatoria, disfunción eréctil, amenorrea, disminución del umbral doloroso, entre otros.

Conductuales: sobresaltos, dermatotilomanía, tricotilomanía, onicofagia.

Del sueño: sueño fraccionado, insomnio tardío, despertar precoz, terrores nocturnos, mención de mala calidad de sueño.

Es necesario resaltar que los síntomas tienen que ser bien identificados y estudiados si es necesario, para descartar que se trate de otro tipo de problemas médicos. Esto se ampliará más adelante en Diagnóstico diferencial.

6.2 Diagnóstico

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

El diagnóstico de TAG es clínico y lo debe hacer un profesional capacitado, siendo en el HHV: el psiquiatra. Si bien se cuentan con dos clasificaciones con aceptación internacional que tienen criterios mínimos para realizar el diagnóstico, las cuales se comparten aquí, es necesario mencionar que el código que identifica el diagnóstico en trámites médicos y administrativos de nuestro país es el del CIE 10.

6.2.1.1. Criterios de Diagnóstico (**CIE 10**)

Trastorno de Ansiedad Generalizado (F41.1)

A. Un período de al menos 6 meses de notable ansiedad, preocupación y sentimientos de aprensión (justificados o no) en relación con acontecimientos y problemas de la vida cotidiana.

B. Por lo menos 4 de una lista de 22 síntomas, y al menos un síntoma del 1 al 4:

Síntomas autónomos.

1. Palpitaciones o golpeteo del corazón o taquicardia.
2. Sudoración.
3. Temblores o sacudidas.
4. Sequedad de boca no debida a fármacos o deshidratación.

Síntomas toracoabdominales

5. Dificultad para respirar.
6. Sensación de ahogo.
7. Dolor o malestar en el pecho.
8. Náuseas o malestar abdominal.

Síntomas relacionados con el estado mental

9. Sensación de mareo, inestabilidad o desvanecimiento.
10. Sensación de irrealidad (desrealización) o de sentirse fuera de la situación
(despersonalización).
11. Sensación de ir a perder el conocimiento o el control, o de volverse loco.
12. Miedo a morir.

Síntomas generales

13. Oleadas de calor o escalofríos
14. Adormecimiento o sensación de hormigueo

Síntomas de tensión

15. Tensión muscular o dolores y parestesias.
16. Inquietud y dificultad para relajarse.
17. Sentimiento de estar "al límite" o bajo presión o de tensión mental.
18. Sensación de nudo en la garganta o de dificultad para tragar.

Otros síntomas no específicos

19. Respuesta de alarma exagerada a pequeñas sorpresas o sobresaltos.
20. Dificultad para concentrarse o sensación detener la mente en blanco, debido a la preocupación o ansiedad.
21. Irritabilidad persistente.
22. Dificultad para conciliar el sueño debido a las preocupaciones.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

C. El trastorno no satisface todos los criterios para trastorno de pánico, trastorno de ansiedad fóbica, trastorno obsesivo compulsivo o trastorno hipocondríaco.

D. Criterio de exclusión más frecuentemente usado: el trastorno no se debe a un trastorno orgánico específico, tal como hipertiroidismo, un trastorno mental orgánico o un trastorno por consumo de sustancias psicoactivas, como un consumo excesivo de sustancias de efectos anfetamínicos o abstinencia a benzodiazepinas.

6.2.1.2. Criterios de Diagnóstico **(DSM 5)**

Trastorno de Ansiedad Generalizado (300.02)

A. Ansiedad y preocupación excesiva (anticipación aprensiva), que se produce durante más días de los que ha estado ausente durante un mínimo de seis meses, en relación con diversos sucesos o actividades (como en la actividad laboral o escolar).

B. Al individuo le es difícil controlar la preocupación.

C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y al menos algunos síntomas han estado presentes durante más días de los que han estado ausentes durante los últimos seis meses):

Nota: En los niños, solamente se requiere un ítem.

1. Inquietud o sensación de estar atrapado o con los nervios de punta.
2. Fácilmente fatigado.
3. Dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco.
4. Irritabilidad.
5. Tensión muscular.
6. Problemas de sueño (dificultad para dormirse o para continuar durmiendo, o sueño inquieto e insatisfactorio).

D. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

E. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).

F. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (Ej.: ansiedad o preocupación de tener ataques de pánico en el trastorno de pánico, valoración negativa en el trastorno de ansiedad social [fobia social], contaminación u otras obsesiones en el trastorno obsesivo-compulsivo, separación de las figuras de apego en el trastorno de ansiedad por separación, recuerdo de sucesos traumáticos en el trastorno de estrés postraumático, aumento de peso en la anorexia nerviosa, dolencias físicas en el trastorno de síntomas somáticos, percepción de imperfecciones en el trastorno dismórfico corporal, tener una enfermedad grave en el trastorno de ansiedad por enfermedad, o el contenido de creencias delirantes en la esquizofrenia o el trastorno delirante.

6.2.2. Diagnóstico Diferencial

Al igual que en muchos problemas que incuben a la Psiquiatría, es necesario diferenciar los trastornos mentales de los de causa orgánica (enfermedades neurológicas, endocrinológicas, metabólicas) y diferenciar entre los mismos trastornos mentales con síntomas comunes o similares, uno de otro. Además, es necesario considerar que, en los trastornos de ansiedad, incluyendo el TAG, existe una alta presencia de comorbilidad. Por ello será importante que el clínico plantee diagnósticos diferenciales que lleven a una mayor precisión médica. A continuación, se describen las principales comorbilidades y los diagnósticos diferenciales:

Comorbilidad

A menudo el TAG se puede acompañar de otros trastornos de ansiedad como Trastorno de Pánico, Fobias, Trastorno Obsesivo Compulsivo, Trastorno de Estrés Post Traumático, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). Los pacientes con TAG sueles desarrollar un Trastorno de Depresión Mayor, por lo que conviene identificar y distinguir el trastorno.

Diagnóstico diferencial

se lista las principales patologías que se deben tener en consideración por el especialista:

- Depresión Mayor
- Trastorno adaptativo
- Trastornos neurocognitivos en adultos mayores
- TDAH
- Intoxicación por drogas
- Intoxicación por fármacos
- Abstinencia de drogas
- Tirotoxicosis
- Hipoglucemia

- Feocromocitoma
- Lupus eritematoso sistémico
- Uremia
- Neoplasias malignas
- Infecciones
- Deficiencias vitamínicas
- Enfermedades cardiovasculares
- Anemia
- Epilepsia

El Psiquiatra que sospeche de una patología orgánica podrá solicitar las evaluaciones a los servicios de Medicina o Neurología, con los que cuenta el Hospital.

6.3 Exámenes auxiliares

Según criterio clínico del especialista, teniendo en cuenta los servicios de Medicina, Psicología y Neurología con los que cuenta el Hospital, se podrán solicitar los siguientes exámenes:

De laboratorio:

- Pruebas de función tiroidea
- Dosaje de vitamina B12

Glicemia

- Metabolitos para drogas

De imágenes:

- Ecocardiografía
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN)
- Tomografía Cerebral Computarizada (TC)

Psicológicos:

- Evaluación del pensamiento
- Evaluación de la personalidad
- Evaluación neuropsicológica

Otros:

- Electroencefalograma (EEG)
- Electrocardiograma (ECG)

Además, si bien las escalas son instrumentos de medida que sirven para completar una adecuada valoración, ya que refuerzan el juicio diagnóstico elaborado tras la entrevista clínica y la exploración psicopatológica, presentan limitaciones al detectar falsos positivos y negativos, dado que todos tienen una sensibilidad y especificidad inferior al 100%. En ningún caso éstas, sustituirán a la entrevista clínica, serán útiles para apoyar el juicio clínico y como herramientas esenciales en la investigación clínica, además de servir para comprobar el efecto que las distintas intervenciones terapéuticas tienen en la evolución de la enfermedad, por lo que podrán ser parte de los exámenes auxiliares según disponga el psiquiatra:

- Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (Anexo N ° 1)
- Escala de Ansiedad de Hamilton (Anexo N ° 2)

6.4 Tratamiento

Teniendo en cuenta que el tratamiento del TAG más efectivo es aquel que combina las estrategias psicoterapéutica y farmacológica, y cómo es la atención del paciente por Consulta Externa del HHV, se indica el siguiente orden:

6.4.1 Tratamiento farmacológico:

Si bien la literatura nos menciona que la prescripción farmacológica a pacientes con TAG es poco frecuente en la primera visita médica, hay que reconocer que muchos pacientes que llegan al HHV han sido referidos de sus respectivas jurisdicciones, por lo que la indicación farmacológica sueles ser lo usual, más aún considerando que la misma literatura sugiere que el manejo farmacológico del TAG es a largo plazo. La prescripción farmacológica debe tener en cuenta: la edad de la persona, la respuesta a tratamientos previos, la tolerabilidad del fármaco, la posibilidad de interacción con otros fármacos, la preferencia del paciente, el costo del fármaco, los riesgos de una posibilidad de sobredosis o ingestión accidental por otros miembros del hogar del paciente.

A continuación, se indican los principales fármacos a utilizar (Tabla 1 y 4) y su Grado de Recomendación o su Nivel De Evidencia correspondientes (Tabla 2, 3 y 5).

Tabla 1. Fármacos Antidepresivos que se usan en el TAG disponibles en Perú

Tipo de antidepresivo	Dosis de inicio y dosis de aumento (mg/día)	Dosis óptima usual (mg/día) [a]
ISRS		
Sertralina	25	100 – 200
Escitalopram	5 – 10	10 – 20

Fluoxetina	5 – 10	20 – 40
Fluvoxamina	25 – 50	100 – 200
Paroxetina	10	20 – 40
ISRSN		
Venlafaxina	37.5	150 – 225
Duloxetina	20 – 30	60 – 120
ADT		
Clomipramina	10 – 25	50 – 150

* Se pueden usar dosis mayores en caso los pacientes no respondas a las dosis terapéuticas usuales.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (ISRSN)

Antidepresivos Tricíclicos (ADT)

Tabla 2. Grado de Recomendación de intervenciones terapéuticas que se usan en el TAG

Grado de Recomendación	Recomendación
√	Se recomienda que el diagnóstico de TAG se base en la entrevista clínica.
A	Se recomienda el uso de ISRS como tratamiento farmacológico de elección para el TAG. • Considere como primera opción a Sertralina. • De no ser efectiva, ofrezca otro ISRS o un ISRSN, teniendo en cuenta los factores particulares de cada persona. Si indica Venlafaxina debe tener en cuenta el riesgo de suicidio y la probabilidad de sobredosis tóxica.
B	Se recomienda revisar la efectividad y los efectos secundarios de los antidepresivos cada 2 a 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y cada 3 meses en adelante. En personas menores de 30 años se debe citar el primer control a la semana de prescribir el ISRS o el ISRSN por el riesgo de ideación suicida.
B	Se recomienda mantener el tratamiento con antidepresivos por lo menos 12 meses, debido al alto riesgo de recaídas.
C	Se recomienda considerar el uso de Pregabalina si la persona no puede tolerar el uso de ISRS o ISRSN. Considere, además, ofrecer combinaciones de antidepresivos o potenciar el antidepresivo con otro fármaco, pero tenga en cuenta los efectos adversos y las interacciones de los fármacos.
B	Durante el embarazo la elección del tratamiento debe considerar si las ventajas potenciales para la madre debidas a los ISRS prescritos superan los posibles riesgos para el feto.
A	No se recomienda el uso de la valeriana o el magnesio como tratamiento de elección en personas con TAG.

B	Se recomienda la utilización a corto plazo de las BZD, no más allá de 4 semanas, y cuando sea crucial el control rápido de los síntomas o mientras se espera la respuesta del tratamiento con antidepresivos o TCC.
B	Se recomienda TCC como uno de los tratamientos de elección para el TAG por su efectividad en la reducción de los síntomas de ansiedad, preocupación y tristeza, tanto a corto como a largo plazo, aunque se deben tener en cuenta las preferencias del paciente.

Tabla 3. Nivel de Evidencia de Fármacos Antidepresivos que se usan en el TAG

1 ++, 1+	Los antidepresivos: Sertralina, Fluoxetina, Paroxetina, Escitalopram, Venlafaxina y Clomipramina han demostrado ser eficaces en el TAG.
1 ++	Los antidepresivos con respecto al placebo presentan: • Mayor probabilidad de respuesta al tratamiento a corto plazo. • Efectos secundarios más frecuentes, aunque no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la tasa de abandonos.
1 ++	La Paroxetina y la Clomipramina presentan una eficacia y tolerabilidad similar.
1 ++	No se han encontrado diferencias, en términos de abandonos, entre la Clomipramina, Sertralina y Paroxetina.
1 ++, 1+	La Sertralina y Fluoxetina son eficaces aumentando las tasas de respuesta y mejorando los síntomas frente a placebo.
1 ++	Los efectos adversos de los antidepresivos descritos incluyen sedación, mareos, náuseas, sequedad de boca, estreñimiento, caídas y disfunción sexual, aunque la mayoría (salvo mareo y disfunción sexual) disminuyen a los 6 meses en los pacientes que continúan con la medicación.
3	La *Food and Drug Administration* (FDA) advierte sobre varias alertas en relación con la utilización de los ISRS y un riesgo aumentado de: autolesiones y suicidios, hiponatremia y de complicaciones cuando se toman durante el embarazo (malformaciones congénitas con paroxetina en las primeras fases del embarazo).
1 +, 2++	Hay cierta evidencia de interferencia de los ISRS con los sistemas respiratorio y parasimpático en los neonatos cuando se toman en las últimas fases del embarazo, observándose un mayor riesgo de síntomas respiratorios y del sistema nervioso central. También pueden encontrarse hipoglucemias y problemas de adaptación neonatal. Si bien, todos estos resultados no son siempre debidos a la toxicidad o a la retirada de los ISRS.
1 ++	La interrupción brusca del tratamiento con ISRS se asocia con efectos adversos como mareo, cefalea, náuseas, vómito, diarrea, trastornos de movimiento, insomnio, irritabilidad, alteraciones visuales, letargo, anorexia y estados de desánimo.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

1 ++	A largo plazo, la Paroxetina, Fluoxetina y Sertralina son eficaces, con tasas de respuesta que siguen aumentando más allá de los 6 meses de tratamiento.
1 +	La interrupción del tratamiento conlleva un riesgo de recaída del 20% al 40% entre 6 y 12 meses después de la interrupción del mismo.
3	Dosis superiores a las terapéuticas de Venlafaxina podrían tener efectos cardiotóxicos e hipertensivos.

6.4.1.1. Consideraciones generales en la prescripción de antidepresivos:

Los antidepresivos son fármacos de primera línea, se deben iniciar con una dosis baja y se deben incrementar progresivamente hasta obtener la respuesta satisfactoria deseada.

Toda persona a quien se le prescriba un antidepresivo debe ser informado por su psiquiatra, desde el primer momento de la prescripción, de:

- La demora del efecto del fármaco; pues la mayoría de los antidepresivos toman al menos dos semanas en hacer un efecto notable.
- De sus potenciales efectos secundarios y adversos.
- Del riesgo de la aparición del síndrome de descontinuación ante la interrupción o el abandono abrupto del tratamiento, u ocasionalmente ante la reducción de la dosis. Y de la indicación de acudir en búsqueda de atención médica ante esto.
- De la no existencia de riesgo de adicción o síntomas de abstinencia con este tipo de fármacos.

El seguimiento debe incluir una segunda cita a la semana o dentro de los próximos 15 días, se debe monitorizar riesgo suicida en éste. Se recomienda un seguimiento mensual los primeros tres meses y trimestral posteriormente.

En caso de que aparecieran efectos adversos durante el inicio del tratamiento, se puede esperar y monitorizar con citas cercanas, reducir la dosis o cambiar la terapéutica.

Si la persona que está tomando el tratamiento ha demostrado mejora con éste, la medicación debe continuar por al menos 6 meses a 1 año después de haber alcanzado la dosis óptima. Luego de ese tiempo, la dosis podrá disminuirse.

Si la persona no tiene mejoría con el fármaco luego de 12 semanas, se debe considerar la utilización de otro fármaco, de la misma familia, con diferente mecanismo de acción u otro afronte terapéutico.

El fármaco más costo-efectivo es la Sertralina, la cual se encuentra distribuida en la mayoría de establecimientos de salud del país.

Los principales efectos adversos de los Fármacos antidepresivos son:

- Somnolencia
- Náuseas

- Sequedad de la boca
- Insomnio.
- Diarrea
- Nerviosismo, agitación o inquietud
- Mareos
- Problemas sexuales, como disminución del deseo sexual, dificultad para llegar al orgasmo o incapacidad de mantener una erección (disfunción eréctil).
- Cefalea
- Visión borrosa

6.4.1.2. Consideraciones generales en la prescripción de otros fármacos:

Recuerde que a toda persona a quien se le prescriba un psicofármaco debe ser informado por su psiquiatra, desde el primer momento de la prescripción, del tiempo de acción y duración del efecto del fármaco, de sus potenciales efectos secundarios y adversos. Tanto con Benzodiacepinas (BZD) como Gabapentinoides es necesario considerar los riesgos particulares de las personas que podrían llevarlos a desarrollar adicción.

Si bien en el primer o segundo nivel de atención se suele ofrecer benzodiacepinas (BZD) como medida de corto plazo y para manejo de las crisis, la duración del uso de éstas deber ser valorado por el psiquiatra.

Los fármacos gabapentinoides se ofrecerán si la persona no tolerara el uso de los ISRS o los ISRSN.

Dentro del grupo de antipsicóticos de segunda generación, la Quetiapina ha demostrado ser más efectiva que el placebo y podría tener un efecto similar a un antidepresivo tratando el TAG, sin embargo, se considera una terapia de segunda o tercera línea, debido sobre todo a sus efectos adversos. Ensayos de pequeño tamaño muestral y abiertos sugieren que otros antipsicóticos atípicos: Olanzapina, Aripiprazol y Risperidona pueden tener algún beneficio como fármacos adyuvantes en el tratamiento del TAG refractario, aunque aún hace falta mayor evidencia.

La Mirtazapina, el Valproato de Sodio y el Bupropion de liberación lenta, podrían tener eficacia en TAG, hace falta aún mayor evidencia.

Tabla 4. Benzodiacepinas (BZD) y otros fármacos que se usan en el TAG

Tipo de fármaco	Dosis de inicio y dosis de aumento (mg/día)	Dosis óptima usual (mg/día)
Benzodiacepinas		
Alprazolam	0.75 – 1	2 – 4
Clonazepam	0.5 – 1	1 – 2
Lorazepam	1.5 – 2	4 – 8

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL NACIONAL

Diazepam	3 – 5	5 – 10
Gabapentinoides		
Gabapentina	300 – 600	900 – 1800
Pregabalina	150 – 300	150 – 600
Antipsicóticos		
Quetiapina	25 – 200	200 – 400

Tabla 5. Grado de Recomendación de benzodiacepinas (BZD) que se usan en el TAG

B	Se recomienda la utilización a corto plazo de las BZD, no más allá de 4 semanas, y cuando sea crucial el control rápido de los síntomas o mientras se espera la respuesta del tratamiento con antidepresivos o Terapia Cognitivo Conductual (TCC).
B	Su uso durante un periodo más largo debe ser supervisado
B	Como BZD que utilizar se recomiendan Alprazolam, Lorazepam y Diazepam.
B	Para evitar el riesgo potencial de defectos congénitos se debe usar la dosis eficaz más baja de BZD, la duración de tratamiento más corta posible y como monoterapia. Si se necesitan concentraciones más altas se debería dividir la dosificación diaria en dos o tres dosis, y evitar el empleo durante el primer trimestre.
√	En la prescripción de las BZD los pacientes deben ser informados de los objetivos terapéuticos, la duración del tratamiento y de los posibles efectos secundarios.
√	En la prescripción de las BZD, considerar: edad, tratamiento previo, tolerabilidad, posibilidad de embarazo, efectos secundarios, preferencias del paciente y el coste a igual efectividad.

Tabla 6. Grado de Recomendación de otros Fármacos que se usan en el TAG

1+	Varios ECA concluyeron que Pregabalina como monoterapia tiene una buena eficacia en el tratamiento de diferentes síntomas de ansiedad. También como terapia complementaria de los antidepresivos, en el tratamiento de pacientes que tienen respuesta parcial o deficiente a los antidepresivos solos.
√	La utilización de otros fármacos como la gabapentina, antipsicóticos atípicos y otros, bien por su poca experiencia en clínica o por su indicación para TAG refractarios, deberían ser pautados tras la valoración del paciente en atención especializada.
No recomendado	
B	No hay evidencia que justifique el empleo de betabloqueadores (propanolol) en el tratamiento del TAG.
B	La Carbamazepina no ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del TAG.

6.4.1.3. TAG resistente al tratamiento:

Se define TAG resistente o refractario al tratamiento se define como el fracaso a al menos un ensayo de tratamiento adecuado antidepresivo (dosis y duración adecuadas). Si ocurriera esto, lo que se debe hacer es:

Primero se debe cambiar a otro tratamiento de primera línea, preferiblemente de otra categoría; por ejemplo: si no hay respuesta a los ISRS, entonces se podrá considerar un ISRSN.

Si fracasan los tratamientos de primera línea, se probarán tratamientos de segunda y tercera línea (gabapentinoides, antipsicóticos atipicos).

Si pese a estar con un tratamiento de segunda o tercera línea, los síntomas de ansiedad siguen siendo significativos, se pueden usar fármacos coadyuvantes (gabapentinoides, antipsicóticos atípicos).

6.4.2 Tratamiento no farmacológico:

6.4.2.1 En consultorio externo

En la parte final de la consulta, una vez indicado el diagnóstico de TAG, el paciente deberá recibir psicoeducación, la cual consistirá en una explicación de sus síntomas y de los factores que la modifican. Se sugiere usar la información y el orden en el que está en esta Guía para realizarla.

En la consulta externa, el psiquiatra procurará realizar intervenciones cognitivo-conductuales (técnicas de relajación, reconocimiento de pensamientos ansiógenos, entrenamiento en acciones para la resolución de problemas, técnicas para mejorar el sueño, entre otras). Asimismo, el psiquiatra estará atento a detectar o indagar sobre problemas laborales, académicos, familiares o personales que necesiten intervenciones especializadas (psicoterapia, asistencia social, nutrición), y le derivará a los servicios correspondientes.

Como parte de las indicaciones no farmacológicas, el psiquiatra indicará llevar una dieta saludable y realizar ejercicio.

6.4.2.1 Derivación Departamento de Análisis y Modificación de la conducta (DAMOC)

Si el psiquiatra considera necesaria la indicación de Psicoterapia, se hará la derivación al DAMOC, donde se realiza la intervención especializada. (Para más información, se invita a consultar la Guía de tratamiento del TAG de DAMOC).

6.4.3 Indicaciones de hospitalización:

La indicación de hospitalización será a criterio del psiquiatra, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- Alto riesgo de suicidio, auto o heteroagresividad
- Disfuncionalidad que compromete severamente al menos un área de la persona
- Pérdida de la capacidad de autocuidado
- Soporte social muy pobre (en decisión conjunta con Trabajo Social)
- Comorbilidad significativa
- Síntomas no mejoran pese a haber probado tres o más aproximaciones terapéuticas por el tiempo conveniente

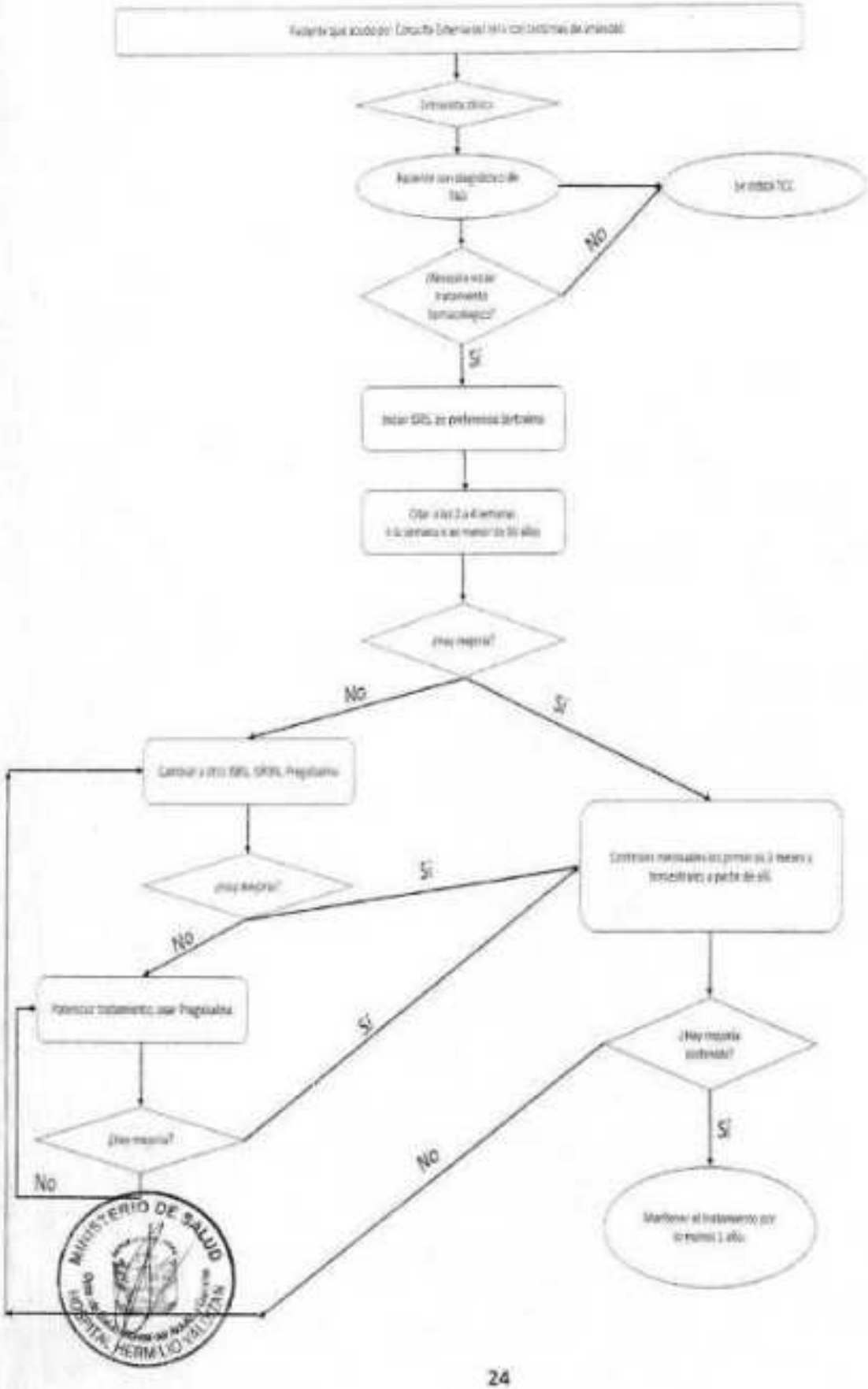
6.5 Criterios de referencia y contrarreferencia

Se atenderán casos referidos del primer y segundo nivel de atención que presenten TAG severo, con fracasos terapéuticos farmacológicos o con comorbilidades, como, por ejemplo: trastornos severos de personalidad con alto grado de impulsividad y riesgo de autoagresión, depresión y alto riesgo suicida, con necesidad de manejo en ambiente controlado, presencia de síntomas psicóticos, entre otras características que no puedan ser resueltas en sus lugares de atención respectivos. Asimismo, se tendrá en cuenta la atención de poblaciones específicas: personas con consumo de drogas, embarazadas, adultos mayores, etc.

Se contrarreferirá en caso la persona haya alcanzado la estabilidad clínica y se encuentre en fase de mantenimiento.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

6.6 Flujograma



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

VII. Anexos

Anexo N ° 1

Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD -7)

Señale con qué frecuencia ha sufrido los siguientes problemas en los últimos 15 días	*Nunca*	*Menos de la mitad de los días*	*Más de la mitad de los días*	*Casi todos los días*
Se ha sentido nervioso, ansioso o muy alterado	0	1	2	3
No ha podido dejar de preocuparse	0	1	2	3
Se ha preocupado excesivamente por diferentes cosas	0	1	2	3
Ha tenido dificultad para relajarse	0	1	2	3
Se ha sentido tan intranquilo que no podía estar quieto	0	1	2	3
Se ha irritado o enfadado con facilidad	0	1	2	3
Ha sentido miedo como si fuera a suceder algo terrible	0	1	2	3

Anexo N ° 2

Escala de Hamilton para Ansiedad (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS)

Definición Operativa de los ítems	Puntos				
1. Humor ansioso (inquietud, espera de lo peor, aprensión [anticipación temerosa], irritabilidad)	0	1	2	3	4
2. Tensión (sensaciones de tensión, fatigabilidad, imposibilidad de relajarse, llanto fácil, temblor, sensaciones de no poder quedarse en un lugar)					
3. Miedos (a la oscuridad, a la gente desconocida, a quedarse solo, a los animales grandes, a las multitudes, etc.)					
4. Insomnio (dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido, sueño no satisfactorio con cansancio al despertar, malos sueños, pesadillas, terrores nocturnos)					
5. Funciones intelectuales (dificultad de concentración, mala memoria)					
6. Humor deprimido (falta de interés, no disfruta con sus pasatiempos, depresión, despertar precoz, variaciones del humor a lo largo del día)					
7. Síntomas somáticos generales (musculares) (dolores y molestias musculares, rigidez muscular, sacudidas crónicas, rechinar de dientes, voz poco firme o insegura)					
8. Síntomas somáticos generales (sensoriales) (zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos o escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo)					
9. Síntomas cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, dolores en el pecho, latidos vasculares, extrasístoles)					
10. Síntomas respiratorios (peso en el pecho o sensación de opresión torácica, sensación de ahogo, suspiros, falta de aire)					
11. Síntomas gastrointestinales (dificultad para tragar, meteorismo, dispepsia, dolor antes o después de comer, sensación de ardor, distensión abdominal, pirosis, náuseas, vómitos, sensación de estómago vacío, cólicos abdominales, borborigmos, diarrea, estreñimiento)					
12. Síntomas genitourinarios (amenorrea, metrorragia, micciones frecuentes, urgencia de la micción, desarrollo de frigidez, eyaculación precoz, impotencia)					
13Síntomas del sistema nervioso autónomo (sequedad de boca, enrojecimiento, palidez, sudoración excesiva, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección)					
14. Comportamiento durante la entrevista General: el sujeto se muestra tenso, incómodo, agitación nerviosa de las manos, se frota los dedos, aprieta los puños, inestabilidad, postura cambiante, temblor de manos, ceño fruncido, facies tensa, aumento del tono muscular, respiración jadeante, palidez facial. Fisiológico: traga saliva, eructa, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria superior a 20 resp/min, reflejos tendinosos vivos, temblor, dilatación pupilar, exoftalmia, mioclonías palpebrales.					

Puntos de corte recomendados: 0-5: no ansiedad; 6-14: Ansiedad leve; >=15: Ansiedad moderada/grave.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Anexo N ° 3

Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación (SIGN)

Niveles de Evidencia Científica

1++	Metaanálisis (MA), de alta calidad, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	MA bien realizados, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	MA, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de Recomendación

A	Al menos un MA, RS o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

V*	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

VIII. Bibliografía

1. Ministerio de Salud. Norma Técnica para la elaboración de guías de práctica clínica (N.T. N°117-MINSA/DGSP-V.01). Resolución Ministerial N°302-2015
2. Organización Mundial de la Salud. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10).
3. Asociación Estadounidense de Psiquiatría (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) (Quinta edición). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
4. Consorcio AGREE. Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica, AGREE II [Internet]. 2009
5. Grupo de trabajo GRADE. Manual GRADE (Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluation), Versión en Español 2017 [Internet]
6. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2011. PMID: 22536620. Update June 2020.
7. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N ° 2006/10
8. Hospital de Emergencias Villa El Salvador. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de Ansiedad Generalizada. 2019
9. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y tratamiento del trastorno de ansiedad. Evidencias y recomendaciones. Guía Práctica Clínica.
10. Hospital Víctor Larco Herrera. Guía de Práctica Clínica de Manejo del Trastorno de Ansiedad Generalizada. Ministerios de Salud. 2021.
11. Sinopsis de Psiquiatría. Kaplan & Sadock. 2017. Wolters Kluwer.
12. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press; 2023.
13. Stahl S. Prescriber's Guide. Cambridge University Press. 7 ° Ed. 2021
14. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud. Resolución Ministerial N°399-2015
15. Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi". Estudio Epidemiológico Metropolitano en Salud Mental 2002. Informe General. Anales de Salud Mental 2002; 18 (1-2): 74-5
16. Compendio Estadístico 2018. Oficina de estadística e informática. Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi"
17. Fuller-Thomson E, Carrique L, MacNeil A. Generalized anxiety disorder among adults with attention deficit hyperactivity disorder. J Affect Disord. 2022 Feb 15;299:707-714. doi: 10.1016/j.jad.2021.10.020. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34799150.

18. Hafiz, R., Fairaq, K., Alfawzan, L., Alharazi, S., Alrsheed, A., Alzahrani, A., Sultan, F., Alhuthail, A., Bashaikh, H., Alsomali, N., Alwafi, S., Bukhari, M. and Aljuhani, T. (2021) "Pharmaceutical Management of General Anxiety Disorder", Journal of Pharmaceutical Research International, 33(57B), pp. 395–405. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i57B34072.
19. Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Ansiedad en Niños y Adolescentes. 2020

Ministerio de salud

Hospital Hermilio Valdizán

HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Líder en Psiquiatría y Salud Mental

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MANEJO DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA EN ENTORNO ESPECIALIZADO

- Versión Extensa -

2023

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Grupo elaborador de la Guía:

Galo Nikolai Martínez Zavaleta*

Luis Miguel Peralta Carmelino*

Julio Gabriel Pomareda Llanos*

Manuel Martin Catacora Villasante*,**

*Médico Psiquiatra del Hospital Hermilio Valdizán y Miembro del Comité de Elaboración, Revisión y Actualización de Guías Clínicas del Hospital Hermilio Valdizán (RD N° 192-DG/HHV-2023)

** Metodólogo

Agradecimientos

Agradecemos a nuestros pacientes, quienes nos inspiran a seguir con la mejora continua y a las médicas residentes: Stefanie Collado y Judith Luque que ayudaron en la elaboración de la GPC.

Declaración de conflicto de interés

El grupo elaborador ha declarado no presentar ningún conflicto de interés, esta declaración se realizó durante los diálogos deliberativos, que fueron reuniones de consenso para formular las recomendaciones, las cuales se celebraron el 28 de noviembre del 2023 en el Hospital Hermilio Valdizán (HHV). Se firmaron documentos según el formato de conflicto de intereses de la OPS incluido en el Documento técnico: Metodología para la elaboración de Guías De Práctica Clínica del Ministerio de Salud y estos se encuentran archivados en la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI) del HHV.

Financiamiento

Esta Guía de Práctica Clínica fue financiada por el Hospital Hermilio Valdizán y el Grupo elaborador.

Guía de práctica clínica de manejo del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)

Índice 2

I. Generalidades 3

I.1. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la Guía 3

I.2. Conformación del GEG 3

I.3. Siglas y acrónimos 3

I.4. Declaración de conflictos de interés 4

I.5. Antecedentes 4

II. Métodos 4

II.1. Alcance y objetivos de la GPC 4

II.2. Ámbito asistencial 5

II.3. Formulación de las preguntas 5

II.4. Búsqueda sistemática y evaluación de la calidad de GPC 5

II.5. Proceso de revisión y síntesis del conjunto de la evidencia 6

II.6. Gradación del cuerpo de la evidencia 6

II.7. Actualización de la GPC 7

II.8. Necesidades de investigación identificados en esta GPC 7

III. Resumen de la GPC 7

III.1. Flujogramas del manejo del problema 8

III.2. Lista completa de recomendaciones 9

III.2.1. Lista de Preguntas PICO 9

III.2.2. Resumen de recomendaciones 9

IV. Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la evidencia 10

a. Factores de riesgo y prevención 10

b. Diagnóstico 11

c. Tratamiento y seguimiento del paciente 12

V. Plan para la actualización de la GPC 23

VI. Plan para la evaluación y monitoreo de la GPC 23

VII. Referencias bibliográficas 23

VIII. Glosario 24

IX. Anexos 26

I. Generalidades

I.1. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la Guía

La presente Guía de Práctica Clínica se realiza ante la ausencia de un documento precedente y para aportar un documento técnico que brinde el conocimiento necesario y la evidencia actualizada disponible para guiar las decisiones clínicas de los psiquiatras en el área de Consulta Externa del Hospital Hermilio Valdizán (HHV), siendo los Trastornos de Ansiedad, el tercer diagnóstico de mayor frecuencia a nivel nacional y en nuestra institución. De manera que se estandarice la atención del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en adultos que se atienden por la Consulta Externa.

I.2. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica (GEG)

El proceso de conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica (GEG) fue asignado mediante la Resolución Directoral N ° 192-DG/HHV-2023, el que consta por 4 médicos psiquiatras con experiencia clínica en abordaje de pacientes con TAG y en revisión de guías de práctica clínica, docentes universitarios, psicoterapeutas de diferentes enfoques y uno de ellos con experiencia en Metodología de la Investigación. Así mismo se convocó a 3 médicos residentes de psiquiatría para apoyar en la revisión de documentos.

El panel de expertos estuvo conformado por otros médicos psiquiatras, médicos generales, psicólogos, psicoterapeutas y trabajadores sociales.

I.3. Siglas y acrónimos

AGREE Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AP Antipsicóticos
APA American Psychiatric Association
APG Antipsicóticos de primera generación
APS Atención primaria en salud
ASG Antipsicóticos de segunda generación o atípicos
BZD Benzodiacepina
CIE-10 Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.a ed.
DSM 5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5.a. rev
EA Eventos adversos
ECA Experimento clínico aleatorizado
EEG Electroencefalograma
ECG Electrocardiograma
FDA Food and Drug Administration
GEG Grupo Elaborador de Guía
GPC Guía de Práctica Clínica
GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HEVES Hospital de Emergencias de Villa El Salvador
HHV Hospital Hermilio Valdizán
HVLH Hospital Víctor Larco Herrera

IMSS Instituto Mexicano del Seguro Social
MEB Medicina Basada en Evidencias
mg Miligramos
NICE National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT Número Necesario a Tratar
OADI Oficina de Apoyo a la Investigación y a la Docencia
OMS Organización Mundial de la Salud
OPS Organización Panamericana de la Salud
PICO Poblation/Intervention/Comparison/Outcome
SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIS Sistema Integral de Salud
SNC Sistema nervioso central
TAG Trastorno de Ansiedad Generalizada
TCC Terapia Cognitivo Conductual

I.4. Declaración de conflictos de interés

Ningún miembro declaró presentar conflictos de interés en los últimos 5 años en relación con el tópico de la GPC. Los formularios físicos de estas declaraciones se encuentran archivados en OADI.

I.5. Antecedentes

A nivel internacional existen varios documentos de referencia como GPC para el TAG (del NICE, por ejemplo), mientras que a nivel nacional contamos como referencia solamente a las GPC del HVLH y del HEVES. Encontrándose información importante sobre MEB para el TAG en otros documentos que abordan Trastornos de Ansiedad en general u otros que son artículos científicos, los cuales se consignan en la sección de referencias bibliográficas.

II. Métodos

2.1 Alcance y objetivos de la GPC

La presente GPC, aborda recomendaciones para el diagnóstico y manejo del TAG en adultos, dirigidas a mejorar la calidad y reducir la inequidad en la atención de personas con TAG, en el ámbito clínico institucional.

Sus objetivos son:

- Elevar la calidad médica asistencial que se brinda para el TAG en beneficio de las personas que se atienden en la Consulta Externa del HHV mediante la homogenización de criterios de atención del TAG por parte de los psiquiatras que atienden en la Consulta Externa del HHV: afinando la precisión diagnóstica y la recolección de datos para investigación clínica y unificando el manejo psicofarmacológico en base a la mejor evidencia y grado de recomendación.

- Cumplir con los objetivos funcionales y estratégicos del HHV siguiendo las pautas del MINSA.

2.2 Ámbito asistencial

Población: la presente GPC considera recomendaciones para el diagnóstico y manejo de adultos de ambos sexos diagnosticados con TAG por el psiquiatra, de acuerdo con el CIE-10 y que reciban asistencia en el HHV.
Su uso es de carácter obligatorio en el HHV. Además, se podría considerar como una referencia para ser utilizado otros espacios clínicos especializados o de un Hospital General. Esta GPC no considera gestantes o adultos mayores ni población infantil.

Usuarios: esta GPC es de aplicación por el psiquiatra en el área de Consulta Externa del área de Adultos del HHV.

2.3 Formulación de las preguntas

Se realizaron las preguntas clínicas en el formato PICO (population, intervention, comparison y outcome, por sus siglas en inglés), en relación con la población, intervención, comparación y desenlaces las cuales fueron validadas con la participación del panel de expertos clínicos del GEG. Estas preguntas fueron focalizadas en el tratamiento del TAG en adultos, según los alcances de esta Guía de Práctica Clínica.

2.4 Búsqueda sistemática y evaluación de la calidad de GPC

Se realizó una búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica que respondieran a nuestras preguntas PICO, y ante el limitado tiempo que se nos asignó, escogimos aquellas que tenían un mayor grado de evidencia y/o estaban más actualizadas. Se consultaron bases de datos específicas, metabuscadores y repositorios de Guías de Práctica clínica en la Web de Instituciones de reconocido prestigio a nivel mundial.
Las bases de datos y Metabuscadores usados fueron PubMed / MEDLINE, Ovid, Cochrane y EMBASE. En cuanto a los repositorios de Guías de Práctica Clínica revisados fueron: America Psychiatric Assosiation (APA), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Repositorio Científico del Instituto Nacional de Salud del Perú (INS), National Institute for Clinical Excellence (NICE), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México (CENETEC) y Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS.
El proceso de búsqueda de guías se efectuó inicialmente de forma general, en los repositorios mencionados y se escogieron las guías que respondieran nuestras preguntas PICO. Para evaluar la calidad de las guías seleccionadas: Una vez que se identificaron las probables GPC, se discutió dentro del GEG, se escogieron 05 y luego 02 revisores independientes sometieron a las guías al instrumento AGREE II que está validado y universalmente empleado, se escogieron aquellas con puntaje aprobatorio (promedio total mayor de 60% y puntuación mayor del 60% en los siguientes dominios: alcance y objetivos,

rigor metodológico y aplicabilidad). Finalmente se decidió tener como base las guías aprobadas para la elaboración de ésta.

Las guías que obtuvieron los más altos puntajes de AGREE II fueron la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria de Madrid, la Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto del Instituto Mexicano del Seguro Social y la Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care del NICE (Anexo N ° 2).

Se acordó utilizar el método de adopción de las partes que respondieran a nuestras preguntas PICO, según recomendación del método GRADE-ADOLOPMENT. Cuando se encontró alguna recomendación que requería una adaptación a nuestra realidad se realizó una búsqueda.

Se realizó la construcción de la matriz general de las preguntas y recomendaciones para identificar y comparar estas últimas.

Luego se realizó una matriz de Criterios para evaluar la suficiencia y calidad de las búsquedas por cada pregunta PICO (Anexo N ° 4). Los resultados de dichos criterios podían calificar como Adecuada, Insuficiente o Inadecuada. Se seleccionó para cada pregunta las guías que calificaban como ADECUADA.

Tras haber seleccionado la guía más adecuada para cada pregunta PICO se realizó la Hoja de Evaluación-Aceptabilidad/Aplicabilidad- ADAPTE para verificar si era posible adoptar o adaptar esa recomendación a nuestro medio (Anexo N ° 5).

2.5 Proceso de revisión y síntesis del conjunto de la evidencia

Debido a la planificación y la programación de tiempos del GEG, se procedió a adoptar las recomendaciones más convenientes, sintetizándolas en cuadros detallados más adelante.

2.6 Gradación del cuerpo de la evidencia

La calificación del cuerpo de la evidencia y la formulación de las recomendaciones se efectuaron utilizando el sistema GRADE.

Tabla N ° 1 Niveles de evidencia

Calidad de la evidencia GRADE	Características
Alta ⊕⊕⊕⊕	Existe muy poca probabilidad que nuevos estudios cambien la certeza de los resultados.
Moderada ⊕⊕⊕O	Probablemente puedan existir nuevos estudios que influyan en la confianza de los resultados estimados y puedan modificarlo.
Baja ⊕⊕OO	Es muy probable que nuevos estudios influyan en la confianza de los resultados estimados y los modifiquen.
Muy baja ⊕OOO	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Tabla N ° 2 Fuerza de la recomendación

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Los efectos deseables superan los efectos indeseables. Se recomienda hacerlo.
Débil a favor	Los efectos deseables probablemente superan los efectos indeseables. Se sugiere hacerlo.
Débil en contra	Los efectos indeseables probablemente superan los efectos deseables. Se sugiere no hacerlo.
Fuerte en contra	Los efectos deseables superan los efectos deseables. Se recomienda no hacerlo.
Punto de buena práctica	Recomendación considerada como incuestionable por ser obvia en la práctica clínica. Además, apoya o complementa en base a la experiencia la recomendación a la que se dirige.

2.7 Actualización de la GPC:

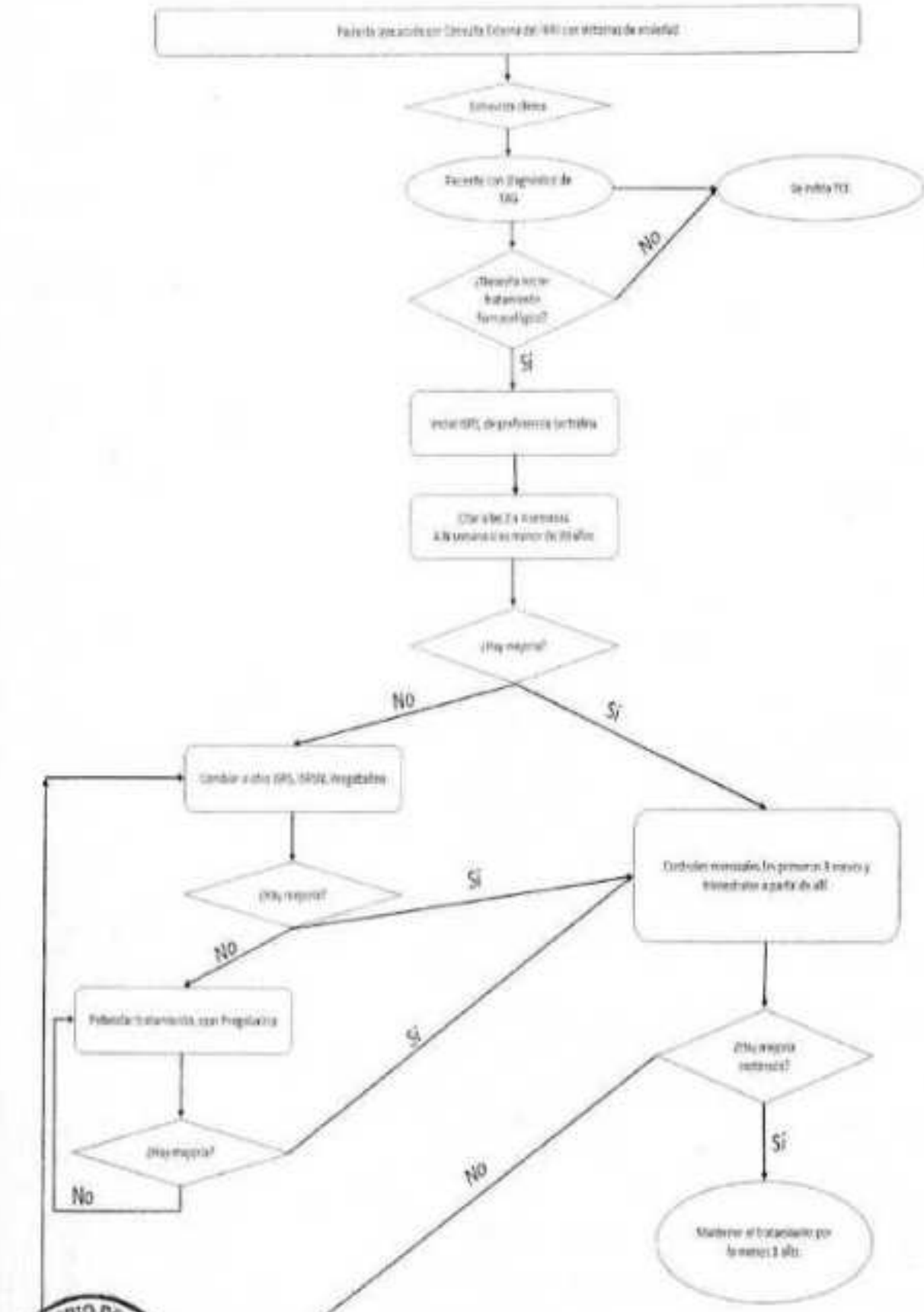
En nuestra situación especifica no se pudo realizar la actualización de la Guía de Práctica Clínica previa de nuestra institución puesto que no estaba elaborada, por lo que se adoptó el método ADOLOPMENT-GRADE, para adaptar/adoptar guías actualizadas y que se pudieran aplicar en nuestra realidad.

2.8 Necesidades de investigación identificados en esta GPC

Se ha visto la necesidad de investigar en el tratamiento de pacientes con diversa comorbilidad que tiene diagnóstico de TAG, lo cual se ve limitado por la escasez de recursos en el sector salud.

III. Resumen de la GPC

III.1. Flujogramas del manejo del problema


No
Si
No
Si
No
Si
Si
No
Si
No

III.2. Lista completa de recomendaciones

III.2.1 Lista de preguntas PICO

Diagnóstico del TAG

¿En adultos con posible diagnóstico de TAG es la entrevista clínica el método de elección diagnóstico más efectivo que los instrumentos o escalas psicométricas?

Tratamiento del TAG

1. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG los ISRS son el tratamiento de elección en comparación con los ISRSN para el control de los síntomas?
2. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG los controles iniciales periódicos de 2 a 4 semanas miden mejor la efectividad del tratamiento que los controles mensuales?
3. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el tiempo de tratamiento farmacológico mínimo por un año es más efectivo que mantenerlo por 6 meses para evitar recaídas?
4. ¿En pacientes adultos con diagnóstico de TAG a quienes no les fue efectivo el uso de un antidepresivo, es la Pregabalina más efectiva que las estrategias de potenciación para el alivio de los síntomas?
5. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el uso de valeriana o magnesio es más efectivo que los antidepresivos para remisión de síntomas?
6. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG es el tratamiento con Benzodiacepinas por 4 semanas más adecuado que el uso por un tiempo más prolongado para el alivio rápido de los síntomas?
7. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el tratamiento psicoterapéutico con TCC es más efectivo que otras psicoterapias para el control de los síntomas?

III.2.2 Resumen de recomendaciones

Tabla N ° 2 Resumen de las recomendaciones

N °	Recomendación	Fuerza de la recomendación	Nivel de evidencia
1	Se recomienda que el diagnóstico de TAG se base en la entrevista clínica.	Punto de buena práctica	Baja ⊖⊕OO
2	Se recomienda el uso de ISRS como tratamiento farmacológico de elección para el TAG. • Considere como primera opción a Sertralina.	Fuerte a favor	⊕⊕⊕⊕ Alta

	• De no ser efectiva, ofrezca otro ISRS o un ISRSN, teniendo en cuenta los factores particulares de cada persona. Si indica Venlafaxina debe tener en cuenta el riesgo de suicidio y la probabilidad de sobredosis tóxica.		
3	Se recomienda revisar la efectividad y los efectos secundarios de los antidepresivos cada 2 a 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y cada 3 meses en adelante. En personas menores de 30 años se debe citar el primer control a la semana de prescribir el ISRS o el ISRSN por el riesgo de ideación suicida.	Fuerte a favor	Moderada ⊕⊕⊕◯
4	Se recomienda mantener el tratamiento con antidepresivos por lo menos 12 meses, debido al alto riesgo de recaídas.	Fuerte a favor	Moderada ⊕⊕⊕◯
5	Se recomienda considerar el uso de Pregabalina si la persona no puede tolerar el uso de ISRS o ISRSN. Considere, además, ofrecer combinaciones de antidepresivos o potenciar el antidepresivo con otro fármaco, pero tenga en cuenta los efectos adversos y las interacciones de los fármacos.	Débil a favor	Moderada ⊕⊕⊕◯
6	No se recomienda el uso de la valeriana o el magnesio como tratamiento de elección en personas con TAG.	Fuerte en contra	Muy baja ⊕◯◯◯
7	Se recomienda la utilización a corto plazo de las BZD, no más allá de 4 semanas, y cuando sea crucial el control rápido de los síntomas o mientras se espera la respuesta del tratamiento con antidepresivos o TCC.	Fuerte a favor	Moderada ⊕⊕⊕◯
8	Se recomienda TCC como uno de los tratamientos de elección para el TAG por su efectividad en la reducción de los síntomas de ansiedad, preocupación y tristeza, tanto a corto como a largo plazo, aunque se deben tener en cuenta las preferencias del paciente.	Fuerte a favor	Moderada ⊕⊕⊕◯

IV. Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la evidencia

a. Factores de riesgo y prevención

Con relación a los factores de riesgo y prevención, existe información basada en evidencia desde hace mucho, que indica que: ser mujer, tener familiares con TAG, tener un problema de salud físico o mental previo o concomitante, haber tenido dinámicas familiares con disfuncionalidad, tener condiciones psicosociales específicas, llevar estilos de vida insalubres y estresantes son factores de riesgo de TAG. Varias GPC indican que es una recomendación de buena práctica indagar en las personas la presencia de estos factores, siendo hasta el momento la mejor manera de prevenir la aparición del TAG, detectando e interviniendo en estos de manera temprana antes que aparezca la patología (en el infradiagnóstico).

b. Diagnóstico

¿En adultos con posible diagnóstico de TAG es la entrevista clínica el método de elección diagnóstico más efectivo que los instrumentos o escalas psicométricas?

Recomendación:

Según la Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto del IMSS, se recomienda que el diagnóstico de TAG se base en la entrevista clínica ya que las escalas o instrumentos por sí mismas no generan diagnósticos y en ningún caso la sustituyen.
Esta es una recomendación de buena práctica clínica basada en evidencia fuerte a favor.

En relación al diagnóstico del TAG, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), establece los criterios para diagnosticar los trastornos mentales. El grupo elaborador de GPC del IMSS encontró que la Guía de la APA en el año 2000, señala que se dará preferencia la entrevista clínica para el diagnóstico, recomendación que también encontraron en la GPC Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria del 2008. Este último documento, además, señala que las escalas psicométricas no generan diagnósticos sino sirven para indicar sospecha del diagnóstico, utilizándose como cribaje, apoyo para fortalecer el diagnóstico, para monitoreo o investigación.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación
El principal beneficio de esta recomendación es fundamentar que el diagnóstico de TAG es clínico, y de esa manera se fomente la estandarización y registro de los criterios, los cuales ya se encuentran establecidos.

Valores y preferencias
Siempre se preferirá establecer el diagnóstico de TAG con la entrevista clínica, siendo los instrumentos o escalas psicométricas considerados exámenes auxiliares de orientación o de refuerzo diagnóstico.

Aceptabilidad
Es una recomendación aceptable.

Factibilidad
La factibilidad está en función al conocimiento de los criterios clínicos que se deben cumplir, por parte de los médicos encargados de la atención de personas con TAG.

Uso de recursos
No se cuenta con estudios de recursos para esta recomendación, pero se deduce que son mínimos ya que esta recomendación está en función al manejo de información y no de recursos.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Las consecuencias favorables son importantes, no encontrándose consecuencias desfavorables en la recomendación.

Por consiguiente, el GEG del HHV, ve por conveniente adoptar la recomendación de la guía fuente porque nuestra realidad nos permite contar con psiquiatras capacitados en el conocimiento del CIE-10 y en entrevista clínica, resaltando que el registro adecuado de los criterios diagnósticos, además, ayudaría a futuras investigaciones.

c. Tratamiento y seguimiento del paciente

1. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG los ISRS son el tratamiento de elección en comparación con los ISRSN para el control de los síntomas?

Recomendación:

Según la GPC del NICE, se recomienda el uso de ISRS como tratamiento farmacológico de elección para el TAG.

- **Considere como primera opción a Sertralina.**
- **De no ser efectiva, ofrezca otro ISRS o un ISRSN, teniendo en cuenta los factores particulares de cada persona. Si indica Venlafaxina debe tener en cuenta el riesgo de suicidio y la probabilidad de sobredosis tóxica.**

Esta es una recomendación de fuerte a favor basada en evidencia alta.

Los grupos elaboradores de GPC del IMSS, de la Agencia Lain Entralgo de España y del NICE, señalan que el uso de antidepresivos es el tratamiento farmacológico de elección para el TAG, habiendo demostrado ser eficaz. Si bien la GPC del IMSS se basa en una revisión Cochrane (el estudio de Kapczinski F.) que ha sido retirada para su revisión por un nuevo grupo de autores, una GPC alemana la cita como última referencia el 2019.

La Guía española señalan la existencia de un ECA que utiliza antidepresivos: Imipramina, Paroxetina y Trazodona, como una de las primeras revisiones sistemáticas que utiliza estos fármacos para el tratamiento del TAG, constatando una eficacia comparable entre las benzodiazepinas y los antidepresivos para el tratamiento agudo, hallazgo que ha sido resaltado por varios otros estudios los últimos años.

También en esa misma guía indican que cuando se revisa la eficacia de los antidepresivos Imipramina, Venlafaxina y Paroxetina frente al placebo y su grado de aceptación, midiendo los resultados en términos de "ausencia de respuesta" (la respuesta definida como ausencia de síntomas suficientes para cumplir criterios diagnósticos, con puntuaciones de 1 o 2 –muchísima mejoría– en la Clinical Global Impressions-CGI o Escala de Impresión Clínica Global), "tasa de abandono" y "efectos secundarios específicos", se observa que existe mayor probabilidad de respuesta al tratamiento a corto plazo en el caso de los antidepresivos que en el placebo, con un NNT global para los antidepresivos de 5,5 (IC del 95%:4,1;8,4), donde no se encuentran

diferencias significativas en cuanto a abandonos, entre ambos, y que los efectos secundarios son más frecuentes en los grupos tratados con fármacos que en aquellos tratados con placebo. El que las tasas de abandono no presenten diferencias entre los grupos tratados con antidepresivos y aquellos tratados con placebo sugiere que los pacientes con TAG pueden tolerar bien el uso de estos fármacos. Cuando se comparan los antidepresivos tricíclicos con los nuevos antidepresivos, los resultados en eficacia y tolerabilidad son similares para la Paroxetina y la Imipramina. Aunque usualmente la Venlafaxina y la Paroxetina se asocian con un mejor perfil de grado de aceptación, no se encontraron diferencias con la Imipramina tricíclica en términos de abandonos, que es posiblemente el indicador más sólido del grado de aceptación.

Otra revisión sistemática y ensayos posteriores amplían la evaluación de los antidepresivos mencionados anteriormente con la Sertralina, Escitalopram y Opipramol, comparándolos con placebo. Se observa que estos fármacos aumentan las tasas de respuesta y mejoran los síntomas del TAG. Investigaciones con otros antidepresivos para el tratamiento del TAG destacan el papel de otros fármacos, como la Duloxetina, por su buena tolerancia y su eficacia en comparación con placebo para reducir las alteraciones funcionales de los pacientes y mejorar su calidad de vida y bienestar. Hacen falta más estudios sobre su eficacia en comparación con otros antidepresivos.

Los efectos adversos encontrados para las familias de antidepresivos citados anteriormente se asocian con sedación, mareos, náuseas, sequedad de boca, estreñimiento, caídas y disfunción sexual, entre otros, aunque en muchos de los ensayos no se refleja su significación estadística. Sí hay evidencia de que la mayoría de ellos (salvo el mareo y la disfunción sexual) disminuyeron a los 6 meses en aquellos pacientes que continuaron con la medicación. Por otra parte, la interrupción brusca del tratamiento con ISRS se asoció con efectos adversos como mareo, cefalea, náuseas, vómito, diarrea, trastornos de movimiento, insomnio, irritabilidad, alteraciones visuales, letargo, anorexia y estados de desánimo. En relación con la utilización de los ISRS hay que tener en cuenta un posible riesgo aumentado de autolesiones, suicidios e hiponatremia.

La FDA alerta de complicaciones cuando se toman durante el embarazo: malformaciones congénitas, sobre todo cardiacas, si se usa la paroxetina en el primer trimestre del embarazo, aumentando su categoría de riesgo en el embarazo de la C a la D (clasificación de la FDA de los medicamentos según su potencial teratógeno). Además, cuando se toman los ISRS en las últimas fases del embarazo, hay cierta evidencia de la interferencia de estos fármacos con los sistemas respiratorio y parasimpático en los neonatos, y se observa un mayor riesgo de síntomas respiratorios y del sistema nervioso central. También pueden encontrarse hipoglucemias y problemas de adaptación neonatal. Si bien todos estos resultados no son siempre debidos a la toxicidad o retirada de los ISRS. Para disminuir el riesgo potencial de efectos adversos neonatales se debe usar la dosis eficaz más baja de ISRS, la duración de tratamiento más corta posible y como monoterapia, siempre que sea factible. Durante el embarazo, en la elección del tratamiento se debe considerar, por tanto, si las ventajas potenciales debidas a los ISRS prescritos para la madre superan los posibles riesgos para el feto.

Las guías del NICE, consideran la utilización de antidepresivos como uno de los tratamientos de elección para el TAG. La guía de la Asociación Psiquiátrica Canadiense

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

sitúa en la primera línea del tratamiento farmacológico a la Paroxetina, Escitalopram, Sertralina y Venlafaxina de liberación prolongada por sus mejoras significativas en la calidad de vida y en los síntomas relacionados con la discapacidad funcional. Estos fármacos han demostrado eficacia a largo plazo, con tasas de respuesta que siguen aumentando más allá de los 6 meses de tratamiento. Para los pacientes que interrumpen el tratamiento existe un riesgo de recaída del 20% al 40% entre 6 y 12 meses después de la interrupción del mismo. Se sugiere, pues, que el tratamiento a largo plazo será a menudo necesario.

La GPC del NICE, señala a la Sertralina como la primera opción por ser la más costo-efectiva y señala que la indicación de tratamiento farmacológico debe ser en aquellas personas que hayan recibido terapia psicológica previa sin éxito o que presenten disfuncionalidad importante.

Cuando se habla de ISRSN, La GPC de la Agencia Lain Entralgo menciona como único ISRSN a la Venlafaxina, y señala que debe ser la de liberación prolongada, mientras que la GPC del IMSS y el NICE indican que al elegirla se deberá tener en cuenta si el paciente es hipertenso, pues la patología debe estar controlada, y en caso de utilizarla la dosis no debe ser mayor a 75 mg/día. No recomiendan el uso en pacientes con alto riesgo de arritmias (señalan que tendría efectos cardiotóxicos e hipertensivos especialmente si se superan las dosis de 75mg/día). Además, el NICE indica que se debe tener en cuenta el riesgo de suicidio con este fármaco y la probabilidad de sobredosis tóxica.

La guía de NICE señala también que este fármaco tiene mayor coste que los ISRS y tiene mayor probabilidad de interrupción del tratamiento por los efectos secundarios que puedan aparecer, siendo la efectividad la misma.

Las tres Guías consultadas indican de manera similar que, si la respuesta a dosis óptimas de un ISRS es inadecuada o no es bien tolerada, debe cambiarse a otro ISRS. En el caso de la GPC del NICE, señala que incluso en este paso se puede ofrecer un ISRSN, aunque las otras dos indican que de no haber mejoría después de 8 a 12 semanas, se tiene que considerar la utilización de otro fármaco con diferente mecanismo de acción (ISRSN, ADT). Se debe tener siempre en cuenta los factores particulares de cada persona.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

El principal beneficio de esta recomendación es estandarizar el tratamiento efectivo en pacientes con TAG, teniendo en cuenta los efectos adversos de estos.

En ese sentido es relevante conocer la particularidad de la salud del paciente para la elección del antidepresivo.

Valores y preferencias

En los estudios se pone de manifiesto que los efectos benéficos son superiores al placebo, mejorando y manteniéndose más allá de los 6 meses, permitiendo que las personas recuperen parte de su funcionalidad.

Aceptabilidad

La aceptabilidad de estos fármacos por parte de las personas será mejor si existe una educación en cuanto a los efectos benéficos y adversos que tienen, cuando se indican.

Factibilidad
La factibilidad está en función al conocimiento farmacológico de los antidepresivos por parte de los psiquiatras encargados de la atención de personas y de la gestión que pueda hacer la institución para el ingreso de nuevos fármacos a la lista de los medicamentos con los que cuenta el HHV.

Uso de recursos
No se encontraron estudios económicos.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables
Las consecuencias favorables son mayores que las desfavorables, lo que hace que el balance general a favor.
Finalmente, el panel de expertos concluye que se debe recomendar la elección del antidepresivo de manera individualizada para el tratamiento farmacológico del TAG.

Por consiguiente, el grupo elaborador de guías de práctica clínica del Hospital Hermilio Valdizán, ve por conveniente adoptar la recomendación de las guía fuente porque nuestra realidad como Hospital especializado nos permite contar con una variedad de antidepresivos así como un buen grupo de especialistas con amplia experiencia en el manejo de estos psicofármacos y que asumen la psiquiatría individualizada, donde se toma en cuenta las características propias de cada paciente, las comorbilidades de los mismos, los efectos secundarios de los medicamentos, las interacciones medicamentosas si es que estas ocurriesen, usando una polifarmacia responsable si es que esta se requiriese y además que la mayoría de nuestros pacientes se encuentran afiliados al SIS, por lo que es muy factible su utilización.

2. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG los controles iniciales periódicos de 2 a 4 semanas miden mejor la efectividad del tratamiento que los controles mensuales?

Recomendación:

> **Según la GPC del NICE, se recomienda revisar la efectividad y los efectos secundarios de los antidepresivos cada 2 a 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y cada 3 meses en adelante.**
> **En personas menores de 30 años se debe citar el primer control a la semana de prescribir el ISRS o el ISRSN por el riesgo de ideación suicida.**
> **Esta es una recomendación de débil a favor basada en evidencia moderada.**

De las guías consultadas, la del NICE es la que establece una temporalidad en el seguimiento, indicando que se debe revisar la efectividad y los efectos secundarios del fármaco cada 2 a 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y cada 3 meses en adelante. Resalta, además, que en personas menores de 30 años se debe citar el primer control a la semana de prescribir el ISRS o el ISRSN por el riesgo de ideación suicida que se ha visto en los estudios.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación
Esta recomendación implica solo beneficio para la persona en tratamiento del TAG, no conlleva ningún daño potencial. Un seguimiento adecuado que además es cercano permitirá evidenciar tanto los efectos benéficos y los adversos.

Valores y preferencias
Recomendación de alto valor, que podría aumentar la preferencia de la persona hacia la adherencia al tratamiento.

Aceptabilidad
El GEG determinó que esta recomendación es aceptable.

Factibilidad
La factibilidad estará en función de la disponibilidad de médicos y citas en la consulta externa del HHV. Área con muy alta demanda, por lo que se considera por ahora poco factible y se sugiere realizar la mejora de los procesos implicados para implementar esta recomendación.

Uso de recursos
No se ha encontrado estudios económicos de esta recomendación, por lo que sí será importante realizar investigaciones futuras.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables
Las consecuencias favorables son mayores que las desfavorables, lo que hace que el balance general a favor.
Finalmente, el panel de expertos concluye que se debe seguir esta recomendación y ve por conveniente adoptarla en base a nuestra realidad como Hospital especializado, donde contamos con variedad de antidepresivos, especialistas con amplia experiencia en el manejo de estos psicofármacos (varios de ellos cubiertos por el SIS) y que asumen la psiquiatría individualizada, donde se toma en cuenta las características propias de cada paciente, las comorbilidades de los mismos, los efectos secundarios de los medicamentos, las interacciones medicamentosas si es que estas ocurriesen, usando una polifarmacia responsable si es que esta se requiriese.

3. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el tiempo de tratamiento farmacológico mínimo por un año es más efectivo que mantenerlo por 6 meses para evitar recaídas?

Recomendación:

Según la GPC del NICE, se recomienda mantener el tratamiento con antidepresivos por lo menos 12 meses, debido al alto riesgo de recaídas.
Esta es una recomendación de débil a favor basada en evidencia moderada.

Las guías consultadas coinciden con que los antidepresivos indicados han demostrado beneficios mantenidos y mejoras continuadas a lo largo de 6 a 12 meses de tratamiento, la guía del NICE indica a la persona con tratamiento de TAG continuar con el tratamiento farmacológico efectivo por un año. Todas señalan el alto riesgo de recaída, colocando un riesgo de 20% a 40% tras la interrupción de este. Es la GPC del NICE la que establece sin dubitar que el mantenimiento del tratamiento tiene que ser mínimo por 1 año.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación
El beneficio para la persona en tratamiento del TAG es grande cuando se sigue esta recomendación.

Valores y preferencias
El valor de esta recomendación es alto, aunque la preferencia es incierta, pues las tasas de abandono del tratamiento no son bajas.

Aceptabilidad
El GEG determinó que esta recomendación es aceptable.

Factibilidad
Se observa que esta recomendación será factible en la medida que se garantice la continuidad del abastecimiento de los medicamentos y se evite la interrupción del mismo. Teniendo en cuenta que nuestros pacientes se encuentran afiliados al SIS.

Uso de recursos
No se ha encontrado estudios económicos de esta recomendación.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables
Las consecuencias favorables son mayores que las desfavorables, lo que hace que el balance general a favor.
Finalmente, el panel de expertos concluye que se debe seguir esta recomendación y ve por conveniente adoptarla en base a nuestra realidad.

4. ¿En pacientes adultos con diagnóstico de TAG a quienes no les fue efectivo el uso de un antidepresivo, es la Pregabalina más efectiva que las estrategias de potenciación para el alivio de los síntomas?

Recomendación:

Según la GPC del NICE, se recomienda:

Considerar el uso de Pregabalina si la persona no puede tolerar el uso de ISRS o ISRSN.

Considere, además, ofrecer combinaciones de antidepresivos o potenciar el antidepresivo con otro fármaco, pero tenga en cuenta los efectos adversos y las interacciones de los fármacos.

Esta es una recomendación de débil a favor basada en evidencia baja.

La Pregabalina es un clasificado como un anticonvulsivante que, comparado con el placebo, demuestra ser eficaz en los síntomas psíquicos y somáticos del TAG y, además, es bien tolerada por la mayor parte de pacientes. Los efectos adversos se asocian con somnolencia, vértigos y dolor de cabeza. La experiencia clínica con este fármaco es limitada, pero en base a experiencias clínicas revisadas, se pueden indicar en pacientes con TAG refractarios o, según el NICE, cuando la persona no puede tolerar el uso de ISRS o ISRSN. Antes de indicar este fármaco, se recomienda ofrecer combinaciones de antidepresivos o potenciar el antidepresivo con otro fármaco, teniendo en cuenta los efectos adversos y las interacciones de los fármacos.

Las Guías consultadas, además, recomiendan ofrecer combinaciones de antidepresivos o potenciar el antidepresivo con otro fármaco, teniendo en cuenta los efectos adversos y las interacciones de los fármacos. Éstas, además, coinciden en que no se justifica el empleo de neurolépticos como tratamiento único, sin embargo, muestran ensayos de pequeño tamaño muestral y abiertos sugieren que los antipsicóticos atípicos Olanzapina, Risperidona y Ziprasidona pueden tener algún beneficio como fármacos adyuvantes en el tratamiento del TAG refractario, si bien hacen falta ensayos controlados con placebo, aleatorizados doble ciego y de mayor potencia para comprobar su eficacia y seguridad. Es la GPC del NICE, la que establece la consideración del tratamiento de potenciación.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

El grupo de personas a quienes no les fue efectivo un antidepresivo podría obtener beneficios de esta recomendación. Siendo importante considerar los efectos adversos particulares de cada psicofármaco, algo que debe considerarse cuando se obtienen los datos individuales de las personas que recibirán tratamiento para el TAG.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación es incierto, dependiendo del juicio clínico y preferencias individuales de cada persona según su situación.

Aceptabilidad

Al no contar con información sólida de los valores y preferencias de la recomendación en la población, el foro de expertos llegó a la conclusión que es necesario investigar en este tema.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación también dependerá de la gestión que se realice para contar con el abastecimiento del fármaco. Actualmente, se cuenta con otro gabapentinoide (Gabapentina), el cual no tiene suficientes estudios que respalden su utilidad en el tratamiento del TAG.

Uso de recursos

No se cuenta con estudios de recursos para esta recomendación.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Las consecuencias favorables son mayores que las desfavorables, lo que hace que el balance general a favor.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se debe seguir esta recomendación y ve por conveniente adoptarla en base a nuestra realidad como Hospital especializado, donde contamos con variedad de antidepresivos, especialistas con amplia experiencia en el manejo de estos psicofármacos (varios de ellos cubiertos por el SIS) y que asumen la psiquiatría individualizada, donde se toma en cuenta las características propias de cada paciente, las comorbilidades de los mismos, los efectos secundarios de los medicamentos, las interacciones medicamentosas si es que estas ocurriesen, usando una polifarmacia responsable si es que esta se requiriese.

5. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el uso de valeriana o magnesio es más efectivo que los antidepresivos para remisión de síntomas?

Recomendación:

Según la Guía de la Agencia Laín Entralgo, no se recomienda el uso de la valeriana o el magnesio como tratamiento de elección en personas con TAG. **Esta es una recomendación de fuerte en contra basada en evidencia muy baja.**

La Guía española consultada indica que no hay estudios suficientes sobre la eficacia de la valeriana y magnesio para favorecer el uso de los mismos. Si bien se ha hecho estudios de preparados con los extractos de plantas (valeriana) unidas al magnesio en cantidades fijas que han demostrado, en un ECA, ser superior al placebo, reduciendo la ansiedad ligera o moderada en pacientes con TAG. Parece que la diferencia se vio afectada con el pasar del tiempo, viéndose efectos secundarios molestos a nivel de sistema digestivo por lo que aún falta investigaciones que aclaren el efecto de estos en el tratamiento del TAG. Estos estudios también han recibido críticas por su baja calidad metodológica y poca cantidad, lo que no permitiría extraer conclusiones acerca de la eficacia o seguridad de su uso.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

No se observan beneficios significativos de estas prácticas.

Valores y preferencias

Pese a que podría ser de preferencia para las personas en nuestro contexto, su valor es incierto.

Aceptabilidad

El GEG optó por optar la no recomendación de este tipo de prácticas en base a lo hallado.

Factibilidad
No es factible además la indicación de este tipo de prácticas.

Uso de recursos
No se cuenta con estudios de recursos para esta recomendación, pero se deduce que son mínimos.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables
No existe un balance de consecuencias, hacen falta más estudios, por lo que se optó por la no recomendación.

6. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG es el tratamiento con Benzodiacepinas por 4 semanas más adecuado que el uso por un tiempo más prolongado para el alivio rápido de los síntomas?

Recomendación:

Según la GPC de la Agencia Lain Entralgo, se recomienda la utilización a corto plazo de las BZD, no más allá de 4 semanas, y cuando sea crucial el control rápido de los síntomas o mientras se espera la respuesta del tratamiento con antidepresivos o TCC.

Esta es una recomendación de fuerte a favor basada en evidencia moderada.

Las BZD son agentes depresores del sistema nervioso y tienen efectos generales contra la ansiedad, ya que promueven la relajación física y mental, reduciendo la actividad nerviosa en el cerebro (acción gabaérgica). Las BZD se encuentran dentro del grupo de fármacos que han demostrado su efectividad en el tratamiento del TAG.
En las Guías revisadas se establece que el tratamiento farmacológico con benzodiacepinas en TAG ha demostrado ser eficaz. Primariamente reducen más los síntomas somáticos que los psíquicos, se señala que su uso deber ser al inicio, en las reagudizaciones y en el tratamiento a corto plazo (para el control rápido de los síntomas. Es importante tener en cuenta que su uso se asocia a un mayor riesgo de dependencia, tolerabilidad, sedación, accidentes de tráfico y efectos de su retirada (ansiedad de rebote). No se recomienda su uso más allá de las 4 a 6 semanas, mientras se espera a la respuesta del tratamiento con antidepresivos o TCC.
Durante el embarazo la evidencia existente no es suficiente para determinar si las ventajas potenciales de las BZD para la madre superan a los posibles riesgos para el feto, por lo que se indica que, para evitar el riesgo potencial de defectos congénitos, se debe usar la dosis eficaz más baja de BZD, la duración de tratamiento más corta posible. Si se necesitan concentraciones más altas, se debería dividir, la dosificación diaria en dos o tres dosis, evitando el empleo durante el primer trimestre. En etapas avanzadas del embarazo o durante la lactancia, las BZD pueden causar efectos adversos en los neonatos (hipotonía neonatal, síndrome de retirada, sedación e hipotermia).
El Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam y Diazepam han demostrado ser eficaces en el tratamiento del TAG, e incluso se consideran como tratamiento de segunda línea. No

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

hay suficiente evidencia que evalúe la eficacia del clonazepam, de vida media larga y bajo potencial para la ansiedad de rebote, pero es probable que obtenga beneficios similares a los de otras BZD.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación
El beneficio es en el manejo a corto plazo y en las situaciones agudas, se deberá tener en cuenta los daños potenciales en caso particulares (embarazo, adicción).

Valores y preferencias
Recomendación de alto valor y con preferencia por el rápido alivio de los síntomas,

Aceptabilidad
El GEG determinó que esta recomendación es aceptable.

Factibilidad
Es factible.

Uso de recursos
No se cuenta con estudios de recursos para esta recomendación.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables
El balance general es favorable, debido a los beneficios a corto plazo que conlleva.
Por consiguiente, el GEG del HHV, ve por conveniente adoptar la recomendación en la que coinciden las guías fuentes porque nuestra realidad como Hospital especializado nos permite contar con un buen grupo de especialistas con amplia experiencia en el manejo de estos psicofármacos y que asumen la psiquiatría individualizada, donde se toma en cuenta las características propias de cada paciente, las comorbilidades de los mismos, los efectos secundarios de los medicamentos, las interacciones medicamentosas si es que estas ocurriesen, usando una polifarmacia responsable si es que esta se requiriese.

7. ¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el tratamiento psicoterapéutico con TCC es más efectivo que otras psicoterapias para el control de los síntomas?

Recomendación:

Según la GPC de la Agencia Lain Entralgo, se recomienda TCC como uno de los tratamientos de elección para el TAG por su efectividad en la reducción de los síntomas de ansiedad, preocupación y tristeza, tanto a corto como a largo plazo, aunque se deben tener en cuenta las preferencias del paciente.

Esta es una recomendación de fuerte a favor basada en evidencia moderada.

La Terapia Cognitiva Conductual (TCC) es una técnica psicológica que se ha establecido como uno de los tratamientos de elección para el Trastorno de Ansiedad Generalizada

(TAG) por su efectividad en la reducción de los síntomas de ansiedad, preocupación y tristeza, tanto a corto como a largo plazo, aunque se deben tener en cuenta las preferencias del paciente. Se cuentan con estudios como un ECA realizado en el contexto de Atención Primaria, en el que los psicólogos proporcionan TCC en el propio centro de salud, se combina la utilización de TCC y el diazepam. La TCC consistió en 7 sesiones en un periodo de nueve semanas. Los pacientes recibieron intervenciones como terapia cognitiva y relajación muscular progresiva, y se llevaban tarea a casa, trabajando la técnica de exposición a las situaciones y pensamientos generadores de ansiedad. La valoración de la eficacia, utilizando la escala de Hamilton, continuó hasta seis meses después del tratamiento. Las conclusiones del estudio fueron que hay una ventaja, en términos de gravedad y cambio global de los síntomas, del tratamiento combinado frente a la utilización del diazepam solo, pero no frente a la utilización de la TCC por sí sola. La TCC bien sola o combinada con fármaco o placebo mostró la menor incidencia de derivaciones al psicólogo y/o psiquiatra a los seis meses de seguimiento.
Otras investigaciones (metaanálisis) al comparar la TCC con otras técnicas psicosociales no han podido concluir qué técnica psicosocial es más efectiva en el tratamiento del TAG. Los diversos autores destacan la necesidad de más ECA que comparen directamente el tratamiento combinado de la TCC y la farmacoterapia.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación
Los beneficios de la TCC son indiscutibles, y no se evidencian daños potenciales en esto.

Valores y preferencias
Es una recomendación de alto valor y preferencia.

Aceptabilidad
Se decidió aceptar la recomendación.

Factibilidad
La factibilidad de esta recomendación dependerá del servicio de Departamento de Análisis y Modificación de la Conducta (DAMOC), el que está encargado de llevar a cabo la psicoterapia.

Uso de recursos
No se cuenta con estudios de recursos para esta recomendación.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables
El balance general es favorable, debido a los beneficios a corto plazo que conlleva.
Por consiguiente, el GEG del HHV, ve por conveniente adoptar la recomendación en la que coinciden las guías fuentes porque nuestra realidad como Hospital especializado nos permite contar con servicio especializado en la administración de TCC.

V. Plan para la actualización de la GPC

Debido a que el tiempo que debe transcurrir para poder actualizar una GPC está definido entre 3 a 5 años, el GEG de la presente decidió fijarlo en 3 años. Sin embargo, de existir nueva evidencia que pueda modificar o generar nuevas recomendaciones, deberá realizarse antes la actualización de la presente guía. Los temas no considerados en esta guía podrán ser abordados en la actualización.

VI. Plan para la evaluación y monitoreo de la GPC

Se sugiere que se conforme un equipo de monitoreo de la GPC, queda a consideración de los responsables.

VII. Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud. Norma Técnica para la elaboración de guías de práctica clínica (N.T. N°117-MINSA/DGSP-V.01). Resolución Ministerial N°302-2015
2. Organización Mundial de la Salud. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10).
3. Asociación Estadounidense de Psiquiatría (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) (Quinta edición). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
4. Consorcio AGREE. Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica, AGREE II [Internet]. 2009
5. Grupo de trabajo GRADE. Manual GRADE (Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluation), Versión en Español 2017 [Internet]
6. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2011. PMID: 22536620. Update June 2020.
7. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N ° 2006/10
8. Hospital de Emergencias Villa El Salvador. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de Ansiedad Generalizada. 2019
9. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Secretaría de Salud. CENETEC. 2010
10. Hospital Víctor Larco Herrera. Guía de Práctica Clínica de Manejo del Trastorno de Ansiedad Generalizada. Ministerios de Salud. 2021.
11. Sinopsis de Psiquiatría. Kaplan & Sadock. 2017. Wolters Kluwer.
12. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press; 2023.
13. Stahl S. Prescriber's Guide. Cambridge University Press. 7 ° Ed. 2021
14. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud. Resolución Ministerial N°399-2015

15. Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi". Estudio Epidemiológico Metropolitano en Salud Mental 2002. Informe General. Anales de Salud Mental 2002; 18 (1-2): 74-5
16. Compendio Estadístico 2018. Oficina de estadística e informática. Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi"
17. Fuller-Thomson E, Carrique L, MacNeil A. Generalized anxiety disorder among adults with attention deficit hyperactivity disorder. J Affect Disord. 2022 Feb 15; 299:707-714. doi: 10.1016/j.jad.2021.10.020. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34799150.
18. Hafiz, R., Fairaq, K., Alfawzan, L., Alharazi, S., Alrsheed, A., Alzahrani, A., Sultan, F., Alhuthail, A., Bashaikh, H., Alsomali, N., Alwafi, S., Bukhari, M. and Aljuhani, T. (2021) "Pharmaceutical Management of General Anxiety Disorder", Journal of Pharmaceutical Research International, 33(57B), pp. 395–405. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i57B34072.
19. Kapczinski F, dos Santos Souza JJSS, Batista Miralha da Cunha AABC, Schmitt RRS. Antidepressants for generalised anxiety disorder (GAD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD003592. DOI: 10.1002/14651858.CD003592.pub2. Accessed 21 December 2023.
20. Krisanaprakornkit T, Sriraj W, Piyavhatkul N, Laopaiboon M. Meditation therapy for anxiety disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004998. DOI: 10.1002/14651858.CD004998.pub2. Accedida el 21 de diciembre de 2023.

VIII. Glosario

1. **Ansiedad:** La ansiedad es un sentimiento de miedo, temor e inquietud. Puede hacer que sude, se sienta inquieto y tenso, y tener palpitaciones. Puede ser una reacción normal al estrés. Por ejemplo, puede sentirse ansioso cuando se enfrenta a un problema difícil en el trabajo, antes de tomar un examen o antes de tomar una decisión importante. Si bien la ansiedad puede ayudar a enfrentar una situación, además de darle un impulso de energía o ayudarle a concentrarse, para las personas con trastornos de ansiedad el miedo no es temporal y puede ser abrumadora.
2. **Antidepresivo:** fármacos que inicialmente se indicaban para tratar la depresión, de allí el nombre. Son un conjunto de ellos que tienen diferentes mecanismos de acción.
3. **Antipsicótico atípico o de segunda generación:** aquel que, además del bloqueo dopaminérgico, tiene un efecto antagonista en otros receptores, principalmente serotoninérgicos, reduciendo síntomas negativos, y provocando menos efectos extrapiramidales, pero provocando efectos metabólicos.
4. **Efectividad:** Grado en que una intervención específica, aplicada en circunstancias habituales, produce el efecto esperado.
5. **Efectos adversos:** Experiencias no deseadas asociadas al uso de un medicamento.
6. **Eficacia:** Grado en que una intervención produce un efecto beneficioso bajo condiciones ideales, evaluado en sujetos colaboradores.
7. **GRADE-ADOLOPMENT:** metodología que combina las ventajas de la adopción, adaptación y el desarrollo de nuevas recomendaciones en la elaboración de GPC, utilizando los marcos de Calificación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluación (GRADE) y de la evidencia en la toma de decisiones (EtD)

8. **Polifarmacia responsable:** en psiquiatría es el uso cuidadoso de varios medicamentos para maximizar la eficacia terapéutica y minimizar riesgos. Se basa en una evaluación completa de la necesidad de múltiples medicamentos, considerando la gravedad de síntomas, respuestas anteriores, efectos secundarios y posibles interacciones. Implica una supervisión constante y ajuste de la combinación de medicamentos para encontrar la mezcla más efectiva y segura, evitando la prescripción innecesaria y asegurar que cada medicamento contribuya significativamente al bienestar del paciente, reduciendo efectos adversos y complicaciones.
9. **Preguntas clínicas en el formato PICO:** son una herramienta estructurada utilizada en el ámbito de la medicina y la investigación para formular preguntas específicas y responderlas de manera sistemática. El formato PICO se desglosa en cuatro componentes:
    - P (Paciente/Problema/ Población): Describe las características del paciente o la población en cuestión, incluye factores como edad, género, condición clínica y otros relevantes.
    - I (Intervención): Se refiere a la intervención o tratamiento que se está considerando para el paciente. Incluye medicamentos, terapias, procedimientos médicos, entre otros.
    - C (Comparación): Es relevante comparar la intervención de interés con otra opción, como un tratamiento alternativo, placebo o la ausencia de tratamiento.
    - O (Outcome/Resultado): Especifica los resultados que se pretenden medir o evaluar como consecuencia de la intervención. Incluye mejoras en la salud, la calidad de vida, reducción de síntomas, entre otros.
10. **Psiquiatría individualizada o personalizada:** enfoque de tratamiento personalizado y adaptado a las necesidades específicas de cada individuo en el ámbito de la salud mental. Implica la consideración detallada de la historia clínica, las características personales, el contexto social y los síntomas particulares de un paciente. Busca diseñar intervenciones terapéuticas y planes de tratamiento que sean únicos y específicos para cada persona, ya que las experiencias y necesidades en salud mental varían entre individuos.
11. **Recaída:** exacerbación de síntomas o recurrencia: Reaparición de síntomas que afectan el funcionamiento del paciente, con criterios como aumento en síntomas psicóticos o conductas autolesivas.
12. **Recuperación:** Proceso individual de desarrollo pleno, sentido de pertenencia y contribución positiva a la comunidad, más allá de la remisión sintomática.
13. **Remisión:** Desaparición o presencia leve de síntomas por al menos seis meses.
14. **Respuesta al tratamiento:** Mejorías observables a corto plazo o ausencia de síntomas significativos.

IX. Anexos

Anexo N ° 1

Criterios de pre-selección de GPC

	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010	Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010	Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020	HEVES	HVLH
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?	Sí	Si	Si	Si	No
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Sí	Si	Si	No	No
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	Sí	Si	Si	Si	No
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	Si	Si	Si	Si	Si
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?	Si	Si	Si	Si	No
Valorar el año de publicación	Si	Si	Si	Si	Si
Evaluar similitud con población objetivo	Si	Si	Si	Si	Si
Evaluar coincidencia con el tópico de estudio	Si	Si	Si	Si	Si
Evaluar AGREE	Si	Si	Si	Si	Si

Anexo N ° 2

AGREE II	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010	Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010	Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020
	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)
Dominio 1: Alcance y Objetivos	83	92	97
Dominio 2: Participación de los implicados	86	64	97
Dominio 3: Rigor en la elaboración	93	77	98
Dominio 4: Claridad de la presentación	100	100	100
Dominio 5: Aplicabilidad	63	33	96
Dominio 6: Independencia editorial	88	83	92
Global	85	75	97

Anexo N ° 3

Matriz general de las preguntas y recomendaciones

Preguntas	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010	Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010	Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020
¿En adultos con síntomas de TAG, es la entrevista clínica el método de elección diagnóstico más efectivo que los instrumentos o escalas psicométricas?	Recomendación: Ninguna	Recomendación: Se dará preferencia a la entrevista clínica para establecer el diagnóstico. Los instrumentos o escalas se utilizarán para complementar la valoración, son preferibles aquellos cuestionarios breves, fáciles de manejar e interpretar.	Recomendación: Ninguna
¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG los ISRS son el tratamiento de elección en comparación con los ISRSN para el control de los síntomas?	Recomendación: Se recomienda la utilización de los antidepresivos como uno de los tratamientos farmacológicos de elección para el TAG. Los antidepresivos Venlafaxina, Paroxetina, Sertralina y Escitalopram han demostrado ser eficaces para el TAG. Como antidepresivos a utilizar, se recomiendan, los ISRS, los ISRSN:	Recomendación: El tratamiento farmacológico con antidepresivos en TAG ha demostrado ser eficaz. Para indicar el uso de venlafaxina en pacientes hipertensos el médico debe estar seguro de que la patología está controlada. En caso de utilizarla la dosis no deberá ser mayor a 75 mg/día.	Recomendación: Para personas con TAG y disfuncionalidad importante o en aquellos que no hayan respondido a terapia psicológica previa se debe ofrecer terapia psicofarmacológica o psicoterapia TCC individualizada. Se debe ofrecer un ISRS. Considere usar Sertralina como primera

	Venlafaxina de liberación prolongada y los ADT.	No se recomienda la prescripción de ésta a pacientes con alto riesgo de arritmias. Si la respuesta a dosis óptimas de los ISRS es inadecuada o no son bien tolerados, debe cambiarse a otro ISRS. Si no hay mejoría después de 8 a 12 semanas, considerar la utilización de otro fármaco con diferente mecanismo de acción.	opción por ser la más costo-efectiva. Si la Sertralina no es efectiva, ofrezca otro ISRS o un ISRSN, teniendo en cuenta los factores particulares de cada persona. Si indica Venlafaxina debe tener en cuenta el riesgo de suicidio y la probabilidad de sobredosis tóxica. Si la Sertralina no es efectiva, ofrezca otro ISRS o un ISRSN, teniendo en cuenta los factores particulares de cada persona.
¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG los controles iniciales periódicos de 2 a 4 semanas miden mejor la efectividad del tratamiento que los controles mensuales?	Recomendación: Si la respuesta a dosis óptimas del ISRS es inadecuada o no es bien tolerada, cambiar a otro ISRS. Si no hay mejoría tras 8-12 semanas, considerar otro fármaco con diferente mecanismo de acción.	Recomendación: Ninguna	Recomendación: Revise la efectividad y los efectos secundarios del fármaco cada 2 a 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y cada 3 meses en adelante. En personas menores de 30 años se debe citar el primer control a la semana de prescribir el ISRS o el ISRSN por el riesgo de ideación suicida.
¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el tiempo de tratamiento farmacológico mínimo por un año es más efectivo que	Recomendación: La Paroxetina, la Fluoxetina, la Sertralina y la Venlafaxina han demostrado beneficios mantenidos	Recomendación: Ninguna	Recomendación: Si el fármaco fue efectivo, indique a la persona continuar tomándolo

mantenerlo por 6 meses para evitar recaídas?	y mejoras continuadas a lo largo de 6 a 12 meses de tratamiento. La interrupción del tratamiento con antidepresivos conlleva un riesgo de recaídas, por lo que la terapia en muchos de los pacientes debe realizarse durante largo plazo (al menos 12 meses). La interrupción del tratamiento conlleva un riesgo de recaída del 20%, al 40% entre 6 y 12 meses después de la interrupción del mismo.		por lo menos un año por el alto riesgo de recaída.
¿En pacientes adultos con diagnóstico de TAG a quienes no les fue efectivo el uso de un antidepresivo, es la Pregabalina más efectiva que las estrategias de potenciación para el alivio de los síntomas?	Recomendación: La utilización de otros fármacos como la Pregabalina, antipsicóticos atípicos y otros, bien por su poca experiencia en clínica o por su indicación para TAG refractarios, deberían ser pautados tras la valoración del paciente en la atención especializada. La utilización de otros fármacos como la Pregabalina, antipsicóticos atípicos y otros, bien por su poca experiencia en clínica o por su indicación para TAG refractarios, deberían ser pautados tras la valoración del paciente en la atención especializada.	Recomendación: Solo menciona que no hay evidencia que justifique el empleo de neurolépticos en el tratamiento del TAG.	Recomendación: Si la persona no puede tolerar el uso de ISRS o ISRSN, considerar el uso de Pregabalina. Considere ofrecer combinaciones de antidepresivos o potenciar el antidepresivo con otro fármaco, pero tenga en cuenta los efectos adversos y las interacciones de los fármacos. No ofrezca antipsicóticos para el tratamiento del TAG en atención primaria.

¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el uso de valeriana o magnesio es más efectivo que los antidepresivos para remisión de síntomas?	Recomendación: No hay estudios suficientes sobre la eficacia de la valeriana y magnesio para favorecer el uso de los mismos.	Recomendación: Ninguna	Recomendación: Ninguna
¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG es el tratamiento con Benzodiacepinas por 4 semanas más adecuado que el uso por un tiempo más prolongado para el alivio rápido de los síntomas?	Recomendación: Se recomienda la utilización a corto plazo de las BZD, no más allá de 4 semanas, y cuando sea crucial el control rápido de los síntomas o mientras se espera a la respuesta del tratamiento con antidepresivos o TCC. Para evitar el riesgo potencial de defectos congénitos, se debe usar la dosis eficaz más baja de BZD, la duración de tratamiento más corta posible y como monoterapia. Si se necesitan concentraciones más altas, se debería dividir, la dosificación diaria en dos o tres dosis, evitando el empleo durante el primer trimestre.	Recomendación: El tratamiento farmacológico con benzodiacepinas en TAG ha demostrado ser eficaz, primariamente reducen más los síntomas somáticos que los psíquicos. Su uso deber ser al inicio, en las reagudizaciones y en el tratamiento a corto plazo. Es importante tener en cuenta que su uso se asocia a un mayor riesgo de dependencia, tolerabilidad, sedación, accidentes de tráfico y efectos de su retirada (ansiedad de rebote).	Recomendación: No ofrezca tratamiento con BZD en la atención primaria o secundaria excepto se trata de una medida a corto plazo durante las crisis.
¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el tratamiento psicoterapéutico con TCC es más efectivo que otras psicoterapias para el control de los síntomas?	Recomendación: Se recomienda la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) como uno de los tratamientos de elección para el Trastorno de	Recomendación: La Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) es efectiva para el tratamiento del TAG, ya que disminuye los síntomas de	Recomendación: Ninguna

	Ansiedad Generalizada (TAG) por su efectividad en la reducción de los síntomas de ansiedad, preocupación y tristeza, tanto a corto como a largo plazo, aunque se deben tener en cuenta las preferencias del paciente	ansiedad, preocupación y depresión. En un metaanálisis al comparar la TCC con otras técnicas psicosociales no se pudo concluir qué técnica psicosocial es más efectiva en el tratamiento del TAG.	

Anexo N° 4

Criterios para evaluar la suficiencia y calidad de las búsquedas por cada pregunta

Pregunta 1

¿En adultos con posible diagnóstico de TAG es la entrevista clínica el método de elección diagnóstico más efectivo que los instrumentos o escalas psicométricas?						
Criterios	Cumple el criterio					
	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010		Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010		Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	Ausente		X		Ausente	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	Ausente		X		Ausente	
3. Número y bases de datos consultadas	Ausente		X		Ausente	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	Ausente		X		Ausente	
5. Idiomas incluidos en la búsqueda			Inglés, español			
Resultado de la evaluación*	Ausente		Adecuada		Ausente	
Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes: * Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los						

evaluadores

- Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2
- Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4, 1
- Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Pregunta 2

¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG los ISRS son el tratamiento de elección en comparación con los ISRSN para el control de los síntomas?

Criterios	Cumple el criterio					
	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010		Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010		Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X			X	X	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)		X	X		X	
3. Número y bases de datos consultadas		X	X		X	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X		X		X	

5. Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés, español		Inglés, español		Inglés	
Resultado de la evaluación*	Inadecuada		Inadecuada		Adecuada	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

• Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores

• Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2

• Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4 1

• Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Pregunta 3

¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG los controles iniciales periódicos de 2 a 4 semanas miden mejor la efectividad del tratamiento que los controles mensuales?						
Criterios	Cumple el criterio					
	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010		Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010		Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	Ausente		Ausente		X	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	Ausente		Ausente		X	

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

3. Número y bases de datos consultadas	Ausente	Ausente	X	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	Ausente	Ausente	X	
5. Idiomas incluidos en la búsqueda			Inglés	
Resultado de la evaluación*	Ausente	Ausente	Adecuada	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

• Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores

• Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2

• Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4 1

• Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Pregunta 4

¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el tiempo de tratamiento farmacológico mínimo por un año es más efectivo que mantenerlo por 6 meses para evitar recaídas?					
Criterios	Cumple el criterio				
	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010		Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010		Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No

1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X		Ausente	X	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X		Ausente	X	
3. Número y bases de datos consultadas	X		Ausente	X	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X		Ausente	X	
5. Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés, español			Inglés	
Resultado de la evaluación*	Adecuada		Ausente	Adecuada	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

• Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores

• Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2

• Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4 1

• Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Pregunta 5

¿En pacientes adultos con diagnóstico de TAG a quienes no les fue efectivo el uso de un antidepresivo, es la Pregabalina más efectiva que las estrategias de potenciación para el alivio de los síntomas?			
Criterios	Cumple el criterio		
	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de	Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el	Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care.

	Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010		adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010		National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X			X	X	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X		X		X	
3. Número y bases de datos consultadas	X		X		X	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X			X	X	
5. Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés, español		Inglés, español		Inglés	
Resultado de la evaluación*	Adecuada		Inadecuada		Adecuada	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

• Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores

• Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2

• Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4 1

• Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Pregunta 6

¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el uso de valeriana o magnesio es más efectivo que los antidepresivos para remisión de síntomas?

Criterios	Cumple el criterio					
	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010		Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010		Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X		Ausente		Ausente	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X		Ausente		Ausente	
3. Número y bases de datos consultadas	X		Ausente		Ausente	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X		Ausente		Ausente	
5. Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés, español					
Resultado de la evaluación*	Adecuada		Ausente		Ausente	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

• Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores

• Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2

• Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4.1

• Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Pregunta 7

¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG es el tratamiento con Benzodiacepinas por 4 semanas más adecuado que el uso por un tiempo más prolongado para el alivio rápido de los síntomas?						
Criterios	Cumple el criterio					
	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010		Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010		Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X		X		Ausente	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X		X		Ausente	
3. Número y bases de datos consultadas	X		X		Ausente	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X		X		Ausente	
5. Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés, español		Inglés, español			
Resultado de la evaluación*	Adecuada		Adecuada		Ausente	
Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:						

• Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores • Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2 • Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4 1 • Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Pregunta 8

¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el tratamiento psicoterapéutico con TCC es más efectivo que otras psicoterapias para el control de los síntomas?						
Criterios	Cumple el criterio					
	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010		Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010		Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO	X		X		Ausente	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X		X		Ausente	
3. Número y bases de datos consultadas	X		X		Ausente	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X		X		Ausente	

5. Idiomas incluidos en la búsqueda	Inglés, español		Inglés, español			
Resultado de la evaluación*	Adecuada		Adecuada		Ausente	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

• Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores

• Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2

• Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4 1

• Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Anexo N ° 5

Hoja de Evaluación-Aceptabilidad/Aplicabilidad- ADAPTE

Pregunta Clínica 1	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010			Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010			Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020		
¿En adultos con posible diagnóstico de TAG es la entrevista clínica el método de elección diagnóstico más efectivo que los instrumentos o escalas psicométricas?	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	Ausente			Sí			Ausente		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en	Ausente			Sí			Ausente		

la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto			
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	Ausente	Sí	Ausente
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	Ausente	Sí	Ausente
	Comentarios ninguno	Comentarios ninguno	Comentarios ninguno
	Sí | Dudoso | No	Sí | Dudoso | No	Sí | Dudoso | No
En general, la recomendación es aplicable	Ausente	Sí	Ausente
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	Ausente	Sí	Ausente
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Ausente	Sí	Ausente
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Ausente	Sí	Ausente
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	Ausente	No	Ausente
	Comentarios	Comentarios Es una recomendación necesaria, ya que actualmente los capacitados para el Diagnóstico de TAG son los Psiquiatras y aquellos	Comentarios

		profesionales con formación clínica.	

Pregunta Clínica 2	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010			Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010			Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020		
¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG los ISRS son el tratamiento de elección en comparación con los ISRSN para el control de los síntomas?	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	Ausente			Sí			Ausente		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Ausente			Sí			Ausente		
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	Ausente			Sí			Ausente		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	Ausente			Sí			Ausente		
	Comentarios ninguno			Comentarios ninguno			Comentarios ninguno		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No

En general, la recomendación es aplicable	Ausente	Sí	Ausente
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	Ausente	Sí	Ausente
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Ausente	Sí	Ausente
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Ausente	Sí	Ausente
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	Ausente	No	Ausente
	Comentarios	Comentarios Es una recomendación necesaria, ya que actualmente los capacitados para el Diagnóstico de TAG son los Psiquiatras y aquellos profesionales con formación clínica.	Comentarios

Pregunta Clínica 3	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010	Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010	Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020

¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG los controles iniciales periódicos de 2 a 4 semanas miden mejor la efectividad del tratamiento que los controles mensuales?	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	Ausente			Sí			Ausente		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Ausente			Sí			Ausente		
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	Ausente			Sí			Ausente		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	Ausente			Sí			Ausente		
	Comentarios ninguno			Comentarios ninguno			Comentarios ninguno		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	Ausente			Sí			Ausente		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	Ausente			No			Ausente		
	Comentarios			Comentarios			Comentarios		

		Es una recomendación necesaria, ya que actualmente los capacitados para el Diagnóstico de TAG son los Psiquiatras y aquellos profesionales con formación clínica.	

Pregunta Clínica 4	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010			Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010			Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020		
¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el tiempo de tratamiento farmacológico mínimo por un año es más efectivo que mantenerlo por 6 meses para evitar recaídas?	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	Ausente			Sí			Ausente		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Ausente			Sí			Ausente		
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	Ausente			Sí			Ausente		
La recomendación es compatible con la cultura y	Ausente			Sí			Ausente		

valores del medio donde serán usados									
	Comentarios ninguno			Comentarios ninguno			Comentarios ninguno		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	Ausente			Sí			Ausente		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	Ausente			No			Ausente		
	Comentarios			Comentarios Es una recomendación necesaria, ya que actualmente los capacitados para el Diagnóstico de TAG son los Psiquiatras y aquellos profesionales con formación clínica.			Comentarios		

Pregunta Clínica 5	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en	Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el	Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and

	Atención Primaria. Madrid. 2010			adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010			Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020		
¿En pacientes adultos con diagnóstico de TAG a quienes no les fue efectivo el uso de un antidepresivo, es la Pregabalina más efectiva que las estrategias de potenciación para el alivio de los síntomas?	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	Ausente			Si			Ausente		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Ausente			Si			Ausente		
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	Ausente			Si			Ausente		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	Ausente			Si			Ausente		
	Comentarios ninguno			Comentarios ninguno			Comentarios ninguno		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	Ausente			Si			Ausente		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	Ausente			Si			Ausente		
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Ausente			Si			Ausente		

La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Ausente	Sí	Ausente
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	Ausente	No	Ausente
	Comentarios	Comentarios Es una recomendación necesaria, ya que actualmente los capacitados para el Diagnóstico de TAG son los Psiquiatras y aquellos profesionales con formación clínica.	Comentarios

Pregunta Clínica 6	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010			Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010			Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020		
¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el uso de valeriana o magnesio es más efectivo que los antidepresivos para remisión de síntomas?	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	Ausente			Sí			Ausente		

El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Ausente			Sí			Ausente		
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	Ausente			Sí			Ausente		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	Ausente			Sí			Ausente		
	Comentarios ninguno			Comentarios ninguno			Comentarios ninguno		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	Ausente			Sí			Ausente		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	Ausente			No			Ausente		
	Comentarios			Comentarios Es una recomendación necesaria, ya que actualmente los capacitados para el Diagnóstico de TAG son los Psiquiatras y aquellos			Comentarios		

		profesionales con formación clínica.	

Pregunta Clínica 7	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010			Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010			Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020		
¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG es el tratamiento con Benzodiacepinas por 4 semanas más adecuado que el uso por un tiempo más prolongado para el alivio rápido de los síntomas?	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	Ausente			Sí			Ausente		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Ausente			Sí			Ausente		
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	Ausente			Sí			Ausente		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	Ausente			Sí			Ausente		
	Comentarios ninguno			Comentarios ninguno			Comentarios ninguno		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No

En general, la recomendación es aplicable	Ausente	Sí	Ausente
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	Ausente	Sí	Ausente
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Ausente	Sí	Ausente
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Ausente	Sí	Ausente
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	Ausente	No	Ausente
	Comentarios	Comentarios Es una recomendación necesaria, ya que actualmente los capacitados para el Diagnóstico de TAG son los Psiquiatras y aquellos profesionales con formación clínica.	Comentarios

Pregunta Clínica 8	Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid. 2010	Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010	Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). 2020

¿En usuarios adultos con diagnóstico de TAG el tratamiento psicoterapéutico con TCC es más efectivo que otras psicoterapias para el control de los síntomas?	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No	Sí	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	Ausente			Sí			Ausente		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Ausente			Sí			Ausente		
EL beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	Ausente			Sí			Ausente		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	Ausente			Sí			Ausente		
	Comentarios ninguno			Comentarios ninguno			Comentarios ninguno		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	Ausente			Sí			Ausente		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Ausente			Sí			Ausente		
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	Ausente			No			Ausente		
	Comentarios			Comentarios			Comentarios		

		Es una recomendación necesaria, ya que actualmente los capacitados para el Diagnóstico de TAG son los Psiquiatras y aquellos profesionales con formación clínica.	

Anexo N ° 6

Estrategia de búsqueda de la Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care. National Collaborating Centre for Mental Health (UK).

POPULATION SEARCH TERMS
GAD – population search terms
MEDLINE – Ovid SP interface
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 09, 2024>

1 (anxiety or anxiety disorders).sh. 141965
2 (anxiet$ or anxious$ or ((chronic$ or excessiv$ or intens$ or (long$ adj2 last$) or neuros$ or neurotic$ or ongoing or persist$ or serious$ or sever$ or uncontrol$ or un control$ or unrelent$ or un relent$) adj2 worry)).ti,ab. 280041
3 or/1-2 311197

QUESTION-SPECIFIC SEARCH STRATEGIES
Psychological interventions – high- and low-intensity
MEDLINE – Ovid SP interface
General psychological terms
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 09, 2024>

1 psychotherapy/ or adaption, psychological/ 58302
2 (psychotherap$ or psycho therap$ or psychotherapeutic or ((humanistic or non pharmacological or psychologic$) adj3 (approach$ or assist$ or coach$ or educat$ or instruct$ or interven$ or manag$ or module$ or program$ or rehab$ or strateg$ or support$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$)) or ((integrated or multimodal or multi modal) adj2 therap$)).ti,ab. 107892
3 or/1-2 140852
4 psychotherapy, brief.sh. 3691
5 ((brief or short term or time limited) adj2 (intervention$ or program$ or psycho-analy$ or psychotherap$ or solution$ or therap$ or treat$)).ti,ab. 29205
6 or/4-5 30755
7 or/1-6 167803

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

High-intensity psychological interventions
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 09, 2024>

1 exp counseling/49440
2 (counsel$ or ((((client$ or person) adj2 (centred or centered or focus?ed)) or non directive$ or nondirective$ or rogerian) adj5 (approach$ or assist$ or coach$ or communicat$ or counsel$ or educat$ or help$ or instruct$ or interven$ or learn$ or manag$ or module$ or network$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or rehab$ or skill$ or strateg$ or support$ or teach$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$)) or pastoral care or ((individual or personal or talk$) adj (psycho$ or therap$))).ti,ab. 151093
3 or/1-2 173824
4 interpersonal relations/ and (th.fs. or (psychotherap$ or therap$ or treatment).hw.) 10549
5 (((interpersonal$ or inter personal$ or interrelation$ or relation$) adj5 (analy$ or approach$ or assist$ or coach$ or communicat$ or counsel$ or educat$ or help$ or instruct$ or interven$ or learn$ or manag$ or module$ or network$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or rehab$ or skill$ or strateg$ or support$ or teach$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$)) or ((interpersonal$ or inter personal$ or interrelation$ or relation$) adj5 (deficit$ or difficult$ or instab$ or issue$ or problem$ or unstab$) adj5 (analy$ or approach$ or assist$ or coach$ or communicat$ or counsel$ or educat$ or help$ or instruct$ or interven$ or learn$ or manag$ or module$ or network$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or rehab$ or skill$ or strateg$ or support$ or teach$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$)) or ipsst or ipsrt or (ipt not ipth) or (intermittent preventive adj (therap$ or treatment$)) or ((interpersonal$ or inter personal$) adj2 social rhythm$)).ti,ab. 268516
6 or/4-5 277113
7 (patient acceptance of health care/ or patient compliance.sh.) and (th.fs. or (psychotherap$ or therap$ or treatment).hw.) 42054
8 ((acceptance adj (based or centered or centred)) or (acceptance adj2 (commit- ment or mindfulness)) or (act adj (psychotherap$ or therap$)) or (contextual adj2 (analy$ or approach$ or assist$ or coach$ or engag$ or help$ or instruct$ or inter- ven$ or learn$ or manag$ or module$ or network$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or rehab$ or skill$ or strateg$ or support$ or teach$ or tech- nique$ or therap$ or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$)) or compre- hensive distancing).ti,ab. 3904
9 or/7-8 45922
10 exp behavior therapy/ or psychotherapy, rational emotive.sh. 90857
11 (((cognit$ or behavio?r$ or metacognit$) adj5 (analy$ or interven$ or modif$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or restructur$ or retrain$ or tech- nique$ or therap$ or train$ or treat$)) or (behav$ and cognit$ and (analy$ or interven$ or modif$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or restruc- tur$ or retrain$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$)) or behavio?r$ acti- vat$cbt).ti,ab. 295915
12 (self care.sh. and (cognit$ or behavio?r$ or metacognit$ or recover$).tw,hw.) or (selfinstruct$ or selfmanag$ or selfattribut$ or (self$ adj (instruct$ or manag$ or attribution$)) or (rational$ adj3 emotiv$) or (rational adj (living or psychotherap$ or therap$)) or (ret adj (psychotherap$ or therap$)) or rebt or (active directive adj (psychotherap$ or therap$))).ti,ab. 40448
13 or/10-12 380876
14 exp feedback psychology/ 7817

15 (biofeed$ or bio feed$ or neurofeed$ or neuro feed$ or psychophysiolog$ or psycho physiolog$ or ((alpha or brainwave$ or electromyography or emg or physiological) adj2 feed$)).ti,ab. 22851
16 or/14-15 25880
17 (vret$1 or (expos$ adj3 fear) or ((exposure or fear) adj3 (interven$ or psycho- analy$ or psychotherap$ or therap$ or treat$)) or (fear$ adj5 (decreas$ or dimin- ish$ or extinct$ or lessen$ or prevent$ or reduc$) adj5 (analy$ or approach$ or assist$ or coach$ or educat$ or help$ or interven$ or instruct$ or learn$ or manag$ or modif$ or module$ or network$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or rehab$ or skill$ or strateg$ or support$ or teach$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$))).ti,ab. 25027
18 17 25027
19 exp leisure activities/ or relaxation therapy/ or (breathing exercises or meditation or relaxation or yoga).sh. 296268
20 (relaxation or ((autogen$ or relax$) adj5 (applied or approach$ or assist$ or coach$ or educat$ or excercis$ or help$ or imagery or instruct$ or interven$ or learn$ or manag$ or modif$ or module$ or network$ or program$ or psycho- analy$ or psychotherap$ or rehab$ or skill$ or strateg$ or support$ or teach$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$)) or ((control$ or deep) adj breathing) or ((breath$ or respirat$) adj5 (exercis$ or physiotherap$ or technique$ or therap$ or train$)) or chi kung or chundosunbup or kriya or kundalini or meditat$ or mindfulness or pranayama or qi gong or qigong or reiki or sudarshan or tai chi or vipassana or yoga or yogic or zen or jacobsonian or ((jacobson$ or neuromuscular or neuro muscular or progressive) adj2 relax$) or chest physiotherap$ or inter receptor exposure or respiratory musc$ train$ or holiday$ or leisure or life skill$ or meditat$ or mind body or pastime$ or restful$ or tranquil$1 or vacation$).ti,ab. 232902
21 or/19-20 502979
22 exp psychoanalytic therapy/ or psychoanalysis.sh. 23953
23 (free association or psychoanal$ or psycho anal$ or psychodynamic$ or psycho dynamic$ or transference or ((analytic or dynamic$) adj3 (approach$ or assist$ or coach$ or educat$ or help$ or instruct$ or interven$ or learn$ or manag$ or modif$ or module$ or network$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or rehab$ or short term or skill$ or strateg$ or support$ or teach$ or technique$ or therap$ or time limited or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$)) or ((dream or psychologic or self transactional) adj anal$) or b app$1).ti,ab. 97107
24 or/22-23 108976
25 socioenvironmental therapy.sh. 463
26 ((psychosocial or social) adj3 (care or caring or approach$ or club$ or class$ or coach$ or educat$ or group$ or help$ or instruct$ or interven$ or learn$ or manag$ or modif$ or module$ or program$ or psychotherap$ or rehab$ or skill$ or support$ or teach$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$)).ti,ab. 184262
27 or/25-26 184593
28 exp group processes/ or exp psychotherapy, group/ or self help groups/ or (community networks or peer group or social support).sh. 302564
29 (conjoint therap$ or family responsive or family relation$ or ((couples or family or group$1 or marital or marriage$ or support$) adj (based or cent$ or focus?ed)) or ((couples or famil$ or marital or marriage$) adj3 (advocacy or approach$ or assist$ or coach$ or educat$ or help$ or instruct$ or learn$ or module$ or network$ or participat$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or skill$ or strateg$ or support$ or teach$ or train$ or workshop$ or work shop$)) or (group$1 adj3 (advocacy or approach$ or assist$ or coach$ or educat$ or help$ or instruct$ or learn$ or module$ or network$ or participat$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or skill$ or strateg$ or support$ or teach$ or train$ or workshop$ or work shop$)) or (support$ adj3 (approach$ or educat$ or instruct$ or interven$

or learn$ or module$ or network$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or strateg$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$)) or (groupwork or (group adj2 work)) or ((emotion$ or network$ or organi?ation$ or peer$) adj2 support$) or ((couples or famil$ or group or marital or marriage$) adj therap$) or ((group$ or network$ or peer$1) adj2 (discuss$ or exchang$ or interact$ or meeting$))).ti,ab. 543453
30 or/28-29 791898
31 ((anxiet$ or fear or stress$ or worry$) adj3 (control$ or manag$)).ti,ab. 34256
32 31 34256
33 ((multisystemic or systemic) adj2 (interven$ or therap$ or treat$)).ti,ab. 59380
34 33 59380
35 dialectic$.ti,ab. 3761
36 35 3761
37 (signpost$ or sign post$).ti,ab. 1445
38 37 1445
39 (problem based learning or problem solving).sh. 37306
40 (((identif$ or deal$ or resolv$ or solution$ or solv$) adj3 (difficult$ or prob- lem$)) or ((educat$ or learn$ or module$ or teach$) adj5 skill$ adj5 (difficult$ or problem$)) or (skill$ adj3 problem$) or (problem adj (focus$ or orientat$))).ti,ab. 29779
41 or/39-40 65420
42 solution focused therapy.sh. 0
43 (solution$ adj2 (build$ or focus$)).ti,ab.1545
44 or/42-43 1545
45 exp milieu therapy/ or exp psychodrama/ or exp sensory art therapies/ or acoustic stimulation/ or creativeness/ or poetry as topic/ or recreational therapy/ 72404
46 (chromotherap$ or chromo therap$ or craft$ or creativ$ or dance or dancing or drama or expressive or improvi?ation or milieu or music$ or paint$ or (performance adj2 art$) or play or poetry or psychodrama$ or recreation$ or role- play or story or stories or theatre or theatrical or ((acoustic$ or art$ or auditor$ or colo?r$) adj5 (activit$ or educat$ or help$ or instruct$ or interven$ or learn$ or module$ or network$ or opportunit$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or rehab$ or skill$ or support$ or teach$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$ or work or workshop$ or work shop$))).ti,ab. 1490425
47 or/45-46 1541986
48 or/1-47 3657464

Evidence of high-intensity physical activity was retrieved as part of the search for low-intensity psychological interventions (see below).
Low-intensity psychological interventions
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 09, 2024>

1 bibliotherapy.sh. 441
2 (bibliotherap$ or biblio therap$ or ((audio$ or book$1 or booklet$ or brochure$ or cd$1 or cd rom$ cdrom$ or computer$ or cyber$ or dvd$1 or electronic$ or floppy or handheld or hand held or interactive or internet$ or leaflet$ or manual$1 or material$ or mobile or multimedia or multi media or online or palm- top or palm top or pamphlet$ or pc$1 or phone$ or poster$ or read$1 or reading or sms$1 or telephone$ or text or texts or texting or video$ or virtual or web$ or workbook$ or written or www) adj5 (approach$ or assist$ or coach$ or club$ or class$ or educat$ or empower$ or help$ or instruct$ or interven$ or learn$ or module$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or rehab$ or skill$ or strateg$ or support$ or teach$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$)) or ((listen$ or read$1 or reading or watch$) adj4 (audio$ or book$1 or booklet$ or brochure$ or cd$1 or cd rom$ or computer$ or dvd$1 or floppy or internet$ or leaflet$ or manual$1 or

material$ or multimedia or multi media or pamphlet$ or poster$ or read$1 or reading or video$ or virtual or workbook$ or written or www))).ti,ab. 882551
3 ((self adj (administer$ or care or change or directed or help$ or instruct$ or manag$ or monitor$ or regulat$ or reinforc$ or re inforc$)) or selfhelp$ or smart recover$ or (minimal adj (contact or guidance)) or helpseek$ or (help$ adj2 seek$) or (mutual adj (help or aid or support$))).ti,ab. 152430
4 or/1-3 1016552
5 exp health education/ or exp health promotion/ or patient education as topic.sh. 264353
6 (((adult$ or client$ or consumer$ or inpatient$ or outpatient$ or participant$ or patient$ or service user$) adj4 (educat$ or empower$ or knowledge or informa- tion$ or instruct$ or promot$ or teach$ or train$)) or ((anxiet$ or anxious$ or worry or worrying) adj4 (educat$ or empower$ or knowledge or information$ or instruct$ or promot$ or teach$ or train$)) or (education$ adj3 (interven$ or program$ or strateg$ or therap$ or treat$)) or booklet$ or brochure$ or leaflet$ or pamphlet$ or poster$ or workbook$ or psychoeducat$ or psycho educat$ or ((oral or printed or written) adj3 inform$) or ((adult$ or client$1 or consumer$ or inpatient$ or outpatient$ or participant$ or patient$ or service user$) adj5 (book$1 or manual$1 or material$ or multimedia or multi media or video$)) or ((book$1 or manual$1 or material$ or multimedia or multi media or video$) adj5 (intervention$ or program$ or therap$ or treat$))).ti,ab. 884242
7 or/5-6 1096074
8 hotlines.sh. or (call in or calline$ or call line$ or help line$ or helpline$ or hotline$ or hot line$ or phone in or phonein or (caller$1 adj3 (interven$ or program$ or therap$ or treat$))).ti,ab. 6561
9 8 6561
10 exp exercise/ or exp physical therapy modalities/ or exp sports/ 503163
11 (active living or a?robic$ or bicycling or cycling or exercis$ or (physical$ adj3 (activit$ or agil$ or educat$ or fitness$)) or kinesiotherap$ or kinesitherap$ or movement therap$ or running or sport$ or swimming or walking or yoga).ti,ab. 870734
12 or/10-11 1082448
13 (caccbt or ccbt or c cbt).tw,id. 211
14 ((beating adj2 blues) or fearfighter or ffeducation or ff education or internet psykiatri or internet psychiatri or moodgym or netcope or netff or net ff or (living life adj2 full) or oc fighter or ocfighter or odin or overcoming depression or panic online or (restoring adj2 balance) or standaloneff or standalone ff or therapeutic learning program$).ti,ab. 1056
15 (bt step$ or calipso$ or climate or climategp$ or climateschool$ or climatemh$ or climateclinic$ or climatetv$ or crufad$ or gpcare$ or ultrasis or ((anxiety or anxious$) adj3 package$)).ti,ab. 122718
16 telemedicine/ or therapy, computer assisted/ 45375
17 ((anxiety or stress$ or worry) adj3 (package$ or program$)).ti,ab. 4296
18 (etherap$ or e therap$ or telehealth or tele health).ti,ab. 12567
19 (e communication$ or ecommunication$ or e consult$ or econsult$ or e visit$ or evisit$ or e therap$ or etherap$ or telehealth or tele health).ti,ab. 13261
20 ((audio$ or cd$1 or cd rom or cdrom or computer$ or cyber$ or digital assistant$ or dvd or electronic$ or floppy or handheld or hand held or information or inter- activ$ or internet or mobile or multimedia or multi media or online or palmtop or palm top or pc$1 or pda or pdas or personal digital or phone$ or sms$1 or tele- phone$ or text or texts or texting or video$ or virtual or web$ or www) adj5 (advo- cacy or approach$ or coach$ or discussion or educat$ or exchang$ or guide$1 or help$ or instruct$ or interact$ or interven$ or learn$ or manag$ or meeting$ or module$ or network$ or online or participat$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or rehab$ or retrain$ or re train$ or self guide$ or self help or

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

self- guide$ or selfhelp or skill$ or strateg$ or support$ or teach$ or technique$ or tele-phone$ or therap$ or train$ or treat$ or work shop$ or workshop$)).ti,ab. 851452
21 ((audio$ or cd$1 or cd rom or cdrom or computer$ or cyber$ or digital assistant$ or dvd or electronic$ or floppy or handheld or hand held or information or inter- activ$ or internet or mobile or multimedia or multi media or online or palmtop or palm top or pc$1 or pda or pdas or personal digital or phone$ or sms$1 or tele- phone$ or text or texts or texting or video$ or virtual or web$ or www) adj2 (assist$ or based)).ti,ab. 216034
22 ((audio$ or cd$1 or cd rom or cdrom or computer$ or cyber$ or digital assis- tant$ or dvd or electronic$ or floppy or handheld or hand held or interactiv$ or internet or mobile or multimedia or multi media or online or palmtop or palm top or pc$1 or pda or pdas or personal digital or phone$ or sms$1 or tele- phone$ or text or texts or texting or video$ or virtual or web$ or www) adj5 (aid or aided or appointment$ or booking$ or communicat$ or consult$ or deliver$ or feedback or forum or guided or input$ or interactiv$ or letter$ or messag$ or referral$ or remind$ or send$ or transfer$ or transmi$ or visit$)).ti,ab. 212766
23 ((audio$ or cd$1 or cd rom or cdrom or computer$ or cyber$ or digital assistant$ or dvd or electronic$ or floppy or handheld or hand held or information or inter- activ$ or internet or mobile or multimedia or multi media or online or palmtop or palm top or pc$1 or pda or pdas or personal digital or phone$ or sms$1 or tele- phone$ or text or texts or texting or video$ or virtual or web$ or www) adj5 group$).ti,ab. 87603
24 ((client$ or consumer$ or inpatient$ or outpatient$ or patient$) adj5 (audio$ or cd$1 or cd rom or cdrom or computer$ or cyber$ or digital assistant$ or dvd or electronic$ or floppy or handheld or hand held or interactiv$ or internet or mobile or multimedia or multi media or online or palmtop or palm top or pc$1 or pda or pdas or personal digital or phone$ or sms$1 or telephone$ or text or texts or texting or video$ or virtual or web$ or www)).ti,ab. 211534
25 ((client$ or consumer$ or inpatient$ or outpatient$ or patient$ or health or infor-mation or web or internet) adj3 portal$).ti,ab. 10596
26 or/13-25 1444571
27 exp psychotherapy/ 221052
28 attitude to computers/ or audiovisual aids/ or computer literacy/ or computer user training/ or computer-assisted instruction/ or computing methodologies/ or deci- sion support systems, clinical/ or hotlines/ or information systems/ or medical informatics computing/ or medical informatics/ or multimedia/ or telemedicine/ or exp audiovisual aids/ or exp computer systems/ or exp decision making, computer assisted/ or exp optical storage devices/ or exp software/ or exp telecommunications/ or comput$.hw. 1624057
29 (audio$ or cd$1 or cd rom or cdrom or computer$ or cyber$ or dvd or electronic$ or floppy or handheld or hand held or interactiv$ or internet or mobile or multi- media or multi media or online or palmtop or palm top or pc$1 or pda or personal digital assistant$ or phone$ or portal$1 or sms$1 or telephone$ or text or texts or texting or video$ or virtual or web$ or www).ti,ab. 3300680
30 interactive voice response.ti,ab. 929
31 27 and (or/28-30) 29386
32 or/26,31 1456866
33 or/1-12,32 3736188

The high-intensity search for CBT was sifted for any additional evidence relating to CCBT.
Pharmacotherapy – includes marketing names and different forms of drugs on the advice of the GDG
MEDLINE – Ovid SP interface
Antidepressants - all
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 12, 2024>

1 exp antidepressive agents, tricyclic/ 31843

2 (tricyclic$ or tca$1).ti,ab. 34833
3 amitriptyline.sh. or (amitriptyl$1 or amitryptil$1 or amitryptin$1 or amit- ryptylin$1 or amytriptil$1 or amytriptyl$1 or amytryptil$1 or adepress or adepril$1 or ambivalon$1 or amineurin$1 or amitid$1 or amitril$1 or amitrip or amitrol$1 or anapsique or antitriptylin$1 or apoamitriptylin$1 or damilen$1 or damylen$1 or domical$1 or elatrol$1 or elavil$1 or endep or enovil$1 or etafon$1 or etafron$1 or euplit$1 or lantron$1 or laroxal$1 or laroxyl$1 or lenti-zol$1 or novoprotect or proheptadien$1 or redomex or sarboten retard 75 or saroten$1 or sarotex or stelminal$1 or sylvemid$1 or syneudon$1 or teperin$1 or terepin$1 or triptafen$1 or triptanol$1 or triptizol$1 or triptyl or triptylin$1 or tryptanol$1 or tryptin$1 or tryptizol$1).ti,ab. 7080
4 chlomipramine.sh. or (chlomipramin$1 or chlorimipramin$1 or chloroimipramin$1 or clomipramin$1 or anafranil$1 or anafranilin$1 or anafranyl or domipramin$1 or hydiphen$1 or monochlor imipramin$1 or monochlorimipramin$1 or mono- chloroimipramin$1).ti,ab. 3691
5 dothiepin.sh. or (dothiepin$1 or dosulepin$1 or altapin$1 or depresym$1 or dopress or dothep or idom or prothiaden$1 or prothiadien$1 or prothiadin$1 or protiaden$1 or thaden).ti,ab. 458
6 doxepin.sh. or (doxepin$1 or adapin$1 or apodoxepin$1 or aponal$1 or co dox or curatin$1 or deptran$1 or desidox or doneurin$1 or doxepia or espadox or mareen or prudoxin$1 or quitaxon$1 or silenor or sinepin or sinequan$1 or sinquan$1 or xepin$1 or zonalon$1).ti,ab. 2271
7 imipramine.sh. or (imipramin$1 or antideprin$1 or berkomin$1 or chrytemin$1 or deprimin or deprinol$1 or depsonil or dynaprin or eupramin or ia pram or imavate or imidobenzyl$1 or imidol$1 or imipramid$1 or imipramil or imiprex or imiprin$1 or imizin$1 or irmin or janimin$1 or melipramin$1 or norchlorim- ipramin$1 or norpramin$1 or novopramin$1 or presamin$1 or pryleugan$1 or psychoforin$1 or psychoforin$1 or servipramin$1 or sk pramin$1 or surplix or tofranil$1 or trofanil$1).ti,ab. 13614
8 lofepramine.sh. or (lofepramin$1 or lopramin$1 or amplit$1 or deftan$1 or fepra- pax or gamanil$1 or gamonil$1 or lomont or lopramin$1 or tymelyt).ti,ab. 177
9 mianserin.sh. or (mianserin$1 or athymil$1 or bolvidon$1 or investig or lantanon$1 or lanthanon$1 or lerivon$1 or miaxan$1 or norval or serelan$1 or tetramid$1 or tolvin$1 or tolvon$1).ti,ab. 3703
10 nortriptyline.sh. or (nortriptylin$1 or acetexa or allegron$1 or altilev or atilev or avantyl or aventyl or desitriptylin$1 or desmethylamitriptylin$1 or martimil$1 or noramitriptylin$1 or norfenazin$1 or noritren$1 or norpress or nortrilen$1 or nortryptilin$1 or nortryptylin$1 or pamelor or paxtibi or propylamin$1 or psychostyl or sens?val).ti,ab. 6828
11 opipramol.sh. or (opipramol$1 or dinsidon$1 or ensidon$1 or eusidon$1 or insi- don$1 or nisidan$1 or oprimol or pramolan$1).ti,ab. 313
12 trazodone.sh. or (trazodon$1 or beneficat or deprax or desirel or desyrel$1 or molipaxin$1 or pesyrel$1 or rpragazon$1 or pragmarel$1 or pragmazon$1 or thombran$1 or thrombin$1 or thrombran$1 or tombran$1 or trasodon$1 or trazolan$1 or trazorel or trazon$1 or trialodine or trittico).ti,ab. 53053
13 trimepramine.sh. or (trimepramin$1 or trimeprimin$1 or trimepropimin$1 or trimidura or trimineurin$1 maleate or trimipramin$1 or trimoprimin$1 or eldo- ral$1 or herphonal$1 or trimineurin$1 or novo tripramin$1 or novotripramin$1 or nutrimipramin$1 or rhotrimin$1 or stangyl or surmontil$1 or apo trimip or apotrimip or herphonal$1 or stangyl or surmontil$1).ti,ab. 486
14 or/1-13 122580
15 exp serotonin uptake inhibitors/ 46569
16 (ssri$ or ((serotonin or 5 ht or 5 hydroxytryptamine) adj (uptake or reuptake or re uptake) adj inhibit$)).ti,ab. 20866

17 citalopram.sh. or (celexa or cipramil$1 or cytalopram or elopram or escitalopram or lexapro or nitalapram or sepram or seropram).ti,ab. 6913
18 (escitalopram or cipralex or lexapro or seroplex).ti,ab. 3318
19 fluoxetine.sh. or (fluoxetin$1 or fluctin$1 or flunirin$1 or fluoxifar or prosac or prozac or prozamin or sarafem or symbyax).ti,ab. 15834
20 fluvoxamine.sh. or (fluvoxamin$1 or depromel$1 or desiflu or dumirox or faverin$1 or fevarin$1 or floxyfral$1 or fluoxamin$1 or fluroxamin$1 or fluvoxadura or luvox).ti,ab. 3337
21 (nefazadon$1 or dutonin or nefadar or reseril$1 or serzon$1).ti,ab. 30
22 paroxetine.sh. or (paroxetin$1 or aropax or deroxat or motivan$1 or paxil or pexeva or seroxat or tagonis).ti,ab. 6927
23 sertraline.sh. or (sertralin$1 or altrulin$1 or aremis or besitran$1 or gladem or lustral$1 or naphthylamin$1 or sealdin$1 or serad or serlain$1 or tresleen or zoloft).ti,ab. 7450
24 or/15-23 62401
25 exp antidepressive agents/ or exp monoamine oxidase inhibitors/ 173066
26 (antidepress$ or anti depress$ or maoi$1 or ((adrenaline or amine or mao or mono amin$ or monoamin$ or tyramin$) adj2 inhibit$)).ti,ab. 89975
27 (agomelatin$1 or melitor or thymanax or valdoxan$1).ti,ab. 948
28 chlorprothixene.sh. or (chlorprothixen$1 or aminasin$1 or aminasin$1 or aminazin$1 or aminazin$1 or ampliactil$1 or amplictil$1 or ancholactil$1 or chlopromazin$1 or chlor pz or chlorbromasin$1 or chlordelazin$1 or chlorder- azin$1 or chloropromazin$1 or chlorpromanyl or chlorpromazin$1 or chlorpro- tixen$1 or clordelazin$1 or clorpromazin$1 or cloxan or contomin$1 or elmarin$1 or fenactil$1 or hibanil$1 or hibernal$1 or hibernol$1 or klorpromex or largactil$1 or largactyl or megaphen$1 or neurazin$1 or novomazin$1 or phenathyl$1 or plegomazin$1 or plegomazin$1 or proma or promacid$1 or promactil$1 or promapar or promazil$1 or propaphen$1 or propaphenin$1 or prozil$1 or psychozin$1 or sanopron$1 or solidon$1 or sonazin$1 or taractan$1 or taroctil$1 or thor prom or thorazen$1 or thorazin$1 or torazina or truxal or vegetamin a or vegetamin b or wintamin$1 or wintermin$1 or zuledin$1).ti,ab. 15118
29 desvenlafaxine.sh. or (desvenlafaxin$1 or o desmethylvenlafaxin$1 or o norven- lafaxin$1 or pristiq).ti,ab. 625
30 (duloxetin$1 or ariclaim or cymbalta or xeristar or yentreve).ti,ab. 3111
31 fezolamin$1.ti,ab. 3
32 (isocarboxacid$1 or bmih or enerzer or isocarboazid$1 or isocarboxazid$1 or marplan$1 or marplon).ti,ab. 232
33 (mirtazapin$1 or avanza or 6 azamianserin$1 or lerivon$1 or remergil$1 or remergon$1 or remeron$1 or tolvon$1 or zispin).ti,ab. 2612
34 moclobemide.sh. or (moclobemid$1 or arima or aurorex or aurorix or deprenorm or feraken$1 or manerix or moclamin$1 or moclix or moclobamid$1 or moclo- beta or moclodura or moclonorm or novomoclobemid$1 or numoclobemid$1 or rimoc).ti,ab. 2872
35 phenelzine.sh. or (phenelzin$1 or 2 phenethylhydrazin$1 or 2 phenylethylhy- drazin$1 or benzylmethylhydrazin$1 or beta phenethylhydrazin$1 or beta phenylethylhydrazine or fenelzin or fenizin$1 or mao rem or nardelzin$1 or nardil$1 or phenalzin$1 or phenethylhydrazin$1 or phenylethylhydrazin$1 or stinerval$1).sh,tw. 1708
36 (reboxetin$1 or davedax or edronax or norebox or prolift or solvex or vestra).sh,tw. 1141
37 tranylcypromine.sh. or (tranylcypromin$1 or phenylcyclopropylamin$1 or dl trans 2 phenylcyclopropylamin$1 or jatrosom$1 or parmodalin$1 or parnate or parniten$1 or parnitin$1 or trancilpromin$1 or trancylpromin$1 or trancylpromi- nesulfate or tranilcipromin$1 or trans 2 phenylcyclopropylamin$1 or transamin$1 or tylciprin$1).ti,ab. 2398

38 (venlafaxin$1 or efexor or effexor or foraven or tifaxin or trevilor or venaxx or venlalic or winfex).sh,tw. 4672
39 or/25-38 226788
40 exp serotonin uptake inhibitors/ 46569
41 (snri$ or ssnri$ or ((noradrenalin or norepinephrine) adj serotonin adj (uptake or reuptake or re uptake) adj inhibitor$) or (serotonin adj (noradrenalin or norepi- nephrine) adj (uptake or reuptake or re uptake) adj inhibitor$)).ti,ab. 1794
42 or/40-41 47510
43 tetracyclic$.ti,ab. 3311
44 1-43 1989

Antipsychotics, antihistamines, azapirones
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 12, 2024>

1 exp antipsychotic agents/ 129423
2 (antipsychotic$ or anti psychotic$ or (major adj2 (butyrophenon$ or phenoth- iazin$ or tranquil$)) or neuroleptic$).ti,ab. 64637
3 (amisulprid$1 or aminosultoprid$1 or amisulpirid$1 or sertol$1 or socian or solian).ti,ab. 15762
4 (aripiprazol$1 or abilify or abilitat).ti,ab. 4995
5 (benperidol$1 or anquil or benperidon$1 or benzoperidol$1 or benzperidol$1 or frenactil$1 or frenactyl or glianimon$1 or phenactil$1).ti,ab. 117
6 chlorpromazine.sh. or (chlorpromazin$1 or aminazin$1 or chlorazin$1 or chlordelazin$1 or contomin$1 or fenactil$1 or largactil$1 or propaphenin$1 or thorazin$1).ti,ab. 21683
7 chlorprothixene.sh. or (chlorprothixen$1 or aminasin$1 or aminasin$1 or aminazin$1 or aminazin$1 or ampliactil$1 or amplictil$1 or ancholactil$1 or chlopromazin$1 or chlor pz or chlorbromasin$1 or chlordelazin$1 or chlorder- azin$1 or chloropromazin$1 or chlorpromanyl or chlorpromazin$1 or chlorpro- tixen$1 or clordelazin$1 or clorpromazin$1 or cloxan or contomin$1 or elmarin$1 or fenactil$1 or hibanil$1 or hibernal$1 or hibernol$1 or klorpromex or largactil$1 or largactyl or megaphen$1 or neurazin$1 or novomazin$1 or phen- athyl or plegomazin$1 or plegomazin$1 or proma or promacid$1 or promactil$1 or promapar or promazil$1 or propaphen$1 or propaphenin$1 or prozil or psychozin$1 or sanopron$1 or solidon$1 or sonazin$1 or taractan$1 or taroctil$1 or thor prom or thorazen$1 or thorazin$1 or torazin$1 or truxal or vegetamin a or vegetamin b or wintamin$1 or wintermin$1 or zuledin$1).ti,ab. 15118
8 clozapine.sh. or (clozapin$1 or alemoxan$1 or azaleptin$1 or clopine or clozaril$1 or denzapin$1 or dorval or dozapin$1 or fazaclo or froidir or klozapol or lapenax or leponex or wander compound or zaponex).ti,ab. 14728
9 flupenthixol.sh. or (flupentixol$1 or flupenthixol$1 or depixol$1 or emergil$1 or fluanxol$1 or flupentixol$1 or emergil$1 or fluanxol$1 or piperazineethanol$1 or viscoleo).ti,ab. 1637
10 fluspirilene.sh. or (fluspirilen$1 or fluspi or imap or kivat or redeptin$1 or spirod- iflamin$1).ti,ab. 477
11 haloperidol.sh. or (haloperidol$1 or aloperidin$1 or bioperidolo or brotopon or celenase or cerenace or dozic or duraperidol or einalon s or eukystol or fortunan$1 or haldol or halidol or haloneural$1 or haloperitol$1 or halosten or keselan or linton or peluces or serenace or serenase or siegoperidol$1 or sigaperidol$1).ti,ab. 23702
12 methotrimeprazine.sh. or (levomepromazin$1 or 2 methoxytrimeprazin$1 or hirnamin$1 or levo promazin$1 or levomeprazin$1 or levopromazin$1 or levo- prom$1 or mepromazin$1 or methotrimeprazin$1 or methotrimperazin$1 or milezin$1 or minozinan$1 or

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERNANDO VELASCO

neozin$1 or neuractil$1 or neurocil$1 or nirvan or nosinan$1 or nozinan$1 or sinogan or tisercin$1 or tizercin$1 or tizertsin$1 or veractil$1).ti,ab. 1116
13 (olanzapin$1 or lanzac or midax or olansek or olzapin or rexapin or zalasta or zolafren or zydis or zypadhera or zyprex$1).ti,ab. 9754
14 (paliperidon$1 or 9 hydroxyrisperidon$1 or invega).ti,ab. 1778
15 paroxetine.sh. or (paroxetin$1 or aropax or deroxat or motivan or paxil$1 or pexeva or seroxat or tagonis).ti,ab. 6893
16 (pericyazin$1 or aolept or neulactil$1 or neuleptil$1 or periciazin$1 or properci- azin$1 or propericiazin$1).ti,ab. 163
17 perphenazine.sh. or (perphenazin$1 or chlorperphenazin$1 or chlorpiprazin$1 or chlorpiprozin$1 or decentan$1 or etaperazin$1 or ethaperazin$1 or etrafon or fentazin$1 or perfenazin$1 or perfenazin$1 or perferazin$1 or perphenan$1 or perphenezin$1 or thilatazin$1 or tranquisan$1 or triavail or trifalon$1 or trilafan$1 or trilafon$1 or trilifan$1 or triliphan$1).ti,ab. 2058
18 pimozide.sh. or (pimozid$1 or antalon$1 or opiran$1 or orap or pimocid$1 or pimorid$1 or pinozid$1).ti,ab. 2652
19 prochlorperazine.sh. or (prochlorperazin$1 or buccastem or capazin$1 or chlormeprazin$1 or chlorpeazin$1 or chlorperazin$1 or compazin$1 or dicopal$1 or emelent or kronocin$1 or meterazin$1 or metherazin$1 or nipodal$1 or phenotil or prochlor perazin$1 or prochlorpemazin$1 or prochlorperacin$1 or prochlorperzin$1 or prochlorpromazin$1 or proclorperazin$1 or stemetil or stemzine or tementil$1 or temetil$1).ti,ab. 1510
20 promazine.sh. or (promazin$1 or alofen$1 or alophen$1 or ampazin$1 or amprazim$1 or centractyl or delazin$1 or esparin$1 or lete or liranol$1 or neo hibernex or neuroplegil$1 or piarin$1 or prazin$1 or pro tan or promantin$1 or promanyl$1 or promilen$1 or promwill or protactil$1 or protactyl$1 or romthi- azin$1 or romtiazin$1 or sediston$1 or sinophenin$1 or sparin$1 or tomil or varophen$1 or verophen$1).ti,ab. 55485
21 (quetiapin$1 or ketipinor or quepin or seroquel or tienapin$1).ti,ab. 5611
22 risperidone.sh. or (risperidon$1 or belivon$1 or ridal or riscalin or risolept or rispen or risperdal$1 or sizodon).ti,ab. 11311
23 (sertindol$1 or indole or serdolect or serlect).ti,ab. 32218
24 sulpiride.sh. or (sulpirid$1 or abilit or aigionyl$1 or arminol$1 or bosnyl or deponerton$1 or desisulpid$1 or digton or dobren or dogmatil$1 or dogmatyl or dolmatil$1 or eglonyl or ekilid or equilid or guastil$1 or isnamid$1 or leboprid$1 or levopraid or levosulpirid$1 or meresa or miradol$1 or modal or neogama or pontirid$1 or psicocen$1 or sulfirid$1 or sulp$1 or sulperid$1 or sulpitil$1 or sulpivert or sulpor or sulpyride or synedil$1 or tepavil$1 or vertigo meresa or vertigo neogama or vipral).sh,tw. 29862
25 trifluoperazine.sh. or (trifluoperazin$1 or apotrifluoperazine$1 or calmazin$1 or dihydrochlorid$1 or eskazin$1 or eskazin$1 or eskazinyl or fluoperazin$1 or flupazin$1 or jatroneural$1 or modalina or stelazin$1 or terfluzin$1 or terfluzin$1 or trifluoperazid$1 or trifluoperazin$1 or trifluoperzin$1 or trifluor- operazin$1 or trifluorperacin$1 or trifluperazin$1 or triflurin$1 or triftazin$1 or triftazinum or triphtazin$1 or triphthasin$1 or triphthazin$1).ti,ab. 10729
26 (zotepin$1 or lodopin$1 or losizopilon or nipolept or setous or zoleptil).ti,ab. 296
27 clopenthixol.sh. or (zuclopenthixol$1 or acuphase or clopenthixol$1 or clopixol or cisordinol$1 or sedanxol$1).ti,ab. 604
28 or/1-27301404
29 a?apiron$.ti,ab.116
30 (gepiron$2 or ariza or variza).ti,ab. 294
31 (ipsapiron$2 or isapiron$2).ti,ab. 567
32 lesopitron$2.ti,ab. 20
33 (tandospiron$2 or dihydrogen citrate or metanopirone or sediel).ti,ab. 289
34 [illegible]apiron$2.ti,ab 7

35 zalospiron$2.ti,ab. 12
36 or/29-35 1115
37 exp histamine antagonists/ 64351
38 (antihistamin$ or anti histamin$ or (histamin$ adj2 (antagonist$ or block$))).ti,ab. 20295
39 cetirizine.sh. or (cetirizin$1 or alerlisin$1 or cetalerg or ceterifug or ceti tad or cetiderm or cetidura or cetil von ct or cetilich or ceti puren or cetirigamma or cetirlan or cetzine or reactin$1 or virlix or voltric or zetir or zirtec or zirtek or zyrtec or zyrtek).ti,ab. 31135
40 chlorphenamine.sh. or (chlorphenamin$1 or alermine$1 or aller chlor or aller- gisan$1 or alunex or antihistaminico llorens or chlo amine or chlor trimeton or chlortrimeton or chlor tripolon or chlor tripolon or chloramate unicelles or chlorophenamin$1 or chloroton$1 or chlorpheniramin$1 or chlorpro or chlor- prophenpyridamin$1 or chlortab 4 or chlortrimeton$1 or chlor trimeton$1 or chlortripolon$1 or chlor tripolon$1 or cloro trimeton$1 or efidac 24 or histadur or hista 12 or histaspan$1 or kloromin$1 or noscosed or piriton or teldrin).ti,ab. 2231
41 (clemastin$1 or meclastin$1 or mecloprodin$1 or neclastin$1 or tavegil$1 or tavegyl or tavist).ti,ab. 496
42 cyproheptadine.sh. or (cyproheptadin$1 or antergan$1 or astonin or cipractin$1 or ciproeptadin$1 or cryoheptidin$1 or crypoheptadin$1 or cypraheptidin$1 or cyprohaptadin$1 or cyproheptadien$1 or dihexazin$1 or nuran or periactin$1 or periactinol$1 or peritol$1 or viternum).ti,ab. 3333
43 (desloratadin$1 or aerius or allex or azomyr or clarinex or claramax or clarinex or decarbethoxyloratadin$1 or delot or descarboethoxyloratadin$1 or neoclari- tyn$1 or opulis).ti,ab. 736
44 (fexofenadin$1 or allegra or fastofen or methylproplonic acid or telfast or tilfur or vifas).ti,ab. 1213
45 hydroxyzine.sh. or (hydroxyzin$1 or arcanax or alamon or atarax or attarax or aterax or durrax or equipose or hydroxizin$1 or idroxizin$1 or masmoran$1 or orgatrax or otarex or paxistil or quiess or tran q or tranquizine or ucerax or vistaril$1).ti,ab. 1988
46 ketotifen.sh. or (ketotifen$1 or ketotiphen$1 or zaditen).ti,ab. 1751
47 (levocetirizin$1 or xozal or xusal or xuzal or xyzal).ti,ab. 479
48 loratadine.sh. or (loratadin$1 or alavert or civeran$1 or claratyn$1 or claritin$1 or clarityn$1 or clarium or flonidan or fristamin or lisino or lisono or loratazin$1 or loratidin$1 or lomilan or lorfast or rinolan or roletra or symphoral or tidilor or versal).ti,ab. 1840
49 (mizolastin$1 or mizolen$1 or mizollen$1 or zolim).ti,ab. 119
50 promethazine.sh. or (promethazin$1 or allergan or anergan or antiallersin$1 or atosil$1 or avomine or baymethazine or dimapp or diphergan$1 or diprazin$1 or diprazin$1 or diprazin$1 or diprozin$1 or fargan$1 or fellozin$1 or fenazil$1 or fenergan$1 or ganphen$1 or hiberna or isopromethazin$1 or lercigan$1 or lergi- gan$1 or phargan$1 or phenargan$1 or phenergan$1 or phensedyl$1 or pipolfen$1 or pipolphen$1 or proazamin$1 or procit or promazinamid$1 or promet or prometazin$1 or promethacin$1 or promethegan or promethazon$1 or prothiazine or protazin$1 or prothazin$1 or provigan$1 or pyrethia or receptozine or remsed or romergan$1 or rumergan$1 or sayomol$1 or tanidil$1 or thiergan$1 or vallergin$1).ti,ab. 5392
51 trimeprazine.sh. or (alimemazin$1 or isobutrazin$1 or methylpromazin$1 or nedeltran$1 or panectyl or repeltin$1 or spansul$1 or temaril$1 or temaryl or teralen$1 or therafene or theralen$1 or theraligene or trimeprazin$1 or valer- gan$1 or vallergan$1 or vanectyl$1 or variargil$1).ti,ab. 457
52 or/37-51 107729
53 or/1-52 404427

Antibiotics

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 12, 2024>

1 exp benzodiazepines/ 70175
2 (benzo$1 or benzodiazepin$).ti,ab. 66377
3 alprazolam.sh. or (alprazolam or alprox or apo alpraz or apoalpraz or aprazo- lam$1 or cassadan$1 or esparon$1 or helex or kalma or novo alprazol$1 or novoalprazol$1 or nu alpraz or nualpraz or ralozam or solanax or tafil$1 or trankimazin$1 or valeans or xanax or xanor).ti,ab. 3124
4 bromazepam.sh. or (bromazepam or anxyrex or bartul or bromalich or bromaz 1a pharma or bromazanil$1 or bromazep von ct or durazanil$1 or lectopam$1 or lexamil$1 or lexatin$1 or lexaurin$1 or lexilium or lexomil$1 or lexotan$1 or lexotanil$1 or lexotanil$1 or normoc or sintrogel$1).ti,ab. 628
5 chlordiazepoxide.sh. or (chlordiazepoxid$1 or methaminodiazepoxid$1 or elenium$1 or librium$1 or chlozepid$1 or ansiacal$1 or benzodiapin$1 or cebrum$1 or chlordiazepoxyd$1 or chlorodiazepoxid$1 or clopoxid$1 or contol$1 or decacil$1 or defobin$1 or disarim$1 or dizepin$1 or dopoxid$1 or droxol$1 or eden psich or elenium$1 or elenum$1 or equibral$1 or kalmocaps or labican$1 or librelease or libritabs or librium or lipoxide or mesural$1 or meta-minodiazepoxid$1 or methaminodiazepoxid$1 or mildmen$1 or mitran$1 or multum$1 or murcil$1 or napoton$1 or napoton$1 or novosed$1 or psichial$1 or psicosan$1 or psicoterin$1 or radepur or reliberan$1 or reposans 10 or risolid or seren vita or servium or silibrin$1 or sk lygen or sonimen$1 or timosin$1 or viansin$1 or viopsicol$1).ti,ab. 5081
6 (clobazam or chlorepin$1 or clobazepam or clorepin$1 or frisium or noiafren$1 or urbadan$1 or urbanil$1 or urbanyl).ti,ab. 1143
7 clonazepam.sh. or (clonazepam or antelepsin$1 or clonopin$1 or iktorivil$1 or klonazepam or klonopin$1 or landsen$1 or rivotril$1).ti,ab. 4975
8 clorazepate dipotassium.sh. or (clorazepat$1 or carboxylic acid or chlorazepat$1 or chloroazepat$1 or clorazepic acid or tranxen$1 or tranxilium).ti,ab. 26514
9 (delorazepam or briantum$1 or chlordemethyldiazepam or chlordesmethyl- diazepam or chloro n demethyldiazepam or chlorodemethyldiazepam or chlorodesmethyldiazepam or chloronordiazepam).ti,ab. 72
10 diazepam.sh. or (diazepam or alupram or ansiclin$1 or antenex or apaurin$1 or apaurin$1 or apozepam or assival$1 or audium$1 or bialzepam or bialzepan$1 or calmpos$1 or cercin$1 or cersin$1 or chlordiazepam or dialar or diastat or diazelium or diazemuls or diazidem or ducen$1 or duxen$1 or eridan or eurosan$1 or evacalm$1 or fanstan$1 or faustan$1 or gewacalm$1 or lamra or lembrol$1 or lipodiazepam or lorinon$1 or methyldiazepinon$1 or methyl- diazepinon$1 or morosan$1 or neocalm$1 or neurolytril$1 or noan or novazam or paceum or plidan or psychopax or relanium or rimapam or sedapam or seduxen$1 or serendin$1 or setonil$1 or sibazon$1 or sonacon$1 or stesolid$1 or stesolin$1 or tanquo tablinen$1 or tensium or tranimul$1 or tranquo puren or umbrium$1 or valaxon$1 or valclair or valiquid$1 or valium or valpam or vaire- leas$1 or vatran$1 or vival$1 or vivol4 or zetran$1).ti,ab. 26981
11 flunitrazepam.sh. or (flunitrazepam or flurazepam or fluridrazepam or darken$1 or fluni 1a pharma or flunibeta or flunimerck or fluninoc or flunipam or flunita or flunitrax or flunizep von ct or hypnodorm$1 or hypnosedon$1 or inervon$1 or narcozep or parnox or rohipnol$1 or rohypnol$1 or roipnol$1 or silece or valsera).ti,ab. 5032
12 flurazepam.sh. or (flurazepam or benozil$1 or dalmadorm$1 or dalman$1 or dalmate or dormodor$1 or lunipax or staurodorm$1 or dalman$1 or dormodor$1 or dalmadorm$1).ti,ab. 1275
13 (flutoprazepam or restas).ti,ab. 9
14 loprazolam.ti,ab. 77
15 lorazepam.sh. or (lorazepam or almazin$1 or alzapam or apolorazepam or ativan or [illegible]an$1 or donix or duralozam or durazolam or idalprem or kendol$1 or laubeel or

lorabenz or loranas$1 or loranaz$1 or lorans or lorax or lorazep von ct or loridem$1 or lorivan$1 or mesmerin$1 or novo lorazem$1 or novolorazem$1 or novo lorazem$1 or nu loraz or nuloraz or orfidal or orifadal$1 or pro dorm or quait or securit or sedicepan$1 or sinestron$1 or somagerol$1 or tavor or temesta or tolid or wypax).ti,ab. 5195

16 (lormetazepam or loramet or (lorazepam adj2 methyl) or methyllorazepam or minians or minias or noctamid$1 or pronoctan$1).ti,ab. 268

17 (mexazolam or melex or sedoxil$1).ti,ab. 12

18 midazolam.sh. or (midazolam or dormicum or dormonid$1 or hypnoval$1 or hypnovel$1 or hypnoyvel$1 or versed).ti,ab. 17730

19 nitrazepam.sh. or (nitrazepam or alodorm or atempol$1 or benzalin$1 or dormalon$1 or dormo puren or dumolid or eatan or eunoctin$1 or hypnotex or imadorm or imeson$1 or insomin$1 or mogadan$1 or mogadon$1 or nelbon$1 or nirven$1 or nitra zepam or nitrados or nitravet or nitrazadon$1 or nitrazep or nitrodiazepam or novanox or pacisyn or radedorm$1 or remnos or restorem$1 or sedamon$1 or serenade or somnased$1 or somnibel$1 n or somnit$1).ti,ab. 1420

20 oxazepam.sh. or (oxazepam or abboxapam or adumbran$1 or alopam or anxi- olit$1 or azutranquil$1 or durazepam or expidet$1 or hilong or isodin$1 or linbial$1 or noctazepam or oxapuren$1 or oxepam or praxiten$1 or serax or serenid$1 or serepax or seresta or serpax or sigacalm$1 or sobril$1 or tazepam$1 or uskan).ti,ab. 2074

21 prazepam.sh. or (prazepam or centrax or demetrin$1 or lysanxia or mono demetrin$1 or monodemetrin$1 or reapam or sedapran$1 or verstran).ti,ab. 232

22 temazepam.sh. or (temazepam or apo temazepam or dasuen or euhypnos or hydroxydiazepam or levanxol$1 or methyloxazepam or nocturne$1 or norkotral tema or normison$1 or normitab or nortem or oxydiazepam or planum or pronervon t or remestan$1 or restoril$1 or signopam or temaz$1 or temazep von ct or temazepax or temtabs or tenox or texapam).ti,ab. 2740

23 or/1-22 158810

24 exp anti anxiety agents/ 71353

25 (((antianxiety or anti anxiety or ataractic) adj2 (agent$ or drug$ or treat$)) or anxiolytic$ or ((medium or minor) adj2 tranquil$) or (serotonergic adj (agent$ or drug$ or preparation$))).ti,ab. 19627

26 buspiron.sh. or (buspiron$1 or anxut or axoren or bespar or busp or buspar or buspin$1 or neurosin$1).ti,ab. 2916

27 chlormezanone.sh. or (chlormezanon$1 or alinam$1 or banabin sintyal or chlormethazanon$1 or chlormethazan$1 or dichloromethazanon$1 or fenarol$1 or lobak or mio sed or rexan$1 or rilansyl or rilaquil$1 or rilassol$1 or supo- tran$1 or suprotan$1 or tanafol$1 or trancopal$1).ti,ab. 193

28 estazolam.sh. or (estazolam or domnamid$1 or eurodin$1 or kainever or nuctalon$1 or prosom or tasedan$1).ti,ab. 303

29 medazepam.sh. or (medazepam or anxitol$1 or diepin$1 or mezepam or nobrium or resmit or rudotel$1 or rusedal$1 or siman).ti,ab. 295

30 meprobamate.sh. or (meprobamat$1 or anastress or andaxin$1 or aneural$1 or aneurol$1 or aneuxral$1 or apascil$1 or apasil$1 or appetrol$1 or arpon$1 or artolon$1 or atraxin$1 or aycramat$1 or biobamat$1 or biobamat$1 or calmax or calmiren$1 or cirpon$1 or cirponyl or cyrpon$1 or dapaz or ecuanil$1 or edenal$1 or epikur or equanil$1 or equinil$1 or gadexyl$1 or gagexyl$1 or harmonin$1 or hartrol$1 or holbamat$1 or klort or laitren$1 or lepetown$1 or mepantin$1 or mepavlon$1 or meposed$1 or meprindon$1 or meproban$1 or meprobomat$1 or meprocompren$1 or meprodil$1 or meprol$1 or meprosan$1 or meprosin$1 or meprospan$1 or meprotab$1 or meprotan$1 or meprotap$1 or meptran$1 or mesmar or miltann$1 or miltaun$1 or miltown or misedant or morbam or muprobamat$1 or nervonus or oasil or panediol$1 or panquil$1 or pathibamat$1 or perequil$1 or perquietil$1 or pertranquil$1 or placidon$1 or probamat$1 or probamyl or procalinadiol$1 or procalmadiol$1

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

or procalmidol$1 or quanam$1 or quanil$1 or reostral$1 or restenil$1 or restinal$1 or restinil$1 or sedanyl$1 or sedazil$1 or sedoquil$1 or seril$1 or setran$1 or shalvaton$1 or sowell or tamate or trankvilan$1 or tranlisant or tranmep or tranquila$1 or tranquilax or urbil or visano).ti,ab. 2998

31 nordazepam.sh. or (nordazepam or 1 demethyldiazepam or 1 desmethyldiazepam or 1 nordiazepam or calmday or dealkylhalazepam or dealkylprazepam or decy-clopropylmethylprazepam or demethyldiazepam or deoxydemoxepam or desalkylhalazepam or desmethyldiazepam or madar or n dealkylhalazepam or n demethyl diazepam or n demethyldiazepam or n desalkylhalazepam or n descy- clopropylmethyl prazepam or n descyclopropylmethylprazepam or n desmethyl diazepam or n desmethyldiazepam or n destrifluoroethylhalazepam or n nordiazepam or nordaz or nordiazepam or norprazepam or stilny or tranxilium n or vegesan$1).ti,ab. 1012

32 (pregabalin$1 or 3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid or 3 isobutyl 4 aminobu- tyric acid or 3 isobutylgaba or 4 amino 3 isobutylbutyric acid or lyrica).ti,ab. 4441

33 (tiagabin$1 or gabitril$1 or tiabex).ti,ab. 979

34 triazolam.sh. or (triazolam or apo triazo or halcyon$1 or somniton$1 or songar or triazolam or trilam).ti,ab. 2028

35 zolazepam.sh. or (zolazepam or zolasepam or flupyrazopon$1 or flupyraza-pon$1).ti,ab. 478

36 or/24-35 87670

37 or/1-36 196472

Beta blockers

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 12, 2024>

1 exp adrenergic beta antagonists/ 87471

2 ((beta adj3 (antagonist$ or block$)) or betaantagonis$ or betablock$ or (beta adj2 (adrenolytic$ or antagonist$ or antiadrenergic or sympathicolytic$ or sympa- tholytic)) or betasympatholytic$).ti,ab. 68028

3 acebutolol.sh. or (acebutolol$1 or acetobutolol$1 or apoacebutolol$1 or espesil$1 or monitan$1 or neptal$1 or neptal$1 or novoacebutolol$1 or prent or rhotral$1 or sectral$1).ti,ab. 1174

4 alprenolol.sh. or (alprenol$1 or alfeprol$1 or alloprenalol$1 or alpheprol$1 or alprendol$1 or alprenololum or apliobal$1 or apllobal or aprenolol$1 or aptia or aptin or aptine or aptindurile$1 or aptondurile$1 or aptin or aptol or astra or betacard or betapin$1 or gubernal$1 or patina or regletin or yobir).ti,ab. 2304

5 atenolol.sh. or (atenol$1 or atenigron$1 or beta adalat or blokium or co tenidon$1 or diube or kalten or neotenol$1 or normiten$1 or ormidol$1 or teneretic or tenif or tenoblock or tenolol$1 or tenorectic or tenoret or tenoretic or tenormin$1 or tensinor$1).ti,ab. 5360

6 betaxolol.sh. or (betaxolol$1 or betaxon$1 or betoptic or betoptim$1 or kerlon$1 or lokren or oxodal$1).ti,ab. 1034

7 bisoprolol.sh. or (bisoprolol$1 or cardicor or concor or emcor).ti,ab. 2107

8 bupranolol.sh. or (bupranolol$1 or betadrenol$1 or ophtorenin$1 or panimit).ti,ab. 345

9 butoxamine.sh. or (butoxamin$1 or butaxamin$1 or butaxamin$1 or butox-amid$1).ti,ab. 485

10 carteolol.sh. or (carteol$1 or arteolol$1 or arteoptic or arteoptik or carbonolol$1 or cartrol$1 or endak or endak mite or mikelan$1 or ocupress teoptic).ti,ab. 350

11 (carvedilol$1 or carloc or coreg or dilatrend or dilbloc or dimilton$1 or eucardic or eucardic or kredex or querto).ti,ab. 3749

12 celiprolol.sh. or (celiprolol$1 or abecor or cardem or celectol$1 or celipres or celipro or celol or cordias or diethylurea or dilanorm or selecor or selectol$1).ti,ab. 578

13 dihydroalprenolol$1.sh,tw. 1690
14 (esmolol$1 or brevibloc).ti,ab. 1486
15 iodocyanopindolol.sh. or (iodocyanopindolol$1 or icyp or i cyanopindolol$1 or cyanoiodopindolol$1).ti,ab. 1097
16 labetalol.sh. or (labetalol$1 or albetol$1 or apolabetalol$1 or dilevalol$1 or labetolol$1 or normodyn$1 or presolol$1 or trandate).ti,ab. 2754
17 levobunolol.sh. or (levobunolol$1 or ak beta or akbeta or albetol$1 or apolevobunolol$1 or betagan$1 or bunolol$1 or ibidomid$1 or lamitol$1 or liquifilm or normodyn$1 or novo levobunolol$1 or novolevobunolol$1 or pmslevobunolol$1 or presdate or trandate or ultracortenol$1 or vistagan$1).ti,ab. 436
18 metipranolol.sh. or (metipranolol$1 or beta ophtiol$1 or betaman$1 or betamet or betanol$1 or betanolol$1 or disorat or glaulin$1 or methypranol$1 or minims or ophtiol$1 or optipranolol$1 or trimepranol$1).ti,ab. 414
19 metoprolol.sh. or (metoprolol$1 or beloc durile$1 or belocdurile$1 or belok zok or betaloc or betalocastra or betalok or corvitol or lopres?or or metropolol$1 or minax or metrol or neobloc or presolol or seloke?n$1 or spesicor or spesikor or toprolxl).ti,ab. 9135
20 nadolol.sh. or (nadolol$1 or altinadolol or anabet or aponadol or betadol$1 or corgard or corzide or novonadolol or propanol$1 or solgol$1).ti,ab. 10226
21 (nebivolol$1 or bystolic or lobivon$1 or narbivolol$1 or nebilet or nebilong or nebicard or nebilet or nebilox or nodon or nubeta or symbian).ti,ab. 1120
22 oxprenolol.sh. or (oxprenol$1 or captol or corbeton or cordexol$1 or coretal$1 or koretal$1 or laracor or oxtrenolol$1 or oxyprenolol$1 or slowpren or tevacor or tras?cor or trasidex or trasitensin).ti,ab. 1050
23 penbutolol.sh. or (penbutolol$1 or betapressin$1 or betapressin$1 or blocotin$1 or hostabloc or levatol$1 or lobeta or paginol$1 or penbutalol$1).ti,ab. 270
24 pindolol.sh. or (pindolol$1 or betapindol$1 or blockin l or blocklin l or calvisken$1 or cardilate or carvisken$1 or decreten$1 or durapindol$1 or glauco visken or hydroxypropylaminopropoxyindol$1 or pectobloc or pectoblock or pinbetol or pinolol lb 46 or prindolol$1 or prindolol$1 or prinodolol$1 or pynas- tin or viskeen or visken$1).ti,ab. 4757
25 practolol.sh. or (practolol$1 or cardiol or cordialina or dalzic or dl practolol$1 or eraldin$1 or practalol$1 or praktol or praktolol$1 or pralon or proctalol$1 or tera- nol).ti,ab. 2959
26 propranolol.sh. or (propranolol$1 or anaprilin$1 or anaprilin$1 or anaprylin$1 or arcablock or authus or aviocardyl or bedranol$1 or bepran$1 or bercolol$1 or beta neg or beta tablinen$1 or beta timelet$1 or betadipresan$1 or betadren$1 or betaneg or betaprol$1 or betares or betaryl$1 or cardinol$1 or ciplar or corbeta or deralin$1 or dexpropranolol$1 or dideral$1 or dociton$1 or durabeton$1 or efek- tolol$1 or elbrol$1 or frekven$1 or ikopal$1 or inderal$1 or inderex or indobloc or innopran$1 or ipran or l propranolol$1 or lederpronol$1 or levopropranolol$1 or naprilin$1 or obsidian$1 or obsin or obzidan or prandol$1 or prano puren or pranopuren$1 or prolol$1 or pronovan$1 or propabloc or propal$1 or proper- cuten$1 or prophylux or propra ratiopharm or propral$1 or propranur$1 or proprasylyt or proprasylyt$1 or rexigen or sagittol$1 or stapranolol$1 or sumial$1).ti,ab. 46757
27 sotalol.sh. or (sotalol$1 or darob or beta cardon$1 or betacardon$1 or betade$1 or betapace or bonpro or corsotalol$1 or darob or dexsotalol$1 or dextrosotalol$1 or glucor$1 or isotalol$1 or levosotalol$1 or l sotalol$1 or rentibloc or rotalol$1 or satalol$1 or satolol$1 or sotabeta or sotacol$1 or sotacor or sotahexal$1 or sotalex or sotalol or sotapor$1 or sota saar or sotastad or tachytalol$1).ti,ab. 3444
28 timolol.sh. or (timolol$1 or betim or betimol$1 or blocadren$1 or istalol$1 or moducren$1 or optimal$1 or prestim or propanol$1 or timacar or timoptic or timoptol$1).sh,tw. 580417
29 or/1-28 708837

Lithium
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 12, 2024>

1 lithium$.sh. or (lithium$1 or camcolit or candamid$1 or carbolith or carbolitium or cibalith s or contemnol$1 or dilithium or eskalith or hypnorex or li salt or limas or linthane or liskonium or liskonum or litarex or lithane or lithiofor or lithionit or lithiophor or lithobid or lithocarb or lithonate or lithotabs or maniprex or mesin or micalith or neurolepsin or neurolithium or plenur or priadel or quilinormretard or quilonorm or quilonum or teralithe or theralite or theralithe).ti,ab. 73448

Alternative interventions
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 12, 2024>

1 exp complementary therapies/ or ((alternative or complement$ or traditional) adj2 (medicine$ or interven$ or therap$ or treat$)).ti,ab. 368732
2 acupuncture.sh. or exp acupuncture therapy/ or electroacupuncture/ or medicine, chinese traditional/ 50995
3 (acu point$ or acupoint$ or acu pressure or acupressure or acu puntur$ or acupunctur$ or (ching adj2 lo) or cizhen or dianzhen or electroacupunc$ or (jing adj2 luo) or jingluo or zhenjiu or zhenci or electroacupunctur$ or needle therap$).ti,ab. 34762
4 (meridian or moxa$ or moxibustion).ti,ab. 9690
5 or/1-4 380055
6 (reflexotherapy or therapeutic touch).sh. or exp musculoskeletal manipulations/ 20189
7 (acupressure or acu pressure or acu touch or acutouch or alexander technique or jin shin or massage or myofascial release or myotherapy or polarity therapy or reflexology or rolfing or shiatsu or therapeutic touch or trager psychophysical or ((craniosacral or neuromuscular or neuro muscular or reflex) adj2 therapy) or ((feldenkrais or hakomi or mitchell) adj method) or (pfrimmer adj25 therapy)).ti,ab. 15259
8 or/6-7 29381
9 (holistic health or homeopathy).sh. 12997
10 (homeop$ or homoeop$ or homoop$ or omeop$).ti,ab. 7021
11 or/9-10 16367
12 exp balneology/ or (health resorts or hydrotherapy).sh. 18847
13 (balneotherapy or balneology or crenotherapy or hydrotherapy or spa or (water adj (exercis$ or therap$)) or thalassotherapy).ti,ab. 16799
14 or/12-13 32369
15 (relaxation or relaxation therapy).sh. 8758
16 (relaxation or ((autogen$ or relax$) adj5 (apply or applied or analy$ or approach$ or assist$ or coach$ or educat$ or help$ or imagery or instruct$ or interven$ or learn$ or manag$ or modif$ or program$ or psychoanaly$ or psychotherap$ or seminar$ or strateg$ or support$ or teach$ or technique$ or therap$ or train$ or treat$ or workshop$ or work shop$)) or relaxed state or ((breath$ or movement or respirat$ or relax$) adj2 (exercis$ or interven$ or physiotherap$ or technique$ or therap$ or train$)) or ((control?ed or deep) adj breathing)).ti,ab. 163309
17 or/15-16 167538
18 (breathing exercises or buddhism or mind body therapies or tai ji or therapeutic touch or meditation or yoga).sh. 14876
19 (chikung or chi kung or chundosunbup or kriya or kundalini or qigong or qi gong or meditat$ or mindfulness or mind body or pranayama or reiki or sudarshan or taichi or tai chi or tai ji or tai ji quan or taiji or taijiquan or t ai chi or vipassana or yoga or yogic or zen).ti,ab. 31338

20 or/18-19 37466
21 exp hypnosis/ or exp hypnosis anesthetic/ or imagery psychotherapy/ 15836
22 (autohypnosis or (autogenic adj (ormesmer$ or train$)) or hypnos$ or hypnotherap$ or imagery or mesmerism or suggestion or visuali?ation).ti,ab. 175975
23 or/21-22 182195
24 ginkgo biloba.sh. 3570
25 (gingko$ or ginkgo$ or ginkgold or ginko$ or kaveri$ or rokan or superg- ingko$ or superginkgo$ or superginko$ or tanakan$ or tanaken$ or tebonin$).ti,ab. 6116
26 or/24-25 6453
27 (valerian or valerianaceae).sh. 832
28 (valerian$ or valepotriat$).ti,ab. 1434
29 or/27-28 1578
30 galphimia.sh,ti,ab. 65
31 30 65
32 kava.sh. 548
33 (kava or kawa or piper methysticum).ti,ab. 868
34 or/32-33 963
35 hypericum.sh. 2506
36 (hyperic$ or johanniskraut or john$ wort or johnswort).ti,ab. 4696
37 or/35-36 4919
38 (drugs, chinese herbal or medicine, chinese traditional or medicine, east asian traditional or plant extracts or plants, medicinal).sh. 244685
39 ((chinese adj2 medic$) or herb$ or plant$1).ti,ab. 810414
40 or/38-39 955562
41 or/1-40 1610588

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Anexo N ° 7

Estrategia de búsqueda de la Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Search Number	Query	Sort By	Filters	Search Details	Results	Time
19	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5) AND #8 AND #9 AND (#11 OR #12) AND (#15) AND #17			"anxiety disorders"[MeSH Terms] AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "prevention and control"[MeSH Subheading]) AND 2011/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("English"[Language] OR "Spanish"[Language]) AND "Guideline"[Publication Type] AND "adult"[MeSH Terms]	12	12:25:23
18	#16 AND #17			"anxiety disorders"[MeSH Terms] AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "prevention and control"[MeSH Subheading]) AND 2011/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("English"[Language] OR "Spanish"[Language]) AND "Guideline"[Publication Type] AND "adult"[MeSH Terms]	12	12:23:38
17	"all adult"[Filter]			"adult"[MeSH Terms]	8,003,354	12:23:16
16	#14 AND #15			"anxiety disorders"[MeSH Terms] AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "prevention and control"[MeSH Subheading]) AND 2011/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("English"[Language] OR "Spanish"[Language]) AND "Guideline"[Publication Type]	23	12:17:54
15	Guideline [PTYP]			"Guideline"[Publication Type]	38,855	12:17:39
14	#10 AND #13			"anxiety disorders"[MeSH Terms] AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "prevention and control"[MeSH Subheading]) AND 2011/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("English"[Language] OR "Spanish"[Language])	23,196	12:17:25
13	#11 OR #12			"English"[Language] OR "Spanish"[Language]	32,214,066	12:17:12

#12	Spanish [lang]			"Spanish"[Language]	384,757	12:16:58
#11	English [lang]			"English"[Language]	31,869,682	12:16:47
#10	#7 AND #8 AND #9			"anxiety disorders"[MeSH Terms] AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "prevention and control"[MeSH Subheading]) AND 2011/01/01:2023/12/31[Date - Publication] AND "humans"[MeSH Terms]	24,475	12:16:30
9	Humans [MeSH]			"humans"[MeSH Terms]	21,692,209	12:16:05
8	2011 [PDAT]: 2023[PDAT]			2011/01/01:2023/12/31[Date - Publication]	15,820,474	12:15:38
7	#1 AND #6			"anxiety disorders"[MeSH Terms] AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "prevention and control"[MeSH Subheading])	63,261	12:14:55
6	#2 OR #3 OR #4 OR #5			"diagnosis"[MeSH Subheading] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "prevention and control"[MeSH Subheading]	11,996,337	12:14:41
5	Prevention and Control [Subheading]			"prevention and control"[MeSH Subheading]	1,474,464	12:14:12
4	Epidemiology [Subheading]			"epidemiology"[MeSH Subheading]	2,718,960	12:13:55
3	Therapy [Subheading]			"therapy"[MeSH Subheading]	8,202,197	12:13:40
2	Diagnosis [Subheading]			"diagnosis"[MeSH Subheading]	4,224,350	12:13:25
1	Anxiety Disorder [Mesh]			"anxiety disorders"[MeSH Terms]	92,757	12:12:59

1

Ministerio de Salud

Hospital Hermilio Valdizán

HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Líder en Psiquiatría y Salud Mental

Guía Técnica:

Guía de Práctica Clínica de Manejo de Adultos con Diagnóstico de Depresión en Entorno Especializado – Versión Corta

2023

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Grupo elaborador de la Guía:

Galo Nikolai Martínez Zavaleta*

Luis Miguel Peralta Carmelino*

Julio Gabriel Pomareda Llanos*

Manuel Martín Catacora Villasante*,**

*Médico Psiquiatra del Hospital Hermilio Valdizán y Miembro del Comité de Elaboración, Revisión y Actualización de Guías Clínicas del Hospital Hermilio Valdizán (RD N ° 192-DG/HHV-2023)

** Metodólogo

Declaración de conflicto de interés

El grupo elaborador ha declarado no presentar ningún conflicto de interés, esta declaración se realizó durante los diálogos deliberativos, que fueron reuniones de consenso para formular las recomendaciones, las cuales se celebraron el 28 de noviembre del 2023 en el Hospital Hermilio Valdizán (HHV). Se firmaron documentos según formato de Conflicto de Intereses de la OPS incluido en el Documento técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud y estos se encuentran archivados en la Oficina de Apoyo a la Docencia y la Investigación (OADI) del HHV.

Financiamiento

Esta Guía de Práctica Clínica fue financiada por el Hospital Hermilio Valdizán y el Grupo elaborador.

Guía de práctica clínica de manejo de adultos con diagnóstico de Depresión en entorno especializado

INDICE

I. **FINALIDAD** 4

II. **OBJETIVO** 4

III. **AMBITO DE APLICACIÓN** 4

IV. **DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE DEPRESION** 4

V. **CONSIDERACIONES GENERALES** 5

VI. **CONSIDERACION ESPECIFICAS** 7

6.1 Cuadro clínico 7

6.2 Diagnóstico 7

6.3 Exámenes auxiliares 10

6.4 Tratamiento y manejo 11

6.5 Criterios de referencia y contrarreferencia 16

6.6 Flujograma 17

..... 17

VII. **ANEXOS** 19

VIII. **BIBLIOGRAFIA** 8

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

I. FINALIDAD

La presente Guía de Práctica Clínica (GPC) tiene como finalidad brindar estrategias basadas en la evidencia para mejorar la calidad del tratamiento de los usuarios adultos con diagnóstico de Depresión. Como todo trastorno mental, el trastorno depresivo presenta diferentes grados de severidad y complejidad. En este caso, la presente guía está orientada principalmente a abordar situaciones de mayor complejidad clínica, las cuales están relacionadas a la labor asistencial que se realiza en establecimientos de salud mental especializados de tercer nivel de complejidad, como es el caso del Hospital Hermilio Valdizán.

II. OBJETIVO

La presente Guía de Práctica Clínica (GPC) tiene como objetivo plantear estrategias basadas en la evidencia para mejorar la calidad del tratamiento de los usuarios adultos con diagnóstico de Depresión. No está incluida la población infanto juvenil, ni adulta mayor, así como las gestantes. El diagnóstico de esta patología esta asumido en los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) ya que está vigente en el Ministerio de Salud del Perú, incluso para fines técnicos y administrativos.

De este modo se brindan recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico a los profesionales de la salud en un ámbito clínico especializado, para el manejo de personas con diagnóstico de Trastorno Depresivo.

III. AMBITO DE APLICACIÓN

La presente GPC brinda recomendaciones para el manejo de personas adultas con diagnóstico de Depresión, y está dirigido a mejorar la calidad de atención en estas personas, en un ámbito clínico institucional especializado y es de uso obligatorio en el Hospital Hermilio Valdizán. Además, se podría considerar como una referencia para ser utilizado en otros espacios clínico especializado o de un Hospital General.

IV. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE DEPRESION

Nombre: Episodio Depresivo

Código CIE-10: F32.X

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 Definición

El termino depresión puede referirse a una amplia gama de problemas de salud mental caracterizados por la ausencia de un afecto positivo (pérdida de interés y disfrute de las cosas y experiencias cotidianas), mal humor y una variedad de síntomas emocionales, cognitivos, físicos y conductuales asociados (1). En la presente guía nos referimos a la depresión como trastorno mental, el cual requiere que se cumplan con criterios diagnósticos según las clasificaciones internacionalmente aceptadas CIE y DSM (2,3).

5.2 Etiología

La etiología de la depresión constituye un ámbito complejo que involucra la interacción de diversos factores biológicos, psicológicos y sociales. Desde una perspectiva biológica, se ha observado que desequilibrios en los neurotransmisores, como la serotonina, la norepinefrina y la dopamina, desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la depresión. Los estudios genéticos también han indicado una predisposición genética a la vulnerabilidad depresiva, con ciertas variantes genéticas asociadas a un mayor riesgo.

En el ámbito psicológico, eventos estresantes y experiencias traumáticas pueden desencadenar o contribuir al desarrollo de la depresión. Modelos teóricos, como la teoría del estrés, plantean que la exposición crónica a situaciones estresantes puede afectar la regulación emocional y la respuesta del sistema nervioso, aumentando la vulnerabilidad a la depresión. Además, factores cognitivos, como patrones de pensamiento negativos y distorsiones cognitivas, también se consideran contribuyentes importantes.

Desde una perspectiva social, los factores ambientales, como la calidad de las relaciones interpersonales, el apoyo social y las condiciones socioeconómicas, juegan un papel significativo en la etiología de la depresión. La falta de apoyo social, la soledad y el aislamiento pueden incrementar el riesgo de desarrollar depresión. En resumen, la comprensión de la etiología de la depresión implica abordar la complejidad de estas interacciones entre factores biológicos, psicológicos y sociales.

5.3 Aspectos epidemiológicos

La depresión es muy común en la población en general. Se ha reportado en estudios epidemiológicos que la prevalencia en los últimos 12 meses es de alrededor el 10%, mientras que la estimación de prevalencia a lo largo de la vida es del 20% (4). Las mujeres tienen aproximadamente el doble de

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

riesgo de padecer depresión que los hombres, y el riesgo es más alto en personas menores de 65 años pertenecientes a grupos de bajos ingresos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) identifica la depresión como la principal causa de discapacidad a nivel global, siendo responsable del 22% de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en el año 2002 (5).

En América Latina, en un meta-análisis llevado a cabo en 2005, se calcularon las prevalencias a lo largo de la vida para el trastorno depresivo en nueve estudios realizados en Latinoamérica (incluyendo uno en lima) y en hispanos residentes en varias ciudades de los Estados Unidos. Las tasas variaron entre el 4% hasta alrededor del 20% (6).

En el Perú, al igual que a nivel global, la depresión constituye una significativa carga de enfermedad, posicionándose entre las cinco principales causas de pérdida de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVISA). La evidencia respalda su creciente importancia en la salud pública peruana. En el año 2019, se registró la pérdida de 311,581 años de vida saludable debido a la depresión, lo que equivale a nueve años perdidos por cada 1,000 habitantes en el país, lo cual resalta la magnitud del impacto de esta condición en la población peruana (7). La prevalencia de depresión actual se ha calculado en alrededor de 7%. El 50% de personas con depresión en el último año percibió que este problema le afectó al realizar su trabajo, actividades en la casa o llevarse bien con otras personas. Solo el 13% de las personas con depresión en el último año se atendió por personal de salud, de las cuales el 8.7% lo hizo en un establecimiento público.

La depresión severa es un problema importante que tendría una brecha de atención de más del 90%. Su prevalencia variaría del 1% al 6% según la región. A nivel nacional, el sistema público de salud es el principal prestador de atención para las personas con problemas depresivos. En relación a los diagnósticos en EESS del sistema público nacional, el 5.5% de los diagnósticos de depresión (F32) se catalogó como severo (7). En relación al suicidio, según los registros del SINADEF, hay un incremento progresivo de las muertes a nivel nacional. Las características asociadas a muerte por suicidio y depresión son el sexo masculino, la tercera edad y personas con educación primaria o secundaria (7).

VI. CONSIDERACION ESPECIFICAS

6.1 Cuadro clínico

El trastorno depresivo mayor es un trastorno del estado de ánimo clínicamente diverso, caracterizado por episodios episódicos con una propensión a la repetición. Su diagnóstico se fundamenta en criterios descriptivos sin considerar causas subyacentes.

Un episodio depresivo se refiere a un periodo de dos o más semanas en el que una persona experimenta una combinación de síntomas de depresión, como estado de ánimo deprimido, sentimientos de inutilidad o culpa, fatiga, cambios en el apetito y los patrones de sueño, dificultad para concentrarse y, en casos graves, pensamientos de autolesión o suicidio (CIE10 y DSM).

6.2 Diagnóstico

La Clasificación Internacional de Enfermedades, decima versión (CIE-10) en la categoría F32 incluye el episodio depresivo, que a su vez se subdivide en:

- F32.0 Episodio depresivo leve
- F32.1 Episodio depresivo moderado
- F32.2 Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos
- F32.3 Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos
- F32.8 Otros episodios depresivos
- F32.9 Episodio depresivo, no especificado

6.2.1 Criterios generales y de gravedad de un episodio depresivo según CIE-10 (8)

a. Criterios generales para episodio depresivo
   - Debe durar al menos dos semanas
   - No es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico.

b. Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas (síntomas nucleares o criterios del grupo B):
   - Estado de ánimo depresivo de carácter anormal en la persona, que persiste durante la mayor parte del día y casi todos los días, persistente durante al menos dos semanas.
   - Pérdida marcada del interés en actividades comúnmente placenteras.
   - Disminución de la energía y la actividad.

c. Deben estar presentes uno o más síntomas del siguiente listado, para que la suma total sea al menos de cuatro (criterios del grupo C):

- Pérdida de confianza y estimación de sí mismo acompañado de sentimientos de inferioridad.
- Reproches hacia sí mismo desproporcionados y sentimientos de culpa excesiva o inadecuada.
- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, o cualquier conducta suicida.
- Quejas o disminución de la capacidad de concentrarse y de pensar acompañados de falta de decisión.
- Cambios de actividad psicomotriz, acompañado de agitación o inhibición.
- Alteraciones del sueño de cualquier tipo.
- Cambios del apetito (disminución o aumento) y peso.
- Puede existir o no síndrome somático

d. Severidad del episodio depresivo:

- Episodio depresivo leve: Presentes dos o tres síntomas nucleares y al menos uno o dos síntomas del grupo C. La suma total de criterios presentes es de al menos cuatro. La persona con episodio leve probablemente está apta para continuar la mayoría de sus actividades.
- Episodio depresivo moderado: Presentes al menos dos o tres síntomas nucleares y síntomas del grupo C hasta sumar como mínimo 6 síntomas. La persona con episodio moderado probablemente tendrá dificultades para continuar con sus actividades ordinarias.
- Episodio depresivo grave: Deben existir 3 síntomas del grupo B y síntomas del grupo C, con un mínimo de 8 síntomas en total. Las personas con este tipo de depresión presentan síntomas marcados, como pérdida de autoestima, sentimientos de culpa e inutilidad, frecuentemente están presentes las ideas suicidas acompañado de síntomas somáticos. Ocasionalmente podrían existir síntomas psicóticos como alucinaciones, delusiones o retardo psicomotor.

6.2.2 Otras clasificaciones diagnosticas

Los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Psiquiatra (DSM) también son usados por profesionales de todo el mundo incluidos en el Perú. Formalmente, en el Perú se usa la codificación de la CIE-10. En la Tabla 1 presentamos los criterios diagnósticos del DSM-5 y CIE-10.

Tabla 1. DSM-5 y ICD-10, criterios diagnósticos para episodios depresivos

DSM-5 Al menos 5 síntomas en total para el diagnostico	ICD-10 Al menos 4 síntomas en total para el diagnostico
• **Animo deprimido†** • **Anhedonia †** • Alteraciones en peso • Alteraciones en sueño • Agitación o retardo psicomotor • Fatiga o anergia • Sentimientos de minusvalía o culpa excesiva • Habilidad disminuida para pensar, concentrarse o indecisión excesiva • Pensamientos o conducta suicida	• **Animo deprimido ‡** • **Anhedonia ‡** • **Energia o actividad disminuida‡** • Reducida concentración y atención • Reducida autoestima y confianza en sí mismo • Sentimientos de minusvalía o culpa excesiva • Visión pesimista del futuro • Ideas o actos de autoagresión o suicidio • Alteraciones en sueño • Alteraciones en apetito
† Síntomas centrales en DSM-5, al menos uno de estos dos debe estar presente para el diagnostico ‡ Síntomas centrales en ICD-10, al menos dos de estos tres debe estar presente para el diagnostico	

6.2.3 Depresión resistente al tratamiento (ausencia de respuesta a la monoterapia antidepresiva)

Aunque no existe una definición universalmente aceptada de depresión resistente al tratamiento, el criterio utilizado con más frecuencia es la falta de respuesta a dos intentos de tratamiento farmacológico con monoterapia antidepresiva, con dosis y duración adecuadas en el episodio actual (9).

6.2.4 Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial de un episodio depresivo es un proceso que requiere una evaluación cuidadosa. La consideración de otros trastornos del estado de ánimo, condiciones médicas, trastornos de ansiedad, abuso de sustancias, trastornos de personalidad y de problemas neurocognitivos es necesaria para tener un diagnóstico y tratamiento precisos y efectivos.

- Otros trastornos del ánimo: El diagnóstico diferencial comienza con la evaluación de otros trastornos del estado de ánimo que comparten similitudes sintomáticas con la depresión. La distimia, un trastorno crónico del estado de ánimo con síntomas depresivos menos intensos, pero más prolongados, puede ser confundida con la depresión mayor. Además, la bipolaridad debe considerarse, ya que los episodios depresivos pueden ser parte de un trastorno bipolar

Trastornos de ansiedad: La coexistencia frecuente de ansiedad y depresión resalta la importancia de distinguir entre un episodio depresivo y algún trastorno de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) o el trastorno de pánico. La detección

de inquietudes o preocupaciones persistentes y síntomas somáticos puede ser clave para lograr un diagnóstico más preciso.

- Otras enfermedades medicas: Problemas de salud física, como hipotiroidismo, enfermedades neurológicas o deficiencias nutricionales, pueden manifestarse con síntomas depresivos. La detección de condiciones médicas subyacentes es esencial para un diagnóstico diferencial efectivo.
- Abuso de sustancias:
- Trastornos de la personalidad: Los trastornos de personalidad, especialmente el trastorno límite de la personalidad, pueden presentar síntomas depresivos. La evaluación de patrones de comportamiento interpersonal, impulsividad y autopercepción es fundamental para diferenciar entre la depresión y los trastornos de personalidad. Otros trastornos de la personalidad también pueden generar síntomas depresivos relevantes.
- Problemas neurocognitivos: En pacientes de la tercera edad, los síntomas depresivos pueden emerger como parte de un deterioro neurocognitivo, como por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer. El reconocimiento de los cambios cognitivos y la historia clínica son esenciales para el diagnóstico diferencial en este grupo poblacional.

6.3 Exámenes auxiliares

Según criterio clínico del especialista, teniendo en cuenta los servicios de Medicina, Psicología y Neurología con los que cuenta el Hospital, se podrán solicitar los siguientes exámenes:

De laboratorio:

- Pruebas de función tiroidea
- Dosaje de vitamina B12
- Hemograma
- Pruebas de función hepática y renal
- Glicemia
- Metabolitos para drogas
- Otros de acuerdo al caso individual

De imágenes:

- Tomografía Cerebral Computarizada (TC)
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN)
- Otros de acuerdo al caso individual

Psicológicos:

- Evaluación del pensamiento

- Evaluación de la personalidad
- Evaluación neuropsicológica
- Evaluación de organicidad
- Otros de acuerdo al caso individual

Uso de escalas:

Las escalas son instrumentos de medida que sirven para completar una adecuada valoración, ya que refuerzan el juicio diagnóstico y la exploración psicopatológica. Presentan limitaciones al detectar falsos positivos y negativos, dado que todos tienen una sensibilidad y especificidad inferior al 100%. En ningún caso éstas, sustituirán a la entrevista clínica, serán útiles para apoyar el juicio clínico y como herramientas esenciales en la investigación clínica, además de servir para comprobar el efecto que las distintas intervenciones terapéuticas tienen en la evolución de la enfermedad, por lo que podrán ser parte de los exámenes según disponga el psiquiatra:

- PHQ-9: El cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9) es un instrumento ampliamente utilizado en la población general para evaluar los síntomas depresivos. Ha sido validado en el Perú en diferentes poblaciones.
- Hamilton-D: La escala de depresión de Hamilton es un cuestionario de múltiples ítems usado para diagnosticar la depresión mayor, para cuantificar la severidad y como guía para evaluar la recuperación.

Otros:

- Electroencefalograma (EEG)
- Electrocardiograma (ECG)

6.4 Tratamiento y manejo

El tratamiento de los cuadros depresivos involucra terapia farmacológica y psicoterapia. La terapia combinada está indicada en los cuadros moderados o severos (ver recomendaciones).

En la presente guía abordamos preferentemente la terapia farmacológica y las recomendaciones asociadas a ella.

Tabla 1. Fármacos Antidepresivos que más se usan en el Perú

Tipo de antidepresivo	Dosis de inicio y dosis de aumento (mg/día)	Dosis óptima usual (mg/día) *
ISRS		
Sertralina	25	50 – 200

Escitalopram	5 – 10	10 – 20
Fluoxetina	5 – 10	20 – 80
Fluvoxamina	25 – 50	100 – 200
Paroxetina	10	20 – 50
ISRSN		
Venlafaxina	37.5	75 – 225
Desvelafaxina	25-50	50 - 100
Duloxetina	20 – 30	60 – 120
ADT		
Clomipramina	10 – 25	100 – 200
Amitriptilina	25	100 - 250
Otros		
Mirtazapina	15 mg	15 - 45
Bupropion	150	150 - 450

*En casos muy particulares se pueden usar dosis mayores.
ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
ISRSN: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
ADT: Antidepresivos Tricíclicos

6.4.1. Recomendaciones en relación a la evaluación y tratamiento de la depresión

A continuación, presentamos las recomendaciones a preguntas específicas (preguntas PICO, ver Anexo 3) que fueron priorizadas teniendo en consideración el nivel de complejidad asistencial del Hospital Hermilio Valdizán. La metodología por la cual se llegaron a estas recomendaciones están explicadas en detalle en la Guía de Practica Clínica de Manejo de Adultos con Diagnóstico de Depresión en Entorno Especializado en su versión extensa, del Hospital Hermilio Valdizán. Dicha metodología implicó la búsqueda de las GPC publicadas de mayor calidad, una actualización de la literatura científica y búsquedas adicionales cuando las GPC no respondían con claridad las preguntas PICO seleccionadas.

Tabla 2. Recomendaciones para la evaluación y manejo de episodio depresivo moderado/severo

N°	RECOMENDACIÓN
1	1. a. El uso de escalas de medición en la atención de pacientes con diagnóstico de depresión debe implementarse de manera rutinaria. ***(recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en moderada calidad de la evidencia)*** 1. b. Para el seguimiento de la evolución en pacientes con diagnóstico de depresión se puede emplear diversas escalas validadas. Estas pueden ser de tipo auto-administradas (V.gr. PHQ-9) o desarrolladas por el clínico (V.gr. Hamilton-D) ***(recomendación condicional a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia)***
2	Los antidepresivos están indicados para el inicio del tratamiento de adultos con episodios depresivos moderados o severos. ***(recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia)***
3	Se sugiere como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de depresión, los siguientes antidepresivos (no están en orden de preferencia): - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram). - Mirtazapina. - Venlafaxina o desvenlafaxina (según disponibilidad). ***(Recomendación condicional a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia)***
4	Para la selección del antidepresivo, se evalúan los siguientes factores: - Seguridad del fármaco (potenciales efectos adversos, riesgo suicida, riesgo de descontinuación relacionada) - Comorbilidades y otras medicaciones - Respuesta previa a los antidepresivos (en paciente y familiares) - Preferencia del paciente

	Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en alta calidad de la evidencia
5	5. a. En pacientes adultos con depresión severa, se recomienda usar la terapia combinada (terapia farmacológica y psicoterapia). ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia*** 5. b. En pacientes adultos con depresión moderada es necesario considerar la pertinencia de brindar una terapia combinada (terapia farmacológica y psicoterapia). ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia.***
6	6.a. Todos los pacientes deben ser evaluados en relación al riesgo suicida ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia.*** 6.b. Se recomienda que la evaluación del riesgo suicida incluya la combinación de un instrumento validado y la entrevista clínica detallada. ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia.***
7	En pacientes con alto riesgo de suicidio, o riesgo inminente de suicidio que requiere una rápida respuesta clínica, o para un paciente con conducta suicida que recibió un antidepresivo con dosis, duración y cumplimiento adecuados, pero aun así reportó comportamiento suicida, se recomiendan las siguientes estrategias (no están en orden de preferencia): - Adicionar antipsicóticos de segunda generación (atípicos). - Uso de Terapia Electroconvulsiva - En caso no se haya iniciado, adicionar psicoterapia en combinación con antidepresivos (con o sin adyuvantes). - Hospitalización - Adicionar Ketamina endovenosa o Esketamina intranasal (según la disponibilidad). ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia (consenso de expertos).***

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

8	8.a. En caso de falta de respuesta a la monoterapia antidepresiva con antidepresivos, se deben evaluar y descartar las siguientes situaciones: - Diagnostico inadecuado. - Comorbilidades y comedicación (uso simultaneo de otros medicamentos para diversas patologías) que generen síntomas depresivos. - Pobre adherencia. - Dosage sérico fuera de rango terapéutico (en caso sea disponible). 8.b. En caso de descartar o corregir las situaciones mencionadas en 8.a., se pueden considerar las siguientes intervenciones: - Se recomienda añadir psicoterapia (en caso no se haya iniciado). - Se debería considerar aumentación con antipsicóticos de segunda generación. - Se debería considerar aumentación con litio. - Se debería considerar uso combinado con un segundo antidepresivo. - Puede considerarse cambio a otro antidepresivo (no más de un cambio a un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción durante el mismo episodio depresivo). 8.c. En caso de continuar la falta de respuesta, luego de 4 semanas con el esquema utilizado en 8.b., se pueden considerar una de las siguientes intervenciones: - Se recomienda añadir psicoterapia (en caso no se haya iniciado). - Se recomienda uso combinado con un segundo antidepresivo. - Se recomienda agregar Terapia Electroconvulsiva. - Se debería considerar aumentación con antipsicóticos de segunda generación. - Se debería considerar aumentación con litio. - Puede considerarse cambio a otro antidepresivo (no más de un cambio a un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción durante el mismo episodio depresivo). - Se puede considerar adicionar Ketamina endovenosa o Esketamina intranasal (según la disponibilidad). - Se debería considerar la interrupción o terminación de tratamiento farmacológico (para considerarse esta opción se pueden intentar todas las otras estrategias, pero no es imprescindible que se intenten todas ellas). ***Estas recomendaciones han sido adaptadas de la Guía Alemana de Diagnóstico y Tratamiento de Depresión Unipolar*** (16). ***La fuerza de la recomendación varía para cada intervención, así como el nivel de la evidencia (ver Anexo Nº 8 y la referencia para mayor detalle).***

6.5 Criterios de referencia y contrarreferencia

Se atenderán casos referidos del primer y segundo nivel de atención que presenten episodios depresivos moderados o severos, con fracasos terapéuticos farmacológicos o con comorbilidades, como, por ejemplo: trastornos severos de personalidad con alto grado de impulsividad y riesgo de autoagresión, depresión y alto riesgo suicida, con necesidad de manejo en ambiente controlado, presencia de síntomas psicóticos, entre otras características que no puedan ser resueltas en sus lugares de atención respectivos. Asimismo, se tendrá en cuenta la atención de poblaciones específicas: personas con consumo de drogas, embarazadas, adultos mayores, etc.

Se contrarreferirá en caso la persona haya alcanzado la estabilidad clínica y se encuentre en fase de mantenimiento.

6.6 Flujograma

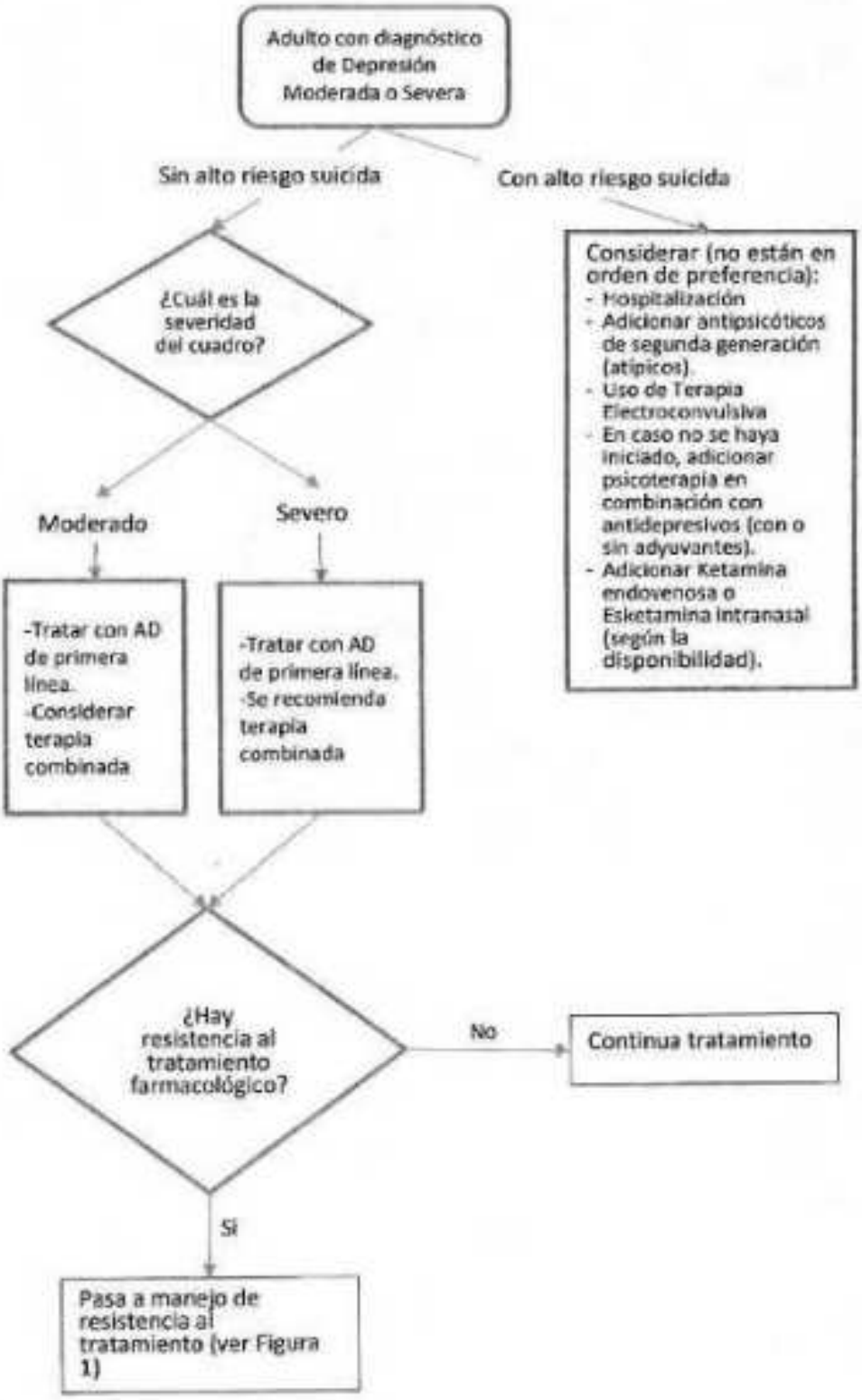
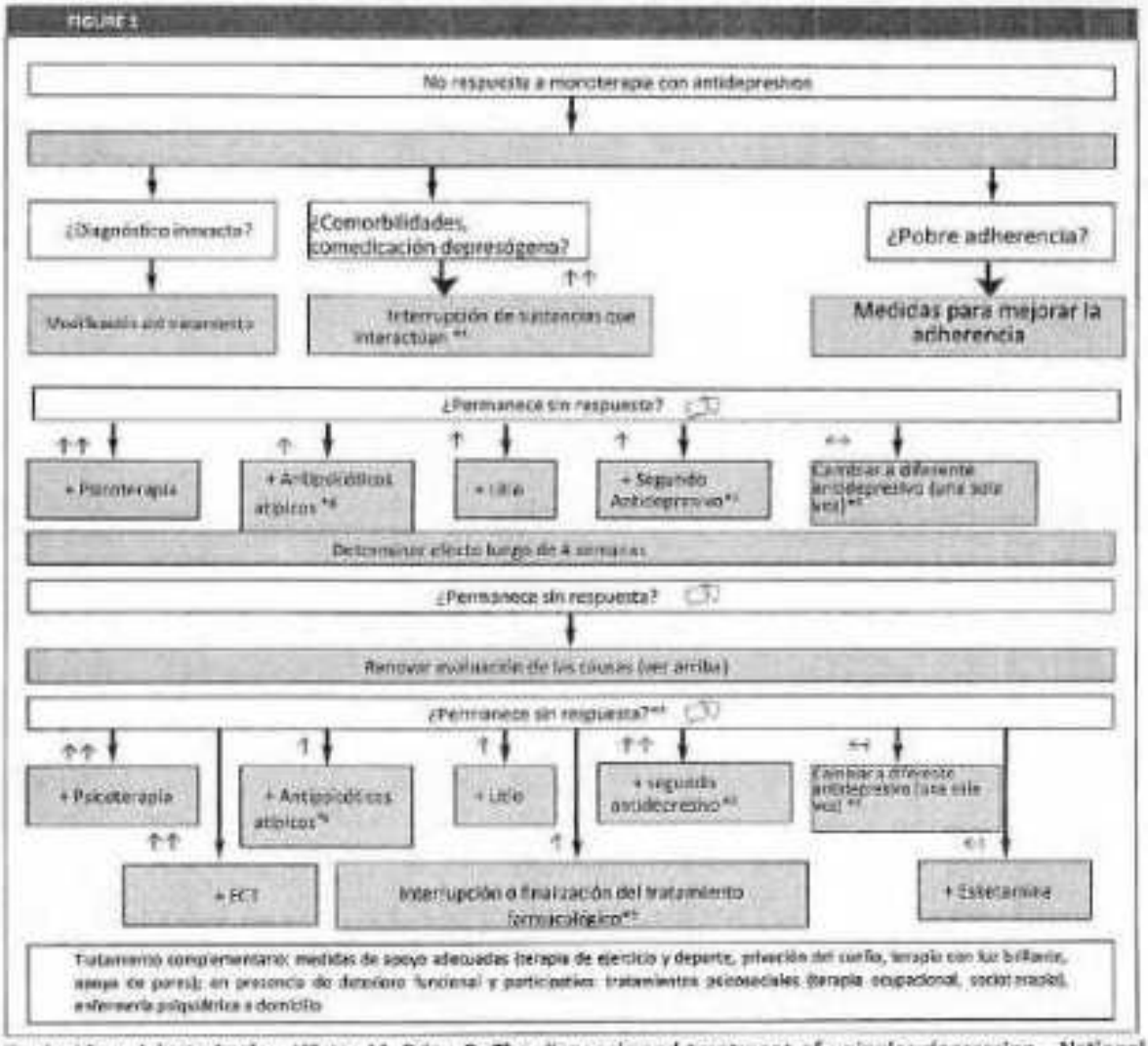


Figura 1. Manejo en caso de No respuesta a monoterapia antidepresiva



Traducido y Adaptado de: Härter M, Prien P. The diagnosis and treatment of unipolar depression—National Disease Management Guideline (10). Se descartó los procedimientos con los cuales no se cuenta en el Hospital (estimulación magnética transcraneal y dosaje sérico de medicamentos).

Procedimiento en caso de falta de respuesta al tratamiento farmacológico

* 1 Si no se cuestiona la interrupción del tratamiento porque una enfermedad coexistente requiere tratamiento prioritario, considere cambiar a un antidepresivo que no interactúa
* 2 Combinación de ISRS o IRSN o ATC o mirtazapina
* 3 No más de un cambio a un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción dentro del mismo episodio de depresión
* 4 En caso de falta de respuesta repetida, es decir, falta de respuesta a la monoterapia inicial y al menos a una estrategia de tratamiento adicional, se pueden considerar nuevamente las mismas seis opciones que antes (pero evitando un segundo cambio de antidepresivo), junto con tres opciones adicionales.
* 5 El número de líneas de tratamiento antes de esta opción puede variar ampliamente entre casos individuales. En el tratamiento según las directrices, se pueden probar todas las demás estrategias en caso de falta de respuesta, pero no es necesario, incluido el aumento con litio y antipsicóticos.
* 6 en dosis relativamente bajas para reducir síntomas depresivos.

↑↑Recomendado; ↑debe considerarse; ↔puede considerarse; toma de decisiones compartida.

TEC, electroconvulsivo terapia; ISRS, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina; IRSN, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; TCA, antidepresivos tricíclicos

VII. ANEXOS

Anexo 1

CUESTIONARIO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE-9

(PHQ-9)

Durante las <u>últimas 2 semanas</u>, ¿qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas?

(Marque con un " " para indicar su respuesta)

	Ningún día	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Poco interés o placer en hacer cosas	0	1	2	3
2. Se ha sentido decaído(a), deprimido(a) o sin esperanzas	0	1	2	3
3. Ha tenido dificultad para quedarse o permanecer dormido(a), o ha dormido demasiado	0	1	2	3
4. Se ha sentido cansado(a) o con poca energía	0	1	2	3
5. Sin apetito o ha comido en exceso	0	1	2	3
6. Se ha sentido mal con usted mismo(a) – o que es un fracaso o que ha quedado mal con usted mismo(a) o con su familia	0	1	2	3
7. Ha tenido dificultad para concentrarse en ciertas actividades, tales como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8. ¿Se ha movido o hablado tan lento que otras personas podrían haberlo notado? o lo contrario – muy inquieto(a) o agitado(a) que ha estado moviéndose mucho más de lo normal	0	1	2	3
9. Pensamientos de que estaría mejor muerto(a) o de lastimarse de alguna manera	0	1	2	3

__0__ + _____ + _____ +

=Total Score: _____

Si marcó <u>cualquiera</u> de los problemas, ¿qué tanta <u>dificultad</u> le han dado estos problemas para hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas?

No ha sido difícil **Un poco difícil** **Muy difícil** **Extremadamente difícil**

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Anexo 2

ESCALA DE HAMILTON PARA LA DEPRESIÓN

1- ESTADO DE ÁNIMO DEPRIMIDO_____[ ]

0 *Ausente*

1 *Ligero*: actitud melancólica; el paciente no verbaliza necesariamente el descenso del ánimo

2 *Moderado*: llanto ocasional, apatía, pesimismo, desmotivación....

3 *Intenso*: llanto frecuente (o ganas); introversión; rumiaciones depresivas; pérdida del gusto por las cosas

4 *Extremo*: llanto frecuente (o ganas); frecuente tendencia al aislamiento; contenidos depresivos exclusivos en el pensamiento o la comunicación verbal; pérdida de la capacidad de reacción a estímulos placenteros

2- SENTIMIENTOS DE CULPA_____[ ]

0 *Ausente*

1 *Ligero*: autorreproches, teme haber decepcionado a la gente

2 *Moderado*: ideas de culpabilidad; sentimiento de ser una mala persona, de no merecer atención

3 *Intenso*: la enfermedad actual es un castigo; meditación sobre errores, malas acciones o pecados del pasado; merece lo que padece

4 *Extremo*: ideas delirantes de culpa con o sin alucinaciones acusatorias

3- SUICIDIO_____[ ]

0 *Ausente*

1 *Ligero*: la vida no vale la pena vivirla

2 *Moderado*: desearía estar muerto o piensa en la posibilidad de morirse

3 *Intenso*: ideas o amenazas suicidas

4 *Extremo*: serio intento de suicidio

4- INSOMNIO INICIAL (si toma hipnóticos y no puede evaluar, puntúe 1)_____[ ]

0 *Ausente*

1 *Ocasional*: tarda en dormir entre media y una hora (<3 noches/semana)

2 *Frecuente*: tarda en dormir más de una hora (3 ó más noches /semana)

5- INSOMNIO MEDIO (si toma hipnóticos y no puede evaluar, puntúe 1)_____[ ]

0 *Ausente*

MINISTERIO DE SALUD

1 *Ocasional*: está inquieto durante la noche; si se despierta tarda casi una hora en dormirse de nuevo (<3 noches/semana)

2 *Frecuente*: está despierto durante la noche, con dificultades para volver a conciliar el sueño; cualquier ocasión de levantarse de la cama (excepto para evacuar), o necesidad de fumar o leer tras despertarse debe puntuar 2 (3 ó más noches seguidas por semana)

6- INSOMNIO TARDÍO (si toma hipnóticos y no puede evaluar, puntúe 1)_____ [ ]

0 *Ausente*

1 *Ocasional*: se despierta antes de lo habitual (<2 horas antes; <3 días por semana)

2 *Frecuente*: se despierta dos o más horas antes de lo habitual 3 ó más días por semana)

7- TRABAJO Y ACTIVIDADES_____ [ ]

0 *Ausente*

1 *Ligero*: ideas o sentimientos de incapacidad o desinterés. Distíngalo de la fatiga o pérdida de energía que se puntúan en otra parte.

2 *Moderado*: falta de impulso para desarrollar las actividades habituales, las aficiones o el trabajo (si el paciente no lo manifiesta directamente, puede deducirse por su desatención, indecisión o vacilación ante el trabajo y otras

actividades).

3 *Intenso*: evidente descenso del tiempo dedicado a sus actividades; descenso de su eficacia y/o productividad. En el hospital se puntúa 3 si el paciente no se compromete al menos durante tres horas/día a actividades (Trabajo hospitalario o distracciones) ajenas a las propias de la sala. Notable desatención del aseo personal.

4 *Extrema*: dejó de trabajar por la presente enfermedad. No se asea o precisa de gran estímulo para ello. En el hospital se puntúa 4 si el paciente no se compromete en otras actividades más que a las pequeñas tareas de la sala o si precisa de gran estímulo para que las realice.

8- INHIBICIÓN_____ [ ]

0 *Ausente*

1 *Ligera*: ligera inhibición durante la entrevista; sentimientos ligeramente embotados; facies inexpresiva.

2 *Moderada*: evidente inhibición durante la entrevista (voz monótona, tarda en contestar las preguntas).

3 *Intensa*: entrevista difícil y prolongada; lentitud de movimientos al caminar.

4 *Extrema*: estupor depresivo completo; entrevista imposible.

9- AGITACIÓN_____ [ ]

0 *Ausente*

1 *Ligera*: mueve los pies; juega con las manos o con los cabellos

2 *Moderada*: se mueve durante la entrevista, se agarra a la silla; se retuerce las manos; se muerde los labios; se tira de los cabellos; mueve ampliamente los brazos, se muerde las uñas, las manos...

3 *Intensa*: no puede estarse quieto durante la entrevista; se levanta de la silla.

4 *Extrema*: la entrevista se desarrolla "corriendo", con el paciente de un lado para otro, o quitándose la ropa, o arrancándose los cabellos; el paciente parece desconcertado y "desatado".

10- ANSIEDAD PSÍQUICA_____ [ ]

0 *Ausente*

1 *Ligera*: tensión subjetiva e irritabilidad.

2 *Moderada*: tensión objetiva, evidente; preocupación por trivialidades.

3 *Intensa*: actitud aprensiva evidente en la cara y el lenguaje.

4 *Extrema*: crisis de ansiedad observadas, la ansiedad forma la mayor parte del contenido de su comunicación espontánea, verbal o no verbal.

11- ANSIEDAD SOMÁTICA_____ [ ]

0 *Ausente*

1 *Ligera*: un solo síntoma o síntoma dudoso o varios síntomas de un mismo sistema.

2 *Moderada*: varios síntomas de distintos sistemas.

3 *Intensa*: múltiples síntomas de varios sistemas simultáneamente.

4 *Extrema*: numerosos síntomas persistentes e incapacitantes la mayor parte de las veces.

12- SÍNTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINALES_____ [ ]

0 *Ausentes*:

1 *Ligeros*: pérdida de apetito, pero come sin necesidad de estímulo; sensación de pesadez en el abdomen.

2 *Intensos*: pérdida de apetito, no come aunque se le estimule, o precisa de gran estímulo para comer; precisa o solicita laxantes o medicación para sus síntomas gastrointestinales.

13- SÍNTOMAS SOMÁTICOS GENERALES_____ [ ]

0 *Ausentes*:

1 *Ligeros*: fatigabilidad, pérdida de energía, pesadez en extremidades, espalda, cabeza; algias en el dorso, cabeza, músculos.

2 *Intensos*: fatigabilidad y pérdida de energía la mayor parte del tiempo; cualquier síntoma somático bien definido o expresado espontáneamente.

14- SÍNTOMAS GENITALES (preguntar siempre)

[ ]

0 *Ausentes*: o información inadecuada o sin información (emplear lo menos posible estas dos últimas).

1 *Ligeros*: descenso de la líbido; actividad sexual alterada (inconstante, poco intensa).

2 *Intensos*: pérdida completa de apetito sexual; impotencia o frigidez funcionales.

15- HIPOCONDRÍA _____ [ ]

0 *Ausente*:

1 *Ligera*: preocupado de sí mismo (corporalmente).

2 *Moderada*: preocupado por su salud.

3 *Intensa*: se lamenta constantemente. Solicita ayuda, etc.

4 *Extrema*: ideas hipocondríacas delirantes.

16- PÉRDIDA DE INTROSPECCIÓN _____ [ ]

0 *Ausente*: se da cuenta de que está enfermo, deprimido.

1 *Ligera*: reconoce su enfermedad, pero la atribuye a la mala alimentación, al clima, al exceso de trabajo, a una infección viral, a la necesidad de descanso, etc.

2 *Moderada*: niega estar enfermo o el origen nervioso de su enfermedad.

17- PÉRDIDA DE PESO _____ [ ]

0 *Ausente*:

1 *Ligera*: probable pérdida de peso asociada a la enfermedad actual; pérdida superior a 500 gr/semana ó 2,5 kg/año (sin dieta).

2 *Intensa*: pérdida de peso definida según el enfermo; pérdida superior a 1 kg/semana ó 4,5 kg/año (sin dieta).

PUNTUACIÓN TOTAL

[ ]

Anexo 3 Preguntas PICO y Recomendaciones

Se realizaron las preguntas clínicas en el formato PICO en relación a la población, intervención, comparación y desenlaces las cuales fueron validadas con la participación del panel de expertos clínicos del GEG. Estas preguntas fueron focalizadas en el manejo clínico de la depresión en adultos, según los alcances de esta Guía de Práctica Clínica.

Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la evidencia

a. Atención Basada en Mediciones

1. ¿Es necesaria la atención basada en mediciones (MBC) en adultos con trastornos depresivos versus únicamente evaluaciones clínicas sin instrumentos de medición para disminuir la gravedad de la depresión y promover la remisión?

Recomendación:

1.a. El uso de escalas de medición en la atención de pacientes con diagnóstico de depresión debe implementarse de manera rutinaria.

Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en moderada calidad de la evidencia

1.b. Para el seguimiento de la evolución en pacientes con diagnóstico de depresión se puede emplear diversas escalas validadas. Estas pueden ser de tipo auto-administradas (V.gr. PHQ-9) o desarrolladas por el clínico (V.gr. Hamilton-D)

Recomendación condicional a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia

b. Terapia Farmacológica

2. ¿Se debe iniciar tratamiento farmacológico en pacientes adultos con depresión moderada o severa?

Recomendación:

Los antidepresivos están indicados para el inicio del tratamiento de adultos con episodios depresivos moderados o severos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia

3. ¿Qué antidepresivos se sugieren como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de depresión para la remisión de síntomas?

Recomendación:

Se sugiere como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de depresión, los siguientes (no están en orden de preferencia):

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram).
- Mirtazapina.
- Venlafaxina o desvenlafaxina (según disponibilidad).

Recomendación condicional a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia

4. ¿Qué factores se evalúan para la selección del antidepresivo para la remisión de síntomas y adherencia al tratamiento?

Recomendación

Según la Guía Nacional de Alemania se recomienda:

Para la selección del antidepresivo, se evalúan los siguientes factores:

- Seguridad del fármaco (potenciales efectos adversos, riesgo suicida, riesgo de descontinuación relacionada).
- Comorbilidades y otras medicaciones.
- Respuesta previa a los antidepresivos (en paciente y familiares).
- Preferencia del paciente.
- Disponibilidad.
- Experiencia del psiquiatra en el uso individual del antidepresivo

Esta es una recomendación fuerte basada en evidencia de alta calidad.

c. Terapia psicológica y combinada

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

Recomendación *:
Según la Guía del Hospital Víctor Larco Herrera se recomienda:

5. a. En pacientes adultos con depresión severa, se recomienda usar la terapia combinada (terapia farmacológica y psicoterapia).

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia

5. b. En pacientes adultos con depresión moderada es necesario considerar la pertinencia de brindar una terapia combinada (terapia farmacológica y psicoterapia).

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia.

*Esta declaración de guía debe implementarse en el contexto de un plan de tratamiento centrado en la persona que incluya tratamientos basados en evidencia para la depresión.

d. Riesgo Suicida

6. ¿En pacientes adultos con diagnóstico de depresión se debe usar la evaluación mixta (escalas de medición y entrevistas clínicas) versus solo escalas de medición o solo entrevistas clínicas para una mejor evaluación de riesgo suicida?

Recomendación:

6.a. Todos los pacientes deben ser evaluados en relación al riesgo suicida

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia.

6.b. Se recomienda que la evaluación del riesgo suicida incluya la combinación de un instrumento validado y la entrevista clínica detallada.

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia.

7. ¿Cuáles son las medidas más efectivas a tomar en los pacientes con alto riesgo de suicidio, o riesgo inminente de suicidio que requiere una rápida respuesta clínica, o para un paciente con conducta suicida que recibió un antidepresivo con dosis, duración y cumplimiento adecuados para disminuir la conducta suicida?

Recomendación *:

En pacientes con alto riesgo de suicidio, o riesgo inminente de suicidio que requiere una rápida respuesta clínica, o para un paciente con conducta suicida que recibió un antidepresivo con dosis, duración y cumplimiento adecuados, pero aun así reportó comportamiento suicida, se recomiendan las siguientes estrategias:

- Adicionar Ketamina endovenosa o Esketamina intranasal (según la disponibilidad).
- Adicionar antipsicóticos de segunda generación (atípicos).
- Uso de Terapia Electroconvulsiva
- En caso no se haya iniciado, adicionar psicoterapia en combinación con antidepresivos (con o sin adyuvantes).
- Hospitalización

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia (consenso de expertos).

*Esta declaración de guía debe implementarse en el contexto de un plan de tratamiento centrado en la persona que incluya tratamientos basados en evidencia para la depresión.

e. **Depresión Resistente al Tratamiento**

8. ¿Qué medidas se pueden tomar en caso de resistencia al tratamiento farmacológico con monoterapia antidepresiva, en pacientes adultos con diagnóstico de depresión?

Recomendación*:

8.a. En caso de falta de respuesta a la monoterapia antidepresiva con antidepresivos, se deben evaluar y descartar las siguientes situaciones:
- Diagnostico inadecuado.
- Comorbilidades y comedicación (uso simultaneo de otros medicamentos para diversas patologías) que generen síntomas depresivos.
- Pobre adherencia.
- Dosage sérico fuera de rango terapéutico (en caso sea disponible).

8.b. En caso de descartar o corregir las situaciones mencionadas en 8.a., se pueden considerar las siguientes intervenciones:
- Se recomienda añadir psicoterapia (en caso no se haya iniciado).
- Se debería considerar aumentación con antipsicóticos de segunda generación.
- Se debería considerar aumentación con litio.
- Se debería considerar uso combinado con un segundo antidepresivo.
- Puede considerarse cambio a otro antidepresivo (no más de un cambio a un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción durante el mismo episodio depresivo).

8.c. En caso de continuar la falta de respuesta, luego de 4 semanas con el esquema utilizado en 8.b., se pueden considerar una de las siguientes intervenciones:
- Se recomienda añadir psicoterapia (en caso no se haya iniciado).
- Se recomienda uso combinado con un segundo antidepresivo.
- Se recomienda agregar Terapia Electroconvulsiva.
- Se debería considerar aumentación con antipsicóticos de segunda generación.
- Se debería considerar aumentación con litio.
- Puede considerarse cambio a otro antidepresivo (no más de un cambio a un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción durante el mismo episodio depresivo).
- Se puede considerar adicionar Ketamina endovenosa o Esketamina intranasal (según la disponibilidad).
- Se debería considerar la interrupción o terminación de tratamiento farmacológico (para considerarse esta opción se pueden intentar todas las otras estrategias, pero no es imprescindible que se intenten todas ellas).

Estas recomendaciones han sido adaptadas de la Guía Alemana de Diagnóstico y Tratamiento de Depresión Unipolar. La fuerza de la recomendación varía para cada intervención, así como el nivel de la evidencia (ver Figura 1 para mayor detalle).

*Esta declaración de guía debe implementarse en el contexto de un plan de tratamiento centrado en la persona que incluya tratamientos basados en evidencia para la depresión.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Overview | Depression in adults: treatment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [citado 21 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng222

2. World Health Organization. International Classification of Diseases,Tenth Revision (ICD-10). 2015. 2020 p.

3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. xliv, 947 p. (Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed).

4. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. JAMA Psychiatry. 1 de abril de 2018;75(4):336-46.

5. Depresión [Internet]. [citado 1 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/la-dépression

6. Kohn R, Levav I, Almeida JMC de, Vicente B, Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, et al. Los trastornos mentales en América Latina y el Caribe: asunto prioritario para la salud pública. Rev Panam Salud Publica1845oct-Nov 2005 [Internet]. 2005 [citado 16 de enero de 2024]; Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/8038

7. Google Docs [Internet]. [citado 1 de enero de 2024]. ESTADO SITUACIONAL DE LA DEPRESIÓN EN EL PERÚ_LIBRO.pdf. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1-IWsH4fecOf9aQ_ickvZqI2Xf63dgvtr/view?usp=embed_facebook

8. Organización Mundial de la Salud. Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10, Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Madrid, España: Medica Panamericana; 1994.

9. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. BMC Psychiatry. 11 de abril de 2018;18(1):100.

10. Härter M, Prien P. The diagnosis and treatment of unipolar depression—National Disease Management Guideline. Dtsch Ärztebl Int [Internet]. 19 de mayo de 2023 [citado 20 de diciembre de 2023]; Disponible en: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2023.0074

Ministerio de Salud

Hospital Hermilio Valdizán

Líder en Psiquiatría y Salud Mental

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MANEJO DE ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE DEPRESIÓN EN ENTORNO ESPECIALIZADO

-Versión Extensa -

2023

Grupo elaborador de la Guía:

Galo Nikolai Martínez Zavaleta*

Luis Miguel Peralta Carmelino*

Julio Gabriel Pomareda Llanos*

Manuel Martín Catacora Villasante*,**

*Médico Psiquiatra del Hospital Hermilio Valdizán y Miembro del Comité de Elaboración, Revisión y Actualización de Guías Clínicas del Hospital Hermilio Valdizán (RD N ° 192-DG/HHV-2023)

** Metodólogo

Declaración de conflicto de interés

El grupo elaborador ha declarado no presentar ningún conflicto de interés, esta declaración se realizó durante los diálogos deliberativos, que fueron reuniones de consenso para formular las recomendaciones, las cuales se celebraron el 28 de noviembre del 2023 en el Hospital Hermilio Valdizán (HHV). Se firmaron documentos según formato de Conflicto de Intereses de la OPS incluído en el Documento técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud y estos se encuentran archivados en la Oficina de Apoyo a la Docencia y la Investigación (OADI) del HHV.

Financiamiento

Esta Guía de Práctica Clínica fue financiada por el Hospital Hermilio Valdizán y el Grupo elaborador.

Guía de práctica clínica de manejo de adultos con diagnóstico de Depresión en entorno especializado

Índice 3

I. Generalidades 4
- I.1. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la Guía 4
- I.2. Conformación del GEG 4
- I.3. Siglas y acrónimos 4
- I.4. Declaración de conflictos de interés 5
- I.5. Antecedentes 5

II. Métodos 6
- II.1. Alcance y objetivos de la GPC 6
- II.2. Ámbito asistencial 6
- II.3. Formulación de las preguntas 6
- II.4. Búsqueda sistemática y evaluación de la calidad de GPC 6
- II.5. Graduación del cuerpo de la evidencia 8
- II.6. Formulación de las recomendaciones 8
- II.7. Actualización de la GPC 9
- II.8. Necesidades de investigación identificados en esta GPC 9

III. Resumen de la GPC 9
- III.1. Lista completa de recomendaciones
  - III.1.1. Resumen de recomendaciones 9
  - III.1.2. Lista de Preguntas PICO 13
- III.2. Flujograma 14

IV. Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la evidencia 16
- a. Atención basada en mediciones 16
- b. Terapia farmacológica 18
- c. Terapia psicológica y combinada 24
- d. Riesgo suicida 26
- e. Depresión resistente al tratamiento 30

V. Plan para la actualización de la GPC 32

VI. Plan para la evaluación y monitoreo de la GPC 32

VII. Referencias bibliográficas 33

VIII. Anexos 35

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

I. Generalidades

I.1. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la Guía

La presente Guía de Práctica Clínica tiene como finalidad brindar estrategias basadas en la evidencia para mejorar la calidad del tratamiento de los usuarios con diagnóstico de Depresión. Como todo trastorno mental, el trastorno depresivo presenta diferentes grados de severidad y complejidad. En este caso, la presente guía está orientada principalmente a abordar situaciones de mayor complejidad clínica, las cuales están relacionadas a la labor asistencial que se realiza en establecimientos de salud mental especializados de tercer nivel de complejidad, como es el caso del Hospital Hermilio Valdizán.

I.2. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica (GEG)

El proceso de conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica, se realizó mediante Resolución Directoral Nº 045-DG/HHV-2023. El mencionado grupo está conformado por 4 médicos psiquiatras con experiencia clínica en abordaje de pacientes con depresión de difícil manejo, con experiencia en revisión de guías de práctica clínica, docentes universitarios, psicoterapeutas de diferentes enfoques y uno de ellos con experiencia en Metodología de la Investigación. Así mismo, se convocó a médicos residentes de psiquiatría, para colaborar con el proceso de revisión de documentos relacionados a la elaboración de la guía clínica.

El panel de expertos estuvo conformado por otros médicos psiquiatras, médicos generales, psicólogos, psicoterapeutas y trabajadores sociales.

I.3. Siglas y acrónimos

AGREE Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AD Antidepresivos
APA American Psychiatric Association
ASG Antipsicóticos de segunda generación o atípicos
ATC Antidepresivo Tricíclico
CIE-10 Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.a ed.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

DSM 5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5.a. revisión.

EA Eventos adversos

ECA Experimento clínico aleatorizado

GEG Grupo Elaborador de Guía

GPC Guía de Práctica Clínica

GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HHV Hospital Hermilio Valdizán

HVLH Hospital Víctor Larco Herrera

ISRS Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

IRSN Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

MBE Medicina Basada en Evidencias

NICE National Institute for Health and Clinical Excellence

OADI Oficina de Apoyo a la Investigación y a la Docencia

OMS Organización Mundial de la Salud

OPS Organización Panamericana de la Salud

PNUME Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales

I.4. Declaración de conflictos de interés

Ningún miembro del GEG declaró presentar conflictos de interés en los últimos 5 años en relación con el tópico de la GPC. Los formularios físicos de estas declaraciones se encuentran archivados en OADI.

I.5. Antecedentes

El Ministerio de Salud emitió el documento "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica" aprobado con Resolución Ministerial 414-2015/MINSA.

En el Ministerio de Salud, se tiene la "Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Depresión en Adultos", elaborada por el Hospital Víctor Larco Herrera y aprobada por Resolución Directoral N° 132-2018-DG-HVLH.

II. Métodos

II.1. Alcance y objetivos

La presente Guía de Práctica Clínica tiene como objetivo plantear estrategias basadas en la evidencia para mejorar la calidad del tratamiento de los usuarios adultos con diagnóstico de Depresión. No está incluida la población infanto juvenil, ni adulta mayor, así como las gestantes. El diagnóstico de esta patología esta asumido en los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) ya que está vigente en el Ministerio de Salud del Perú, incluso para fines técnicos y administrativos.

Objetivo:

Brindar recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico a los profesionales de la salud en un ámbito clínico especializado, para el manejo de personas con diagnóstico de Trastorno Depresivo.

II.2. Ámbito asistencial

La presente GPC brinda recomendaciones para el manejo de personas adultas con diagnóstico de Depresión, y está dirigido a mejorar la calidad de atención en estas personas, en un ámbito clínico institucional especializado y es de uso obligatorio en el Hospital Hermilio Valdizán. Además, se podría considerar como una referencia para ser utilizado en otros espacios clínico especializado o de un Hospital General.

II.3. Formulación de las preguntas

Se realizaron las preguntas clínicas en el formato PICO en relación a la población, intervención, comparación y desenlaces las cuales fueron validadas con la participación del panel de expertos clínicos del GEG. Estas preguntas fueron focalizadas en el manejo clínico de la depresión en adultos, según los alcances de esta Guía de Práctica Clínica.

II.4. Búsqueda sistemática y evaluación de la calidad de GPC

Se realizó una búsqueda sistemática para identificar Guías de Práctica Clínica y documentos relevantes que pudieran contribuir para responder nuestras preguntas PICO, y ante el limitado tiempo que se nos

asignó, escogimos las guías que tenían un mayor grado de evidencia y/o estaban más actualizadas. La metodología detallada de la búsqueda y el proceso que finalmente llevo a seleccionar las GPC, consensos y revisiones sistemáticas empleadas para la formulación de las recomendaciones se presenta en el Anexo 1.

Como se describe en el Anexo 2, la literatura usada como fuente principal para la selección de las GPC revisadas en la presente guía, involucró una búsqueda exhaustiva en bases de datos (PubMed-Medline, Embase, Cochrane Library, PsycINFO, y BVS) así como la búsqueda manual en páginas web, repositorios y organizaciones responsables de desarrollar y compilar GPC.

Una vez que se identificaron las probables GPCs, se discutió dentro del grupo de elaboradores de GPC del Hospital Hermilio Valdizán, luego se le sometió al instrumento AGREE II (ANEXO3) que está validado y universalmente empleado, pasando a una segunda discusión.

Se lograron identificar inicialmente siete Guías de Práctica Clínica en Depresión de alta calidad y relacionados a nuestro tema de interés y población de interés: NICE UK, 2022 (2); GPC de Spain Working Group, 2011; GPC de Ministerio de Salud Colombiano 2013; Perú EsSalud, 2019 (3); GPC de American Psychological Association, 2019 (4); GPC de VA/DoD US Department of Veterans Affairs and Department of Defense (5), 2022; National Supply Guideline (Nationale Versorgungs Leitlinie—NVL) de Alemania, 2015.

Dos de las mencionadas guías fueron excluidas por su antigüedad (anteriores al año 2015) y una por estar enfocada en depresión leve (3). Por otro lado, se decidió incluir a la GPC del Hospital Víctor Larco Herrera (6) por tratarse de un esfuerzo realizado por otro Hospital de Salud Mental del tercer nivel y ubicado en la misma ciudad, y que contó con apoyo metodológico del Instituto Nacional de Salud.

Así mismo, para aquellas preguntas en las cuales no se contaban con recomendaciones satisfactorias, se tomaron recomendaciones de revisiones sistemáticas y consensos de reciente publicación, luego de ser seleccionados con la metodología descrita detalladamente en Anexo 1 y haber realizado la construcción de la matriz general de las preguntas y recomendaciones para identificar y comparar estas últimas (ANEXO 4). Luego se realizó una matriz de Criterios para evaluar la suficiencia y calidad de las búsquedas por cada pregunta PICO. Los resultados de dichos criterios podrían calificar como Adecuada, Insuficiente o Inadecuada. Se seleccionó para cada pregunta las guías que calificaban como ADECUADA (ANEXO 5).

Tras haber seleccionado las guías más adecuadas para cada pregunta PICO se realizó la Hoja de Evaluación-Aceptabilidad/Aplicabilidad- ADAPTE para verificar si era posible adoptar o adaptar esa recomendación a nuestro medio (ANEXO 6)

II.5. Graduación del cuerpo de la evidencia

Las recomendaciones que se adoptaron siguieron la metodología GRADE (1):

Tabla N ° 1 Niveles de evidencia

Calidad de la evidencia GRADE	Características
Alta ⊕⊕⊕⊕	Existe muy poca probabilidad que nuevos estudios cambien la certeza de los resultados.
Moderada ⊕⊕⊕⊙	Probablemente puedan existir nuevos estudios que influyan en la confianza de los resultados estimados y puedan modificarlo.
Baja ⊕⊕⊙⊙	Es muy probable que nuevos estudios influyan en la confianza de los resultados estimados y los modifiquen.
Muy baja ⊕⊙⊙⊙	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

II.6. Formulación de las recomendaciones:

En la formulación de las recomendaciones se utilizó la metodología GRADE, resumida en la tabla N°2

Tabla N ° 2 Fuerza de la recomendación

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Los efectos deseables superan los efectos indeseables. Se recomienda hacerlo.

Débil a favor	Los efectos deseables probablemente superan los efectos indeseables. Se sugiere hacerlo.
Débil en contra	Los efectos indeseables probablemente superan los efectos deseables. Se sugiere no hacerlo.
Fuerte en contra	Los efectos deseables superan los efectos deseables. Se recomienda no hacerlo.
Punto de buena práctica	Recomendación considerada como incuestionable por ser obvia en la práctica clínica. Además, apoya o complementa en base a la experiencia la recomendación a la que se dirige.

II.7. Actualización de la GPC:

En nuestra situación específica no se pudo realizar la actualización de una Guía de Práctica Clínica previa aprobada en nuestra institución.

II.8. Necesidades de investigación identificados en esta GPC

Se ha visto la necesidad de investigar en relación a los instrumentos de medición para el diagnóstico basal y el seguimiento del tratamiento de pacientes con diagnóstico de Depresión en nuestro ámbito hospitalario. Así mismo, será necesario profundizar en la investigación y formulación de recomendaciones relacionadas a situaciones de comorbilidad, y en poblaciones específicas como gestantes y pacientes de la tercera edad.

III. Resumen de la GPC

III.1. Resumen de recomendaciones

N°	RECOMENDACIÓN
1	1. a. El uso de escalas de medición en la atención de pacientes con diagnóstico de depresión debe implementarse de manera rutinaria. ***(recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en moderada calidad de la evidencia)***

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

	1. b. Para el seguimiento de la evolución en pacientes con diagnóstico de depresión se puede emplear diversas escalas validadas. Estas pueden ser de tipo auto-administradas (V.gr. PHQ-9) o desarrolladas por el clínico (V.gr. Hamilton-D) ***(recomendación condicional a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia)***
2	Los antidepresivos están indicados para el inicio del tratamiento de adultos con episodios depresivos moderados o severos. ***(recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia)***
3	Se sugiere como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de depresión, los siguientes antidepresivos (no están en orden de preferencia): - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram). - Mirtazapina. - Venlafaxina o desvenlafaxina (según disponibilidad). ***(Recomendación condicional a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia)***
4	Para la selección del antidepresivo, se evalúan los siguientes factores: - Seguridad del fármaco (potenciales efectos adversos, riesgo suicida, riesgo de descontinuación relacionada) - Comorbilidades y otras medicaciones - Respuesta previa a los antidepresivos (en paciente y familiares) - Preferencia del paciente ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en alta calidad de la evidencia***
5	5. a. En pacientes adultos con depresión severa, se recomienda usar la terapia combinada (terapia farmacológica y psicoterapia). ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia***

	5. b. En pacientes adultos con depresión moderada es necesario considerar la pertinencia de brindar una terapia combinada (terapia farmacológica y psicoterapia). ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia.***
6	6.a. Todos los pacientes deben ser evaluados en relación al riesgo suicida ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia.*** 6.b. Se recomienda que la evaluación del riesgo suicida incluya la combinación de un instrumento validado y la entrevista clínica detallada. ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia.***
7	En pacientes con alto riesgo de suicidio, o riesgo inminente de suicidio que requiere una rápida respuesta clínica, o para un paciente con conducta suicida que recibió un antidepresivo con dosis, duración y cumplimiento adecuados, pero aun así reportó comportamiento suicida, se recomiendan las siguientes estrategias (no están en orden de preferencia): - Adicionar antipsicóticos de segunda generación (atípicos). - Uso de Terapia Electroconvulsiva - En caso no se haya iniciado, adicionar psicoterapia en combinación con antidepresivos (con o sin adyuvantes). - Hospitalización - Adicionar Ketamina endovenosa o Esketamina intranasal (según la disponibilidad). ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia (consenso de expertos).***
8	8.a. En caso de falta de respuesta a la monoterapia antidepresiva con antidepresivos, se deben evaluar y descartar las siguientes situaciones: - Diagnostico inadecuado. - Comorbilidades y comedicación (uso simultaneo de otros medicamentos para diversas patologías) que generen síntomas depresivos. - Pobre adherencia.

	- Dosage sérico fuera de rango terapéutico (en caso sea disponible). 8.b. En caso de descartar o corregir las situaciones mencionadas en 8.a., se pueden considerar las siguientes intervenciones: - Se recomienda añadir psicoterapia (en caso no se haya iniciado). - Se debería considerar aumentación con antipsicóticos de segunda generación. - Se debería considerar aumentación con litio. - Se debería considerar uso combinado con un segundo antidepresivo. - Puede considerarse cambio a otro antidepresivo (no más de un cambio a un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción durante el mismo episodio depresivo). 8.c. En caso de continuar la falta de respuesta, luego de 4 semanas con el esquema utilizado en 8.b., se pueden considerar una de las siguientes intervenciones: - Se recomienda añadir psicoterapia (en caso no se haya iniciado). - Se recomienda uso combinado con un segundo antidepresivo. - Se recomienda agregar Terapia Electroconvulsiva. - Se debería considerar aumentación con antipsicóticos de segunda generación. - Se debería considerar aumentación con litio. - Puede considerarse cambio a otro antidepresivo (no más de un cambio a un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción durante el mismo episodio depresivo). - Se puede considerar adicionar Ketamina endovenosa o Esketamina intranasal (según la disponibilidad). - Se debería considerar la interrupción o terminación de tratamiento farmacológico (para considerarse esta opción se pueden intentar todas las otras estrategias, pero no es imprescindible que se intenten todas ellas). ***Estas recomendaciones han sido adaptadas de la Guía Alemana de Diagnóstico y Tratamiento de Depresión Unipolar*** (16). ***La fuerza de la recomendación varía para cada intervención, así como el nivel de la evidencia (ver Anexo Nº 8 y la referencia para mayor detalle).***

III.2. Lista de preguntas PICO

- Atención basada en mediciones.
  1. ¿Es necesaria la atención basada en mediciones (MBC) en adultos con trastornos depresivos versus únicamente evaluaciones clínicas sin instrumentos de medición para disminuir la gravedad de la depresión y promover la remisión?
- Terapia farmacológica
  2. ¿Se debe iniciar tratamiento farmacológico en pacientes adultos con depresión moderada o severa?
  3. ¿Qué antidepresivos se sugieren como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de depresión para la remisión de síntomas?
  4. ¿Qué factores se evalúan para la selección del antidepresivo para la remisión de síntomas y adherencia al tratamiento?
- Terapia psicológica y combinada
  5. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión moderada o grave, ¿El tratamiento psicoterapéutico combinado con tratamiento farmacológico, comparado con farmacoterapia sola, es más efectivo en la remisión de síntomas, mejor calidad de vida, recuperación funcional, disminución del riesgo suicida, intento de suicidio y suicidios?

- Riesgo suicida
  6. ¿En pacientes adultos con diagnóstico de depresión se debe usar la evaluación mixta (escalas de medición y entrevistas clínicas) versus solo escalas de medición o solo entrevistas clínicas para una mejor evaluación de riesgo suicida?
  7. ¿Cuáles son las medidas más efectivas a tomar en los pacientes con alto riesgo de suicidio, o riesgo inminente de suicidio que requiere una rápida respuesta clínica, o para un paciente con conducta suicida que recibió un antidepresivo con dosis, duración y cumplimiento adecuados para disminuir la conducta suicida?
- Depresión resistente al tratamiento
  8. ¿Qué medidas se pueden tomar en caso de resistencia al tratamiento farmacológico con monoterapia antidepresiva, en pacientes adultos con diagnóstico de depresión?

III.2 FUJOGRAMA

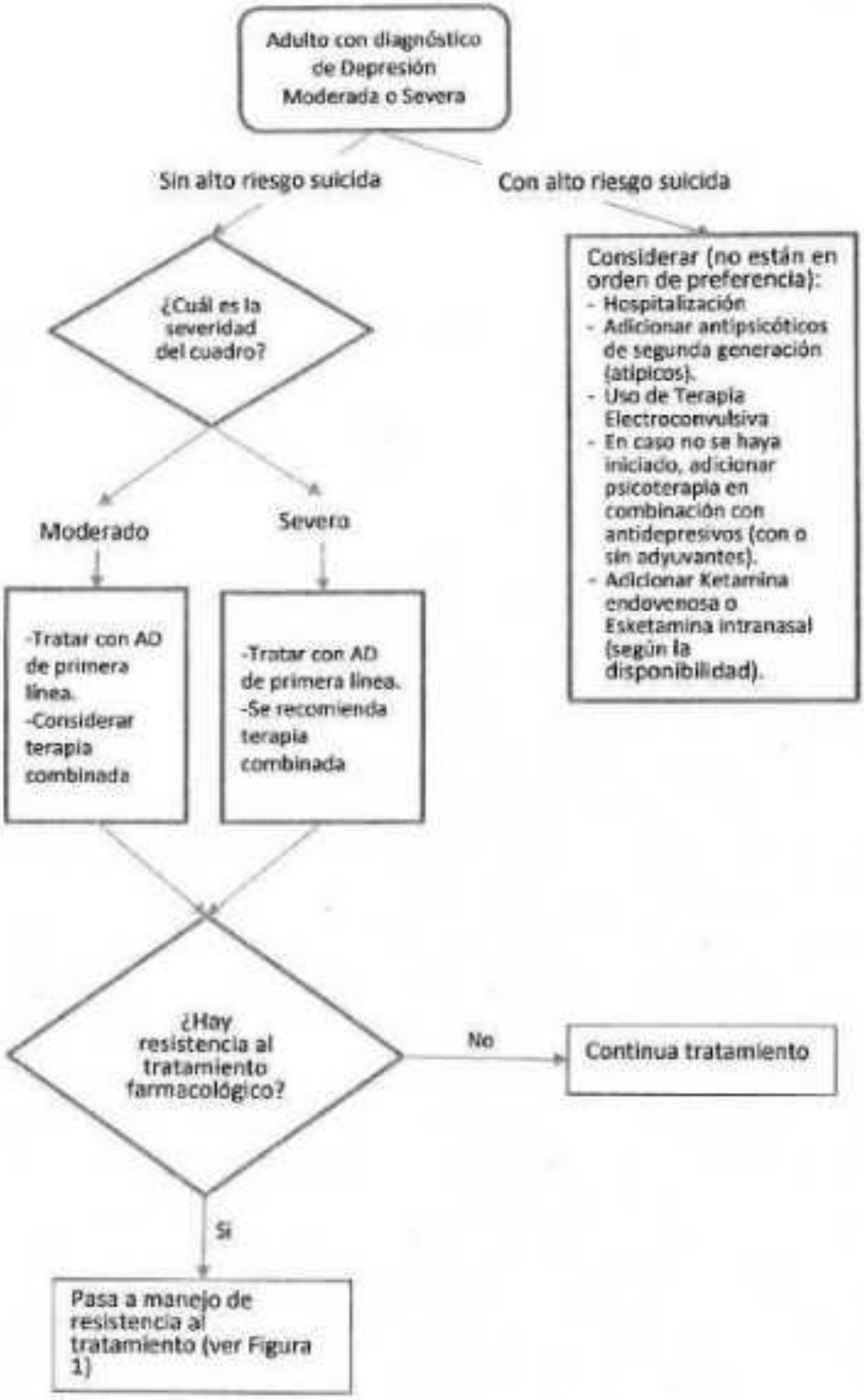
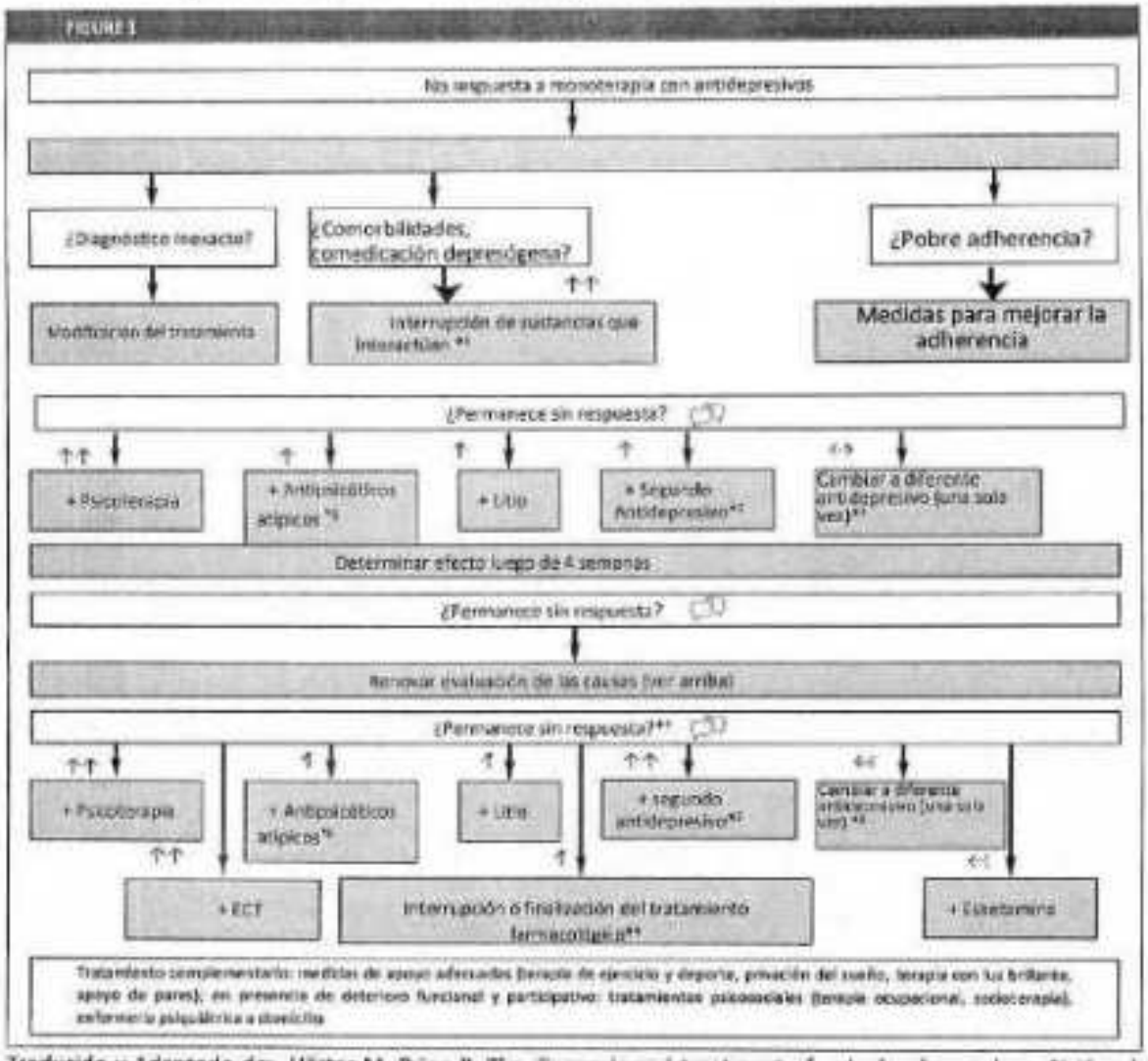


Figura 1. Manejo en caso de No respuesta a monoterapia antidepresiva



Traducido y Adaptado de: Härter M, Prien P. The diagnosis and treatment of unipolar depression—National Disease Management Guideline (9). Se descartó los procedimientos con los cuales no se cuenta en el Hospital (estimulación magnética transcraneal y dosaje sérico de medicamentos).

Procedimiento en caso de falta de respuesta al tratamiento farmacológico

* 1 Si no se cuestiona la interrupción del tratamiento porque una enfermedad coexistente requiere tratamiento prioritario, considere cambiar a un antidepresivo que no interactúa
* 2 Combinación de ISRS o IRSN o ATC o mirtazapina
* 3 No más de un cambio a un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción dentro del mismo episodio de depresión
* 4 En caso de falta de respuesta repetida, es decir, falta de respuesta a la monoterapia inicial y al menos a una estrategia de tratamiento adicional, se pueden considerar nuevamente las mismas seis opciones que antes (pero evitando un segundo cambio de antidepresivo), junto con tres opciones adicionales.
* 5 El número de líneas de tratamiento antes de esta opción puede variar ampliamente entre casos individuales. En el tratamiento según las directrices, se pueden probar todas las demás estrategias en caso de falta de respuesta, pero no es necesario, incluido el aumento con litio y antipsicóticos.
* 6 en dosis relativamente bajas para reducir síntomas depresivos.

↑↑Recomendado; ↑debe considerarse; ↔puede considerarse; toma de decisiones compartida.
TEC, electroconvulsivo terapia; ISRS, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina; IRSN, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; TCA, antidepresivos tricíclicos

IV. Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la evidencia

a. Atención Basada en Mediciones

1. ¿Es necesaria la atención basada en mediciones (MBC) en adultos con trastornos depresivos versus únicamente evaluaciones clínicas sin instrumentos de medición para disminuir la gravedad de la depresión y promover la remisión?

Recomendación:

1.a. El uso de escalas de medición en la atención de pacientes con diagnóstico de depresión debe implementarse de manera rutinaria.

Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en moderada calidad de la evidencia

1.b. Para el seguimiento de la evolución en pacientes con diagnóstico de depresión se puede emplear diversas escalas validadas. Estas pueden ser de tipo auto-administradas (V.gr. PHQ-9) o desarrolladas por el clínico (V.gr. Hamilton-D)

Recomendación condicional a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática de GPCs finalmente no aportó un documento que respondiera satisfactoriamente a la pregunta planteada. Por esta razón se realizó una búsqueda adicional (descrita en Anexo 1) que llevó a la identificación de una revisión sistemática y metanálisis que respondía a la pregunta planteada (7), además se encontró una revisión que evaluaba similar situación, pero enfocada en la práctica de la psicoterapia (8).

La publicación científica que se relacionaba directamente con la pregunta (Zhu y colaboradores, 2021) realizó una exhaustiva búsqueda de publicaciones con alto nivel metodológico que respondía a la pregunta planteada por el GEG. Este estudio, que finalmente evaluó siete ECA, encontró que la atención basada en mediciones es eficaz para disminuir la gravedad de la

depresión, promover la remisión y mejorar la adherencia a la medicación en pacientes con trastornos depresivos tratados con farmacoterapia. Sin embargo, encontró limitaciones relevantes en los estudios evaluados.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

El principal beneficio de esta recomendación es reducir la gravedad de la depresión, promover la remisión y mejorar la adherencia de manera individual en cada paciente.

No se prevén daños potenciales relevantes al implementar rutinariamente la medición de la severidad del cuadro depresivo en la atención de los pacientes.

Aceptabilidad

Al no contar con información sólida de los valores y preferencias de la recomendación en la población y el personal de salud, el GEG llegó a la conclusión que es necesario investigar en este tema.

Factibilidad

La factibilidad está en función a la disponibilidad de los recursos y la colaboración de los pacientes y profesionales de la institución.

Uso de recursos

No se cuenta con estudios de recursos para esta recomendación, pero se deduce que son mínimos. Como se menciona en la recomendación, una de las escalas que se puede emplear (PHQ-9) es auto administrada y se podría aplicar en el tiempo de espera de los pacientes antes de tener la consulta de control.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Las consecuencias favorables son potencialmente muy importantes, pero al no haberse implementado en ámbitos asistenciales de manera regular en el país, podría preverse limitaciones en su uso extendido, al menos en un período corto de tiempo.

Por consiguiente, el grupo elaborador de Guías de Práctica Clínica del Hospital Hermilio Valdizán entiende que las recomendaciones asumidas en la guía se deben adecuar progresivamente a nuestra realidad como Hospital de Salud Mental especializado.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

b. Terapia Farmacológica

2. ¿Se debe iniciar tratamiento farmacológico en pacientes adultos con depresión moderada o severa?

Recomendación:

Los antidepresivos están indicados para el inicio del tratamiento de adultos con episodios depresivos moderados o severos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

Para responder esta pregunta se optó por adoptar la recomendación planteada en la Guía de Práctica Clínica del Hospital Víctor Larco Herrera (6), cuya población y nivel de complejidad asistencial es similar al que suscita la presente GPC. Similares recomendaciones quedan también implícitas o explícitamente mencionadas en otras guías de alta calidad.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Según la adaptación que realiza el GEG de práctica clínica del HVLH, encuentran evidencia que si el tratamiento se da en casos leves, se encontrarían más efectos secundarios que efectos benéficos, pero en los casos moderados a severos, los efectos benéficos superan a los efectos secundarios, y estos efectos secundarios son mejor tolerados.

Valores y preferencias

El GEG de del HVLH llevó a cabo una entrevista informal semi-estructurada para indagar la percepción de pacientes con síntomas depresivos moderados a severos sobre el inicio del tratamiento farmacológico en comparación con la psicoterapia. Los pacientes expresaron preferencia por ambos tratamientos, aunque algunos mostraron temor a volverse dependientes de la medicación, citando posibles efectos adversos gastrointestinales y sedación. Según un estudio de Kwan et al. (2010), el 48,1% de los pacientes prefirieron psicoterapia, el 17,9% optó por antidepresivos y el 34% no tenía preferencia. Además, aquellos sin preferencia presentaron tasas más altas de abandono según los resultados del estudio.

Aceptabilidad

Los psiquiatras se muestran asequibles al manejo farmacológico de los casos moderados a severos de Depresión y los pacientes en su mayoría también.

Uso de recursos

Aunque no hay estudios económicos en el país, los antidepresivos tricíclicos (ATC) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) utilizados en trastornos depresivos están incluidos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) en Perú. Este instrumento busca promover el uso racional y eficiente de medicamentos para mejorar la calidad de atención y controlar los gastos en sistemas de salud. Los medicamentos esenciales, destinados a cubrir las necesidades de atención de la mayoría de la población, deben estar disponibles en todo momento, en cantidades adecuadas y en las formas farmacéuticas necesarias.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El GEG del HVLH en los casos de depresión moderada, no llegó a determinar un balance altamente favorable debido a las limitaciones en la literatura; se hizo mención a que esta situación podría ser más clara en casos con comorbilidad lo cual se debería considerar. Además, para adultos con episodios depresivos severos o muy severos, el grupo de expertos recomendó el uso de antidepresivos por presentarse una alta justificación en términos de riesgo-beneficio. Para la depresión con síntomas leves se recomendó el uso de estos fármacos, pero no de manera rutinaria debido a la falta de justificación en términos de riesgo-beneficio.

3. ¿Qué antidepresivos se sugieren como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de depresión para la remisión de síntomas?

Recomendación:

Se sugiere como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de depresión, los siguientes (no están en orden de preferencia):

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram).
- Mirtazapina.
- Venlafaxina o desvenlafaxina (según disponibilidad).

Recomendación condicional a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia

MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

El Grupo de Trabajo de la GPC de VA/DoD US Department of Veterans Affairs and Department of Defense del 2022 señala al respecto que las pruebas no indican que un antidepresivo o una clase específica de medicamento sea superior para tratar el trastorno depresivo mayor (TDM) en términos de mejoría de los síntomas o efectos adversos. Diversos medicamentos muestran resultados similares, siendo más efectivos que el placebo. Sin embargo, ciertas clases tienen una mayor incidencia de eventos adversos graves. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) presentan riesgos significativos de toxicidad, especialmente en dosis bajas. Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) también tienen un índice terapéutico bajo y pueden causar efectos adversos mortales en combinación con ciertos alimentos y medicamentos. Aunque no se recomiendan como tratamiento inicial, ATC e IMAO son eficaces en casos de TDM complejo.

La ketamina no cuenta con ensayos a largo plazo para tratar el TDM, y su eficacia a corto plazo se ha estudiado en pacientes no respondedores a antidepresivos. El uso inicial de ketamina y esketamina no se recomienda. La preferencia del paciente varía en cuanto a la farmacoterapia, con algunos dispuestos a probar medicamentos, mientras otros prefieren evitar ciertas clases debido a experiencias previas o preocupaciones sobre efectos secundarios.

Las recomendaciones del Grupo de Trabajo se basan en una revisión sistemática de evidencia de calidad moderada o baja, con limitaciones en la aleatorización y cegamiento en los ensayos clínicos.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

AL respecto el Grupo de Trabajo de la GPC de VA/DoD US Department of Veterans Affairs and Department of Defense del 2022 señala que los posibles beneficios del tratamiento con bupropión, mirtazapina, IRSN, ISRS o trazodona, como la mejora de los síntomas depresivos y las tasas de remisión, junto con la reducción de la morbilidad y la mortalidad, superan los posibles daños derivados de eventos adversos. No obstante, los riesgos potenciales, como el índice terapéutico bajo con mayor riesgo de eventos adversos peligrosos para ATC e IMAO, la falta de datos a largo plazo sobre la eficacia y seguridad de la ketamina, y la eficacia limitada después de otras opciones no respondidas para la esketamina, superan los posibles beneficios de utilizar ATC, IMAO, ketamina y esketamina como opciones de tratamiento inicial.

Valores y preferencias

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Los valores y preferencias de los pacientes en torno a la farmacoterapia variaron significativamente, en el estudio mencionado. En nuestra población usuaria aún no se ha estudiado de manera adecuada.

Aceptabilidad

Respecto al personal de Salud, el GEG concluyó que es fundamental llevar a cabo investigaciones en este ámbito y, sobre todo, proporcionar información sobre los beneficios y riesgos al personal y a la población.

Factibilidad

Nuestro hospital dispone de ISRS (sertralina, fluoxetina, paroxetina y escitalopram) y mirtazapina; no obstante, urge la posibilidad de contar con mayores alternativas terapéuticas.

Uso de recursos

Con la excepción de Venlafaxina/desvenlafaxina, las alternativas terapéuticas mencionadas en la recomendación ya se encuentran incluidas en el petitorio de medicamentos, así mismo se disponen en el Hospital Hermilio Valdizan (HHV). Se sugiere realizar a la brevedad las gestiones administrativas para incorporar, a través del Comité Farmacológico, a la venlafaxina/desvenlafaxina en el listado de antidepresivos disponibles, tal como se ha realizado en otra institución de tercer nivel.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Como se mencionó previamente, el balance es altamente favorable en situaciones de mayor severidad de la sintomatología depresiva. También es pertinente evaluar individualmente en los pacientes el uso de cada fármaco que se menciona en la presente guía.

4. ¿Qué factores se evalúan para la selección del antidepresivo para la remisión de síntomas y adherencia al tratamiento?

Recomendación

Según la Guía Nacional de Alemania se recomienda:

Para la selección del antidepresivo, se evalúan los siguientes factores:

- Seguridad del fármaco (potenciales efectos adversos, riesgo suicida, riesgo de descontinuación relacionada).
- Comorbilidades y otras medicaciones.
- Respuesta previa a los antidepresivos (en paciente y familiares).
- Preferencia del paciente.
- Disponibilidad.
- Experiencia del psiquiatra en el uso individual del antidepresivo

Esta es una recomendación fuerte basada en evidencia de alta calidad.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

Luego de la extensa búsqueda de GPCs implicada en la presente guía (ver Anexo 1 para mayor detalle) se decidió adoptar lo planteado por Guía Alemana de Diagnóstico y Tratamiento de Depresión Unipolar. Esta GPC cuenta con la revisión mas extensa y actualizada, además que plantea la recomendación que responde directamente a la pregunta planteada.

El GEG alemán, realizó una extensa revisión de la literatura que incluyo más de 100 mil pacientes en diferentes ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. Toda la evaluación mostró en general una extensa literatura en la cual las tasas de efectividad eran mayormente comparables. Así mismo, los perfiles de los fármacos, las diferencias individuales, las consideraciones clínicas, éticas, prácticas y la preferencia de los pacientes resultaron ser las variables más relevantes para considerarse.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Esta recomendación cuenta con una extensa fuente de literatura que aboga por el afronte individualizado, de manera que se intervenga con las opciones más seguras y que vayan de acuerdo a

la preferencia de los pacientes. No se perciben daños potenciales a esta práctica centrada en la persona.

Valores y preferencias

Esta recomendación aboga por considerar las preferencias de los pacientes, así como una discusión y evaluación prudente de las variables relevantes a considerar.

Aceptabilidad

Respecto al personal de Salud, el GEG concluyó que es fundamental llevar a cabo investigaciones en este ámbito y, sobre todo, proporcionar información sobre los beneficios y riesgos al personal y a la población.

Factibilidad

Esta recomendación se presenta como altamente factible de implementarse de manera generalizada. El GEG considera que en la actualidad un gran número de profesionales toma en consideración los criterios mencionados.

Uso de recursos

La implementación de la presente recomendación no implica mayores recursos económicos de la institución. Pero si es relevante considerar que la mayor calidad de la atención que involucra la evaluación de todos los criterios mencionados en la presente recomendación podría implicar tiempos más adecuados de la consulta ambulatoria.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El GEG considera un balance altamente favorable. No se prevén riesgos que hagan prever un balance riesgo/beneficio desfavorable.

c. **Terapia psicológica y combinada**

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

Recomendación *:
Según la Guía del Hospital Víctor Larco Herrera se recomienda:

5. a. En pacientes adultos con depresión severa, se recomienda usar la terapia combinada (terapia farmacológica y psicoterapia).

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia

5. b. En pacientes adultos con depresión moderada es necesario considerar la pertinencia de brindar una terapia combinada (terapia farmacológica y psicoterapia).

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia.

*Esta declaración de guía debe implementarse en el contexto de un plan de tratamiento centrado en la persona que incluya tratamientos basados en evidencia para la depresión.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

El GEG del Hospital V. Larco Herrera realizó una búsqueda sistemática de la evidencia en múltiples bases de datos, seleccionando inicialmente 15 artículos y luego escogiendo finalmente un metaanálisis que respondía la pregunta planteada. En dicho trabajo se encontró que la terapia combinada reportaba una menor tasa de abandono. La calidad de la evidencia fue moderada.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

La terapia combinada presenta beneficios para el usuario, ya que se estaría brindando un tratamiento integral (tanto a nivel biomédico como a nivel psicológico). Así mismo, la terapia combinada es positiva, ya que los fármacos y la psicoterapia se complementan. Los daños potenciales de la terapia combinada son la presentación de eventos adversos relacionados a la medicación; y respecto a la psicoterapia, el daño potencial no se deriva del procedimiento en sí, sino de aspectos relacionados al terapeuta o al sistema de salud que la administra.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

Valores y preferencias

El GEG del Hospital V. Larco Herrera encontró en encuesta realizada a pacientes ambulatorios, que algunos manifestaron desear la terapia combinada, pues la aprecian como dos formas de intervención que recibirán. Si embargo, otros pacientes manifestaron que prefieren los medicamentos, pues los consideran más efectivos.

Aceptabilidad

El GEG del Hospital V. Larco Herrera menciona que esta recomendación si cuenta con la aceptabilidad del personal de salud.

Factibilidad

Esta recomendación es factible de ser implementada, en cuanto se garantice una adecuada distribución de psicofármacos antidepresivos y además se cuente con personal capacitado en técnicas psicoterapéuticas validadas con evidencia científica.

Uso de recursos

No se cuenta en el país con estudios económicos sobre esta intervención.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance es a favor de la intervención.

d. Riesgo Suicida

6. ¿En pacientes adultos con diagnóstico de depresión se debe usar la evaluación mixta (escalas de medición y entrevistas clínicas) versus solo escalas de medición o solo entrevistas clínicas para una mejor evaluación de riesgo suicida?

Recomendación:

6.a. Todos los pacientes deben ser evaluados en relación al riesgo suicida
Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia.

6.b. Se recomienda que la evaluación del riesgo suicida incluya la combinación de un instrumento validado y la entrevista clínica detallada.
Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda adicional (descrita en Anexo 1) permitió identificar un consenso de expertos que respondía adecuadamente la pregunta planteada (18). Este consenso aborda de manera mas directa y comprehensiva la pregunta planteada, en comparación a las guías revisadas.

Aunque el documento de la referencia (18) es un consenso de expertos, dicho consenso se basó previamente en una extensa búsqueda bibliográfica dirigida a orientar el juicio de los expertos y que fue realizada por un equipo independiente. Lamentablemente, la metodología llevada a cabo por este equipo independiente no esta descrita en la publicación.
A pesar de la baja calidad de evidencia que plantea este consenso de expertos, el GEG decidió basar su recomendación en este documento por la pertinencia de sus planteamientos. Es de esperar que estudios posteriores con una metodología más sólida provean de una mayor calidad de evidencia a la presente recomendación.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

No se prevén daños posibles al implementarse esta recomendación. Por el contrario, permitirá una evaluación más adecuada del riesgo suicida en los pacientes.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Valores y preferencias

No se cuenta aun con estudios que evalúan este acápite entre la población de usuarios en nuestro país.

Aceptabilidad

Aunque no se dispone aun con encuestas en la mayoría del personal involucrado, el GEG luego de discutir con algunos profesionales, prevé que esta recomendación contara con la aceptabilidad del personal de salud. También se prevé que la aceptabilidad entre la población de usuarios será adecuada, como se ha descrito en otros países.

Factibilidad

Esta recomendación es factible de ser implementada, en cuanto se disponga de los formatos impresos de las escalas validadas para ser empleadas en consulta externa del HHV.

Uso de recursos

No se cuenta en el país con estudios económicos sobre esta intervención. Sin embargo, es previsible que no se requiera incrementar significativamente el presupuesto de la institución, así como tampoco se requiera mayor recurso humano al que actualmente se dispone para la atención de los usuarios.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance es a favor de la intervención.

7. ¿Cuáles son las medidas más efectivas a tomar en los pacientes con alto riesgo de suicidio, o riesgo inminente de suicidio que requiere una rápida respuesta clínica, o para un paciente con conducta suicida que recibió un antidepresivo con dosis, duración y cumplimiento adecuados para disminuir la conducta suicida?

Recomendación *:

En pacientes con alto riesgo de suicidio, o riesgo inminente de suicidio que requiere una rápida respuesta clínica, o para un paciente con conducta suicida que recibió un antidepresivo con dosis, duración y cumplimiento adecuados, pero aun así reportó comportamiento suicida, se recomiendan las siguientes estrategias:

- Adicionar Ketamina endovenosa o Esketamina intranasal (según la disponibilidad).
- Adicionar antipsicóticos de segunda generación (atípicos).
- Uso de Terapia Electroconvulsiva
- En caso no se haya iniciado, adicionar psicoterapia en combinación con antidepresivos (con o sin adyuvantes).
- Hospitalización

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia (consenso de expertos).

*Esta declaración de guía debe implementarse en el contexto de un plan de tratamiento centrado en la persona que incluya tratamientos basados en evidencia para la depresión.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda adicional (descrita en Anexo 1) permitió identificar un consenso de expertos que respondía adecuadamente la pregunta planteada (18). Este consenso aborda de manera más directa y comprehensiva la pregunta planteada, en comparación a las guías revisadas.

Aunque el documento de la referencia (18) es un consenso de expertos, dicho consenso se basó previamente en una extensa búsqueda bibliográfica dirigida a orientar el juicio de los expertos y que fue realizada por un equipo independiente. Lamentablemente, la metodología llevada a cabo por este equipo independiente no está descrita en la publicación.

A pesar de la baja calidad de evidencia que plantea este consenso de expertos, el GEG decidió basar su recomendación en este documento por la pertinencia de sus planteamientos. Es de esperar que estudios posteriores con una metodología más sólida provean de una mayor calidad de evidencia a la presente recomendación.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

El balance riesgo/beneficio se prevé como muy variable dependiendo de la situación clínica individual de cada paciente y de la intervención que se plantee para ese caso en particular. La severidad del riesgo suicida se debe valorar apropiadamente de manera que se identifique adecuadamente aquellas situaciones en las que el riesgo asociado a la intervención planteada sea mucho menor que el riesgo de la conducta suicida en ese caso en particular.

Valores y preferencias

Como se mencionó previamente, en encuesta llevada a cabo hace algunos años en HVLH, los pacientes refirieron buena aceptación a la terapia combinada (psicofármacos con psicoterapia), aunque algunos preferían las terapias biológicas en primer lugar.

Las otras estrategias planteadas en esta recomendación no cuentan, según lo que hemos identificado, con estudios en nuestra población que nos orienten con relación a la preferencia de los pacientes.

Aceptabilidad

El personal de salud ha referido un grado adecuado de aceptabilidad a las estrategias planteadas. Las cuales se vienen realizando en nuestro hospital. El uso de ketamina endovenoso, aunque aún no se ha implementado en el HHV, ya ha sido evaluado favorablemente previamente por personal médico del área de hospitalización.

Factibilidad

Como se mencionó previamente, todas las estrategias planteadas a excepción del uso de ketamina o esketamina ya se emplean en el HHV. El uso de ketamina es altamente factible ya que se cuenta con personal de salud especializado y capacitado en su uso. Así mismo, personal asistencial ya ha previsto su uso en un futuro cercano.

Uso de recursos

El HHV cuenta con recursos asistenciales para proveer todas las estrategias planteadas. La implementación del uso de Ketamina implicará un mayor presupuesto solo relacionado al medicamento ya que el personal asistencial necesario ya está disponible en la institución.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance es a favor de la intervención.

e. **Depresión Resistente al Tratamiento**

8. ¿Qué medidas se pueden tomar en caso de resistencia al tratamiento farmacológico con monoterapia antidepresiva, en pacientes adultos con diagnóstico de depresión?

Recomendación*:

8.a. En caso de falta de respuesta a la monoterapia antidepresiva con antidepresivos, se deben evaluar y descartar las siguientes situaciones:
- Diagnostico inadecuado.
- Comorbilidades y comedicación (uso simultaneo de otros medicamentos para diversas patologías) que generen síntomas depresivos.
- Pobre adherencia.
- Dosage sérico fuera de rango terapéutico (en caso sea disponible).

8.b. En caso de descartar o corregir las situaciones mencionadas en 8.a., se pueden considerar las siguientes intervenciones:
- Se recomienda añadir psicoterapia (en caso no se haya iniciado).
- Se debería considerar aumentación con antipsicóticos de segunda generación.
- Se debería considerar aumentación con litio.
- Se debería considerar uso combinado con un segundo antidepresivo.
- Puede considerarse cambio a otro antidepresivo (no más de un cambio a un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción durante el mismo episodio depresivo).

8.c. En caso de continuar la falta de respuesta, luego de 4 semanas con el esquema utilizado en 8.b., se pueden considerar una de las siguientes intervenciones:
- Se recomienda añadir psicoterapia (en caso no se haya iniciado).
- Se recomienda uso combinado con un segundo antidepresivo.
- Se recomienda agregar Terapia Electroconvulsiva.
- Se debería considerar aumentación con antipsicóticos de segunda generación.
- Se debería considerar aumentación con litio.
- Puede considerarse cambio a otro antidepresivo (no más de un cambio a un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción durante el mismo episodio depresivo).
- Se puede considerar adicionar Ketamina endovenosa o Esketamina intranasal (según la disponibilidad).
- Se debería considerar la interrupción o terminación de tratamiento farmacológico (para considerarse esta opción se pueden intentar todas las otras estrategias, pero no es imprescindible que se intenten todas ellas).

Estas recomendaciones han sido adaptadas de la Guía Alemana de Diagnóstico y Tratamiento de Depresión Unipolar. La fuerza de la recomendación varía para cada intervención, así como el nivel de la evidencia (ver Anexo Nº 8 para mayor detalle).

*Esta declaración de guía debe implementarse en el contexto de un plan de tratamiento centrado en la persona que incluya tratamientos basados en evidencia para la depresión.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

Luego de la extensa búsqueda de GPCs implicada en la presente guía (ver Anexo 1 para mayor detalle), para la presente recomendación se decidió adaptar lo planteado por la Guía Alemana de Diagnóstico y Tratamiento de Depresión Unipolar (16). Esta GPC cuenta con la revisión más extensa y más recientemente actualizada con relación a la pregunta planteada. Los aspectos metodológicos están descritos en documentos extensos (17) y que implican una calidad metodológica muy sólida. Las diversas estrategias planteadas cuentan con diferente fuerza de recomendación y con diferentes niveles de calidad de la evidencia, los cuales se describen con un poco mas de detalle en Anexo 8.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

El balance riesgo/beneficio se prevé como muy variable dependiendo de la situación clínica individual de cada paciente y de la intervención que se plantee para cada caso en particular. La severidad del cuadro depresivo se debe valorar apropiadamente de manera que se identifique adecuadamente aquellas situaciones en las que el riesgo asociado a la intervención planteada sea mucho menor que el riesgo de mantener una condición clínica de pobre respuesta al tratamiento en cada caso en particular. La implementación de cada intervención debe evaluarse apropiadamente con cada paciente y de ser pertinente con familiares designados.

Valores y preferencias

Como se mencionó previamente, en encuesta llevada a cabo hace algunos años en HVLH, los pacientes refirieron buena aceptación a la terapia combinada (psicofármacos con psicoterapia), aunque algunos preferían las terapias biológicas en primer lugar.

Las otras estrategias planteadas en esta recomendación no cuentan, según lo que hemos identificado, con estudios en nuestra población que nos orienten con relación a la preferencia de los pacientes.

Aceptabilidad

El personal de salud ha referido un grado adecuado de aceptabilidad a las estrategias planteadas. Las cuales se vienen realizando en nuestro hospital. El uso de ketamina endovenoso, aunque aún no se ha implementado en el HHV, ya ha sido evaluado favorablemente previamente por personal médico del área de hospitalización.

Factibilidad

Como se mencionó previamente, todas las estrategias planteadas a excepción del uso de ketamina o esketamina ya se emplean en el HHV. El uso de ketamina es altamente factible ya que se cuenta con personal de salud especializado y capacitado en su uso. Así mismo, personal asistencial ya ha previsto su uso en un futuro cercano.

Uso de recursos

El HHV cuenta con recursos asistenciales para proveer todas las estrategias planteadas. La implementación del uso de Ketamina implicará un mayor presupuesto solo relacionado al medicamento ya que el personal asistencial necesario ya está disponible en la institución.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance es a favor de la recomendación.

V. Plan para la actualización de la GPC

Debido a que el tiempo que debe transcurrir para poder actualizar una GPC está definido entre 3 a 5 años en relación a las preguntas planteadas, el GEG de la presente decidió fijarlo en 3 años. Sin embargo, de existir nueva evidencia que pueda modificar o generar nuevas recomendaciones, deberá realizarse antes la actualización de la presente guía. Los temas no considerados en esta guía podrán ser abordados en actualizaciones que pueden ser anuales.

VI. Plan para la evaluación y monitoreo de la GPC

Se sugiere que se conforme un equipo de monitoreo de la GPC, queda a consideración de las autoridades responsables.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

VII. Referencias bibliográficas

1. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. enero de 2017;81:101-10.

2. Overview | Depression in adults: treatment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [citado 21 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng222

3. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigacion. Guía de Práctica Clínica para el tamizaje y el manejo del episodio depresivo leve en el primer nivel de atención. Lima: EsSalud; 2019.

4. Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders. APA Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts: (505892019-001) [Internet]. 2019 [citado 21 de diciembre de 2023]. Disponible en: http://doi.apa.org/get-pe-doi.cfm?doi=10.1037/e505892019-001

5. VA/DoD Clinical Practice Guideline. The Management of Major Depressive Disorder. [Internet]. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2022 [citado 22 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/

6. Victor Larco Herrera HN, Instituto Nacional de Salud. Guía de Práctica Clínica para tratamiento de la Depresión en pacientes adultos, versión extensa. 2017.

7. Zhu M, Hong RH, Yang T, Yang X, Wang X, Liu J, et al. The Efficacy of Measurement-Based Care for Depressive Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Psychiatry [Internet]. 28 de septiembre de 2021 [citado 22 de diciembre de 2023];82(5). Disponible en: https://www.psychiatrist.com/jcp/measurement-based-care-depression

8. Boswell JF, Hepner KA, Lysell K, Rothrock NE, Bott N, Childs AW, et al. The need for a measurement-based care professional practice guideline. Psychotherapy. marzo de 2023;60(1):1-16.

9. Gabriel FC, De Melo DO, Stein AT, Fontes-Mota GCH, Dos Santos IB, Rodrigues CDS, et al. Factors associated with higher quality of clinical practice guidelines and their recommendations for the

pharmacological treatment of depression: a systematic review. BMJ Open. marzo de 2023;13(3):e067390.

10. Gabriel FC, Stein AT, Melo DDO, Fontes-Mota GCH, Dos Santos IB, Rodrigues CDS, et al. Guidelines' recommendations for the treatment-resistant depression: A systematic review of their quality. Yasui-Furukori N, editor. PLOS ONE. 6 de febrero de 2023;18(2):e0281501.

11. Gabriel FC, Stein AT, De Melo DO, Henrique Fontes-Mota GC, Dos Santos IB, De Oliveira AF, et al. Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of recommendations: a systematic review. BMJ Open. abril de 2022;12(4):e051918.

12. Malhi GS, Bell E, Singh AB, Bassett D, Berk M, Boyce P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. Bipolar Disord. diciembre de 2020;22(8):788-804.

13. Lee Y, Brietzke E, Cao B, Chen Y, Linnaranta O, Mansur RB, et al. Development and implementation of guidelines for the management of depression: a systematic review. Bull World Health Organ. 1 de octubre de 2020;98(10):683-697H.

14. Taylor RW, Marwood L, Oprea E, DeAngel V, Mather S, Valentini B, et al. Pharmacological Augmentation in Unipolar Depression: A Guide to the Guidelines. Int J Neuropsychopharmacol. 3 de diciembre de 2020;23(9):587-625.

15. Gabriel FC, De Melo DO, Fráguas R, Leite-Santos NC, Mantovani Da Silva RA, Ribeiro E. Pharmacological treatment of depression: A systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. Fischer G, editor. PLOS ONE. 21 de abril de 2020;15(4):e0231700.

16. Härter M, Prien P. The diagnosis and treatment of unipolar depression—National Disease Management Guideline. Dtsch Ärztebl Int [Internet]. 19 de mayo de 2023 [citado 20 de diciembre de 2023]; Disponible en: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2023.0074

17. Leitlinien.de [Internet]. [citado 21 de diciembre de 2023]. Informationen zur aktuellen Version. Disponible en: https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3

18. Chee KY, Muhdi N, Ali NH, Amir N, Bernardo C, Chan LF, et al. A Southeast Asian expert consensus on the management of major depressive disorder with suicidal behavior in adults under 65 years of age. BMC Psychiatry. diciembre de 2022;22(1):489.

VIII. Anexos

ANEXO N° 1

METODOLOGIA GENERAL DE BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE DOCUMENTOS

Para la búsqueda de guías de práctica clínica u otros instrumentos relevantes relacionados, se utilizó inicialmente la siguiente cadena de búsqueda en PUBMED:

"depressi*[TI] AND guidelines[TI] AND review"

Se restringió a resultados en los últimos tres años (2020 a 2023, la búsqueda se realizó hasta el 20.12.23).

Se obtuvieron 36 resultados:

1: Beaglehole B, Glue P, Clarke M, Porter R. Multidisciplinary development of guidelines for ketamine treatment for treatment-resistant major depression disorder for use by adult specialist mental health services in New Zealand. BJPsych Open. 2023 Oct 13;9(6):e191.

2: Cross JG, May BR, Mai PQM, Anderson E, Welsh C, Chandran S, Chorath KT, Herr S, Gonzalez D. A systematic review and evaluation of post-stroke depression clinical practice guidelines. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2023 Sep;32(9):107292. Epub 2023 Aug 10. PMID:37572601.

3: Higgins NE, Rose MJ, Gardner TJ, Crawford JN. Perinatal Depression Treatment Guidelines for Obstetric Providers. Obstet Gynecol Clin North Am. 2023 Sep;50(3):589-607.

4: Blatch Armon D, Buhayer A, Dobretz K, Meinischmidt G, Battegay E. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease: how is depression addressed? Protocol for a systematic review. BMJ Open. 2023 May 2;13(5):e071940.

5: McIntosh GE, Liu ES, Allan M, Grech LB. Clinical Practice Guidelines for the Detection and Treatment of Depression in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. Neurol Clin Pract. 2023 Jun;13(3):e200154.

6: Gabriel FC, de Melo DO, Stein AT, Fontes-Mota GCH, Dos Santos IB, Rodrigues CDS, Rodrigues MC, Ribeiro TB, Fráguas R, Florez ID, Telles-Correia D, Ribeiro E. Factors associated with higher quality of clinical practice guidelines and their recommendations for the pharmacological treatment of depression: a systematic review. BMJ Open. 2023 Mar 30;13(3):e067390.

7: Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Porter R, Murray G. Positioning of psychodynamic psychotherapy in the treatment of depression: A comparison of the RANZCP 2020 and NICE 2022 guidelines. Australas Psychiatry. 2023 Jun;31(3):322-325.

8: De Feo G, Case AA, Crawford GB, Hui D, To J, Sbrana A, Alderman B, Mukhopadhyay S, Bouleuc C, Amano K, Tanco K, Garsed J, Davis M. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) guidelines: cannabis for psychological symptoms including insomnia, anxiety, and depression. Support Care Cancer. 2023 Feb 21;31(3):176.

9: Gabriel FC, Stein AT, Melo DO, Fontes-Mota GCH, Dos Santos IB, Rodrigues CDS, Dourado A, Rodrigues MC, Fráguas R, Florez ID, Correia DT, Ribeiro E. Guidelines' recommendations for the treatment-resistant depression: A systematic review of their quality. PLoS One. 2023 Feb 6;18(2):e0281501.

10: Dehbozorgi R, Fereidooni-Moghadam M, Shahriari M, Moghimi-Sarani E. A quality assessment of clinical practice guidelines with recommendations for family involvement in the care of individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar mood disorder, and major depressive disorder: Critical appraisal utilizing AGREE II. Front Psychiatry. 2023 Jan 4;13:1065129.

11: Rahman TFA, Nayan NM. Text Messages for Depression, Anxiety and Alcohol Abuse Therapy-Are Construction Guidelines Needed? Int J Environ Res Public Health. 2022 Nov 25;19(23):15701.

12: Reuter K, Genao K, Callanan EM, Cannone DE, Giardina EG, Rollman BL, Singer J, Slutzky AR, Ye S, Duran AT, Moise N. Increasing Uptake of Depression Screening and Treatment Guidelines in Cardiac Patients: A Behavioral and Implementation Science Approach to Developing a Theory-Informed, Multilevel Implementation Strategy. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2022 Nov;15(11):e009338.

13: Marx W, Manger SH, Blencowe M, Murray G, Ho FY, Lawn S, Blumenthal JA, Schuch F, Stubbs B, Ruusunen A, Desyibelew HD, Dinan TG, Jacka F, Ravindran A, Berk M, O'Neil A. Clinical guidelines for the use of lifestyle-based mental health care in major depressive disorder: World Federation of Societies for Biological Psychiatry (WFSBP) and Australasian Society of Lifestyle Medicine (ASLM) taskforce. World J Biol Psychiatry. 2023 Jun;24(5):333-386.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

14: Sørensen A, Jørgensen KJ, Munkholm K. Description of antidepressant withdrawal symptoms in clinical practice guidelines on depression: A systematic review. J Affect Disord. 2022 Nov 1;316:177-186.

15: A Review of Treatments and Clinical Guidelines for Perinatal Depression. J Perinat Neonatal Nurs. 2022 Jul-Sep 01;36(3):E5.

16: McDonald M, Alhusen J. A Review of Treatments and Clinical Guidelines for Perinatal Depression. J Perinat Neonatal Nurs. 2022 Jul-Sep 01;36(3):233-242.

17: Motrico E, Moreno-Peral P, Uriko K, Hancheva C, Brekalo M, Ajaz E, Apter G, Bramante A, Conejo-Cerón S, Christoforou A, Dikmen-Yildiz P, Evagorou O, Fonseca A, Lupattelli A, Radoš SN, Al Maach N, Rodriguez-Muñoz MF, Žutić M, Lambregtse-van den Berg MP. Clinical practice guidelines with recommendations for peripartum depression: A European systematic review. Acta Psychiatr Scand. 2022 Oct;146(4):325-339.

18: Gabriel FC, Stein AT, de Melo DO, Henrique Fontes-Mota GC, Dos Santos IB, de Oliveira AF, Fráguas R, Ribeiro E. Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of recommendations: a systematic review. BMJ Open. 2022 Apr 1;12(4):e051918.

19: Baba H, Kito S, Nukariya K, Takeshima M, Fujise N, Iga J, Oshibuchi H, Kawano M, Kimura M, Mizukami K, Mimura M; Committee for Treatment Guidelines of Mood Disorders, Japanese Society of Mood Disorders. Guidelines for diagnosis and treatment of depression in older adults: A report from the Japanese Society of mood disorders. Psychiatry Clin Neurosci. 2022 Jun;76(6):222-234.

20: Yan M, Chen L, Yang M, Zhang L, Niu M, Wu F, Chen Y, Song Z, Zhang Y, Li J, Tian J. Evidence mapping of clinical practice guidelines recommendations and quality for depression in children and adolescents. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2023 Nov;32(11):2091-2108.

21: Martinengo L, Stona AC, Tudor Car L, Lee J, Griva K, Car J. Education on Depression in Mental Health Apps: Systematic Assessment of Characteristics and Adherence to Evidence-Based Guidelines. J Med Internet Res. 2022 Mar 9;24(3):e28942.

22: Kittel-Schneider S, Felice E, Buhagiar R, Lambregtse-van den Berg M, Wilson CA, Banjac Baljak V, Vujovic KS, Medic B, Opankovic A, Fonseca A, Lupattelli A. Treatment of Peripartum Depression with Antidepressants and Other Psychotropic Medications: A Synthesis of Clinical Practice Guidelines in Europe. Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 10;19(4):1973.

23: Woo YS, Bahk WM, Seo JS, Park YM, Kim W, Jeong JH, Shim SH, Lee JG, Jang SH, Yang CM, Wang SM, Jung MH, Sung HM, Choo IH, Yoon BH, Lee SY, Jon DI, Min KJ. The Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2021: Comparisons with Other Treatment Guidelines. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2022 Feb 28;20(1):37-50.

24: Hebel T, Grözinger M, Landgrebe M, Padberg F, Schecklmann M, Schlaepfer T, Schönfeldt-Lecuona C, Ullrich H, Zwanzger P, Langguth B; DGHP Consensus Group:; Bajbouj M, Bewernick B, Brinkmann K, Cordes J, Di Pauli J, Eichhammer P, Freundlieb N, Hajak G, Höppner-Buchmann J, Hurlemann R, Kamp D, Kayser S, Kis B, Kreuzer PM, Kuhn J, Lammers M, Lugmayer B, Mielacher C, Nickl-Jockschat T, Nunhofer C, Palm U, Poeppl TB, Polak T, Sakreida K, Sartorius A, Silberbauer C, Zilles-Wegner D. Evidence and expert consensus based German guidelines for the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. World J Biol Psychiatry. 2022 Jun;23(5):327-348.

25: Campisi SC, Krause KR, Chan BWC, Courtney DB, Bennett K, Korczak DJ, Szatmari P. Eating, sleeping and moving recommendations in clinical practice guidelines for paediatric depression: umbrella review. BJPsych Open. 2021 Oct 5;7(6):e185.

26: Malhi GS, Bell E, Singh AB, Bassett D, Berk M, Boyce P, Bryant R, Gitlin M, Hamilton A, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, McIntyre RS, Morris G, Mulder R, Porter R, Yatham LN, Young A, Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. Bipolar Disord. 2020 Dec;22(8):788-804.

27: Lee Y, Brietzke E, Cao B, Chen Y, Linnaranta O, Mansur RB, Cortes P, Kösters M, Majeed A, Tamura JK, Lui LMW, Vinberg M, Keinänen J, Kisely S, Naveed S, Barbui C, Parker G, Owolabi M, Nishi D, Lee J, Srisurapanont M, Gill H, Guo L, Balanzá-Martínez V, Partonen T, Nolen WA, Lee JH, Kim JH, Chavannes NH, Ewais T, Atienza-Carbonell B, Silven AV, Yasuma N, Gil A, Novikov A, Lacey C, Versluis A, von Malortie S, Chan LF, Waqas A, Purgato M, Aardoom JJ, Ly-Uson JT, Sim K, Tuineag M, van der Kleij RMJJ, van Luenen S, Suttajit S, Hajek T, Lee YW, Porter RJ, Alsuwaidan M, Rosenblat JD, Ravindran AV, Lam RW, McIntyre RS; Global Alliance for Chronic Diseases (GACD) Mental Health Guidelines Working

Group. Development and implementation of guidelines for the management of depression: a systematic review. Bull World Health Organ. 2020 Oct 1;98(10):683-697H.

28: Ng JY, Nazir Z, Nault H. Complementary and alternative medicine recommendations for depression: a systematic review and assessment of clinical practice guidelines. BMC Complement Med Ther. 2020 Oct 7;20(1):299.

29: Du L, Chen YM, Jin X, Yuan W, Wang JS. Critical appraisal of clinical practice guidelines for depression in children and adolescents: A protocol for systematic review. Medicine (Baltimore). 2020 Sep 18;99(38):e22384.

30: Westergren T, Narum S, Klemp M. Adverse effects information in clinical guidelines on pharmacological treatment of depression in children and adolescents: a systematic review. BMJ Open. 2020 Jul 20;10(7):e036412.

31: Taylor RW, Marwood L, Oprea E, DeAngel V, Mather S, Valentini B, Zahn R, Young AH, Cleare AJ. Pharmacological Augmentation in Unipolar Depression: A Guide to the Guidelines. Int J Neuropsychopharmacol. 2020 Dec 3;23(9):587-625.

32: Fernandez-Chinguel JE, Goicochea-Lugo S, Villarreal-Zegarra D, Taype-Rondan A, Zafra-Tanaka JH. Acupuncture for major depressive disorder: A review of the recommendations stated at clinical practice guidelines. Complement Ther Med. 2020 Mar;49:102321.

33: Li KX, Loshak H. Pharmacogenomic Testing in Depression: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Jan 31.

34: Tran K, Argáez C. Quetiapine for Major Depressive Disorder: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Jan 30. PMID: 33074605.

35: Jungquist CR, Quinlan-Colwell A, Vallerand A, Carlisle HL, Cooney M, Dempsey SJ, Dunwoody D, Maly A, Meloche K, Meyers A, Sawyer J, Singh N, Sullivan D, Watson C, Polomano RC. American Society

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

for Pain Management Nursing Guidelines on Monitoring for Opioid-Induced Advancing Sedation and Respiratory Depression: Revisions. Pain Manag Nurs. 2020 Feb;21(1):7-25.

36: Kimmel MC, Bauer A, Meltzer-Brody S. Toward a framework for best practices and research guidelines for perinatal depression research. J Neurosci Res. 2020 Jul;98(7):1255-1267.

Los 36 documentos se revisaron a nivel de títulos y se descartaron situaciones especiales como guías para gestantes, niños, ancianos o dirigidos a otras poblaciones muy específicas. Además, se descartó la literatura relacionada a fármacos específicos o intervenciones muy específicas. Luego de lo cual quedaron seis publicaciones para su revisión más extensa (9–14):

1: Gabriel FC, de Melo DO, Stein AT, Fontes-Mota GCH, Dos Santos IB, Rodrigues CDS, Rodrigues MC, Ribeiro TB, Fráguas R, Florez ID, Telles-Correia D, Ribeiro E. Factors associated with higher quality of clinical practice guidelines and their recommendations for the pharmacological treatment of depression: a systematic review. BMJ Open. 2023 Mar 30;13(3):e067390. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067390. PMID: 36997251; PMCID: PMC10069276.

2: Gabriel FC, Stein AT, Melo DO, Fontes-Mota GCH, Dos Santos IB, Rodrigues CDS, Dourado A, Rodrigues MC, Fráguas R, Florez ID, Correia DT, Ribeiro E. Guidelines' recommendations for the treatment-resistant depression: A systematic review of their quality. PLoS One. 2023 Feb 6;18(2):e0281501. doi: 10.1371/journal.pone.0281501. PMID: 36745622; PMCID: PMC9901785.

3: Gabriel FC, Stein AT, de Melo DO, Henrique Fontes-Mota GC, Dos Santos IB, de Oliveira AF, Fráguas R, Ribeiro E. Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of recommendations: a systematic review. BMJ Open. 2022 Apr 1;12(4):e051918. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051918. PMID: 35365512; PMCID: PMC8977814.

4: Malhi GS, Bell E, Singh AB, Bassett D, Berk M, Boyce P, Bryant R, Gitlin M, Hamilton A, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, McIntyre RS, Morris G, Mulder R, Porter R, Yatham LN, Young A, Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. Bipolar Disord. 2020 Dec;22(8):788-804. doi: 10.1111/bdi.13035. PMID: 33320412.

5: Lee Y, Brietzke E, Cao B, Chen Y, Linnaranta O, Mansur RB, Cortes P, Kösters M, Majeed A, Tamura JK, Lui LMW, Vinberg M, Keinänen J, Kisely S, Naveed S, Barbui C, Parker G, Owolabi M, Nishi D, Lee J, Srisurapanont M, Gill H, Guo L, Balanzá-Martínez V, Partonen T, Nolen WA, Lee JH, Kim JH, Chavannes NH, Ewais T, Atienza-Carbonell B, Silven AV, Yasuma N, Gil A, Novikov A, Lacey C, Versluis A, von Malortie S, Chan LF, Waqas A, Purgato M, Aardoom JJ, Ly-Uson JT, Sim K, Tuineag M, van der Kleij RMJJ, van Luenen S, Suttajit S, Hajek T, Lee YW, Porter RJ, Alsuwaidan M, Rosenblat JD, Ravindran AV, Lam RW, McIntyre RS; Global Alliance for Chronic Diseases (GACD) Mental Health Guidelines Working Group. Development and implementation of guidelines for the management of depression: a systematic review. Bull World Health Organ. 2020 Oct 1;98(10):683-697H.

6: Taylor RW, Marwood L, Oprea E, DeAngel V, Mather S, Valentini B, Zahn R, Young AH, Cleare AJ. Pharmacological Augmentation in Unipolar Depression: A Guide to the Guidelines. Int J Neuropsychopharmacol. 2020 Dec 3;23(9):587-625.

De la revisión de las seis publicaciones mencionadas, tres trabajos corresponden al grupo de investigación de Franciele C. Gabriel, cuyo grupo ha hecho una extensa evaluación de Guías de Práctica Clínica para Depresión a nivel mundial y que se plasma en diversas publicaciones recientes (9–11,15). Por esto, se decidió tomar como referencia los trabajos de este grupo de investigación. De esta manera, para elegir el grupo de GPCs con mayor nivel de calidad a nivel mundial se eligió la más reciente publicación de dicho grupo y que contaba con una detallada descripción de las guías clínicas que finalmente se seleccionaron por su alta calidad (10).

En dicha publicación sólo se incluyeron las GPC consideradas de alta calidad con recomendaciones también categorizadas como de alta calidad. GPC con puntuación superior al 60% en el dominio 3 (rigor del desarrollo) de AGREE II fue clasificado como de alta calidad. Recomendaciones con una puntuación superior al 60% en el dominio 1 (aplicabilidad clínica) de AGREE-REX fueron clasificadas como de alta calidad (10).

En el mencionado trabajo se eligieron siete guías clínicas que presentaron una alta calidad y que tenían recomendaciones de alta calidad: NICE UK, 2022 (2); GPC de Spain Working Group, 2011; GPC de Ministerio de Salud Colombiano 2013; Perú EsSalud, 2019 (3); GPC de American Psychological Association, 2019 (4); GPC de VA/DoD US Department of Veterans Affairs and Department of Defense (5), 2022; National Supply Guideline (Nationale Versorgungs Leitlinie—NVL) de Alemania, 2015. Las guías española y colombiana fueron excluidas para la elaboración de la presente guía por ser anteriores al año 2016. La guía de EsSalud 2019 fue excluida por estar dirigida al primer nivel de

atención y estar enfocada en depresión leve. La guía alemana fue incluida, pero en su versión actualizada del año 2022 (16,17). Por otro lado, se decidió incluir a la GPC del Hospital Víctor Larco Herrera (6) por tratarse de un esfuerzo realizado por otro Hospital de Salud Mental del tercer nivel y ubicado en la misma ciudad, y que contó con apoyo metodológico del Instituto Nacional de Salud. No se encontraron GPC para depresión elaborados por el otro establecimiento de salud mental de tercer nivel en el país (Instituto Nacional de Salud Mental). Se excluyó la GPC de American Psychological Association, 2019 por estar más enfocada manejo psicoterapéutico o no responder a nuestras preguntas PICO. Finalmente nos quedamos con cuatro GPCs como insumo inicial para la elaboración de la presente guía.

Adicionalmente, y debido a que el trabajo de F.C. Gabriel incluyo una búsqueda a nivel mundial pero solo hasta junio del 2022 (10), decidimos realizar una búsqueda adicional actualizada en PUBMED y empleando la misma cadena de búsqueda descrita en el mencionado estudio. No se pudo realizar la mencionada búsqueda en otros repositorios y bases de datos descritos en el artículo debido a limitaciones en el acceso y tiempo. De esta búsqueda adicional y complementaria se encontraron 24 nuevos resultados de publicaciones.

Search: ((((("Guideline" [Publication Type] OR "guidelines as topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning guidelines"[Mesh]) OR "Clinical Protocols"[Mesh])) OR ("Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus"[Mesh]))) OR "Standard of Care"[Mesh]) AND (("Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR Depressive Disorders OR Disorder, Depressive OR Disorders, Depressive OR Neurosis, Depressive OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR Neuroses, Depressive OR Depression, Endogenous OR Depressions, Endogenous OR Endogenous Depression OR Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR Depression, Neurotic OR Depressions, Neurotic OR Neurotic Depression OR Neurotic Depressions OR Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions)) Filters: from 2022/5/1 - 2023/12/31 Sort by: Most Recent

Se revisaron los títulos y resúmenes de los 24, y se seleccionaron aquellos documentos relacionados a guías de tratamiento en depresión en adultos o ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas relacionadas a depresión o consensos de expertos. Quedando seis documentos que se revisaron en extenso por su posible pertinencia en la elaboración de las recomendaciones formuladas en la presente GPC:

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

1: Hong JP, Malek AZA, Li CT, et.al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray in addition to standard of care in patients with major depressive disorder who have active suicidal ideation with intent: A subgroup analysis of the Asian cohort of ASPIRE I (a randomized, double-blind, placebo-controlled study). Asia Pac Psychiatry. 2023 Dec;15(4):e12548.

2: Eleftheriou G, Zandonella Callegher R, et.al. Consensus Panel Recommendations for the Pharmacological Management of Pregnant Women with Depressive Disorders. Int J Environ Res Public Health. 2023 Aug 11;20(16):6565.

3: US Preventive Services Task Force; Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, Chelmow D, et.al. Screening for Depression and Suicide Risk in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2023 Jun 20;329(23):2057-2067.

4: Grassi L, Caruso R, Riba MB, et.al. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. ESMO Open. 2023 Apr;8(2):101155.

5: Walter HJ, Abright AR, Bukstein OG, et.al. Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Major and Persistent Depressive Disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2023 May;62(5):479-502.

6: Chee KY, Muhdi N, Ali NH, Amir N, Bernardo C, et.al. A Southeast Asian expert consensus on the management of major depressive disorder with suicidal behavior in adults under 65 years of age. BMC Psychiatry. 2022 Jul 21;22(1):489.

Finalmente, una publicación adicional, la de Chee et.al. (18) fue incluida como insumo para la elaboración de la presente guía, específicamente para la elaboración de las recomendaciones relacionadas a las preguntas 6 y 7.

ANEXO N° 2

METODOLOGIA DE BUSQUEDA DESCRITA POR F.C. GABRIEL

Como se describió en el Anexo 1, los trabajos publicados por el grupo de investigación de F.C. Gabriel han sido tomados como referencia importante para la selección de las GPC revisadas durante la elaboración de las recomendaciones en la presente guía. Por este motivo presentamos la estrategia de búsqueda utilizada por dicho grupo de investigación, tomado del material suplementario de una de sus últimas publicaciones (10).

" Search strategy used in the PubMed (Medline), Embase, Cochrane Library, PsycINFO, and BVS databases

Medline (via PubMed)

((((("Guideline" [Publication Type] OR "CPGs as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning CPGs"[Mesh]) OR "Clinical Protocols"[Mesh])) OR ("Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus"[Mesh]))) OR "Standard of Care"[Mesh])) "Guideline" [Publication Type] OR "CPGs as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning CPGs"[Mesh]) OR "Clinical Protocols"[Mesh])) OR ("Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus"[Mesh]))) OR "Standard of Care"[Mesh]))))))) AND (("Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR Depressive Disorders OR Disorder, Depressive OR Disorders, Depressive OR Neurosis, Depressive OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR Neuroses, Depressive OR Depression, Endogenous OR Depressions, Endogenous OR Endogenous Depression OR Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR Depression, Neurotic OR Depressions, Neurotic OR Neurotic Depression OR Neurotic Depressions OR Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions))

Embase:

#1 'practice guideline'/mj OR 'consensus development'/exp/mj OR 'clinical protocol'/mj

#2 'depression'/exp

#3 #1 AND #2

Cochrane Library

1—MeSH descriptor: [Guideline] explode all trees

1—MeSH descriptor: [Consensus] explode all trees

1—MeSH descriptor: [Clinical Protocols] explode all trees

1—#1 OR #2 OR #3

1—MeSH descriptor: [Depression] explode all trees

PsychINFO

((Any Field: (depression))) AND ((Any Field: (guideline)) OR (Any Field: (consensus)) OR (Any Field: ("clinical protocol"))) AND Year: 2011 To 9999

((Any Field: (depression))) AND ((Any Field: (guideline)) OR (Any Field: (consensus)) OR (Any Field: ("clinical protocol"))) AND Year: 2011 To 9999

BVS

((guideline) OR (consensus) OR (clinical protocol)) AND (depression) AND (db:("LILACS" OR "IBECS" OR "WHOLIS" OR "BDENF" OR "BINACIS" OR "INDEXPSI" OR "BIGG" OR "BBO" OR "CUMED")) AND (year_cluster:[2011 TO 2021]) "

Con la estrategia de búsqueda presentada líneas arriba, los autores lograron identificar 5063 GPC o documentos relacionados.

Adicionalmente dicho grupo de investigación realizo una búsqueda manual a lo largo de páginas web, repositorios y organizaciones responsables de desarrollar y compilar GPC, que les permitió identificar 292 documentos adicionales, haciendo un total de 5355 records evaluados inicialmente.

Anexo N ° 3 Consolidado de evaluación de la calidad de GPC mediante AGREE II

AGREE II	APA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF DEPRESSION ACROSS THRSE AGE COHORTS	Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Depresión en adultos - Versión extensa - HVLH	(CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder	VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Major Depressive Disorder	AGREE II: Unipolare Depression Guia Alemania 2023	Depression-in-adults-treatment-and-management NICE 2022
DOMINIO 1: Alcance y Objetivos	92%	97%	75%	86%	94%	86%
Dominio 2. Participación de los implicados	94%	89%	61%	92%	92%	89%
Dominio 3. Rigor en la elaboración	93%	94%	86%	82%	97%	96%
Dominio 4. Claridad de la presentación	94%	97%	100%	92%	100%	100%
Dominio 5. Aplicabilidad	81%	77%	90%	83%	94%	92%
Dominio 6. Independencia editorial	100%	96%	92%	92%	100%	100%
Global	92%	92%	84%	88%	96%	94%

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

Anexo N ° 4

Matriz general de las preguntas y recomendaciones

Preguntas	Guía HVLH	Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)	The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline	Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline (Alemania)
2.- ¿Se debe iniciar tratamiento farmacológico en pacientes adultos con depresión moderada o severa?	Recomendación: 1. a. Los antidepresivos están indicados para el inicio del tratamiento de adultos con episodios depresivos severos o muy severos. ***Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en baja calidad de la evidencia*** 1. b. Los antidepresivos no deben usarse de manera rutinaria	Recomendación: El Comité advirtió que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) serían los antidepresivos preferidos para usar en personas con depresión menos grave debido a su seguridad y tolerabilidad.	Recomendamos que el TDM sea tratado con psicoterapia o farmacoterapia como monoterapia, según la preferencia del paciente. Ofrecer cualquiera de las modalidades de tratamiento es muy superior a no ofrecer ningún tratamiento. El Grupo de Trabajo encontró que los beneficios del tratamiento (disminución del riesgo de suicidio y proporcionar alivio de los síntomas con remisión para algunos) superaron los daños.	Recomendación: A los pacientes con episodios depresivos agudos moderados se les debe ofrecer psicoterapia o farmacoterapia equivalente. A los pacientes con episodios depresivos agudos graves se les debe recomendar un tratamiento combinado con farmacoterapia y psicoterapia. Si los pacientes rechazan la terapia

	para tratar síntomas depresivos leves, pues el riesgo-beneficio no lo amerita. ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en baja calidad de la evidencia*** **Punto de buena práctica clínica:** • Al momento de prescribir antidepresivos es necesario explorar las preocupaciones de los pacientes en cuanto a tomar medicamentos.		Finalmente, el Grupo de Trabajo encontró mayor viabilidad de los medicamentos, ya que los medicamentos tienden a ser más baratos y más disponibles que la psicoterapia. El grupo de trabajo determinó que una recomendación fuerte es justificada debido a los posibles daños catastróficos del TDM no tratado	combinada, se debe ofrecer psicoterapia o terapia farmacológica como monoterapia para los episodios depresivos agudos y graves.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

3.- ¿Qué antidepresivos se sugieren como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de depresión para la remisión de síntomas?	Recomendación: Se recomienda iniciar el tratamiento de la depresión severa en adultos con IRSS. Al comparar escitalopram con mirtazapina, se encontró que mirtazapina tiene mayor eficacia: OR 0.96 (0.76-1.19) pero escitalopram presenta menos efectos adversos OR: 0.81 (0.62-1.07). Al comparar mirtazapina con sertralina se encontró que mirtazapina presenta mayor eficacia OR 1.10 (0.90-1.36) sertralina tiene menos eventos OR 1.17 (0.91-1.51)	Recomendación: El comité recomendó que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) serían los antidepresivos preferidos para usar en personas con depresión menos grave debido a su seguridad y tolerabilidad.	A la hora de elegir una farmacoterapia inicial, o para pacientes que previamente han respondido bien a la farmacoterapia, sugerimos ofrecer uno de los siguientes (sin ordenar por rango): Bupropión, Mirtazapina, Un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (venlafaxina), Trazodona, vilazodona o vortioxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. A la hora de elegir una farmacoterapia inicial, desaconsejamos el uso de: Esketamina, Ketamina, Inhibidores de la monoaminooxidasa, Nefazodona, Antidepresivos tricíclicos Recomendación débil.	Recomendación: En depresión leve moderada, la medicación o la psicoterapia o la terapia combinada pueden ofrecerse. Sólo en pacientes más jóvenes que no tienen comorbilidades y son menos sensibles a los efectos secundarios se pueden iniciar de inmediato los ISRS en dosis estándar. Los ISRS y otros tipos de antidepresivos se pueden usar considerando las particularidades clínicas y las preferencias de los pacientes.

4.- ¿Qué factores se evalúan para la selección del antidepresivo para la remisión de síntomas y adherencia al tratamiento?	Recomendación: Se recomienda iniciar el tratamiento de la depresión severa en adultos con IRSS. ***Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en alta calidad de la evidencia*** **Consideraciones:** Al prescribir un antidepresivo para el tratamiento de la depresión severa en adultos, el médico debe decidir el tipo de fármaco según el perfil de efectos adversos y el potencial de interacciones medicamentosas, considerando las preferencias y preocupaciones del paciente.	Recomendación: La guía recomienda tener en cuenta factores como la presentación del paciente, la experiencia previa del tratamiento, la elección y las preferencias del mismo.	Recomendamos que el TDM sea tratado con psicoterapia o farmacoterapia según sea necesario como monoterapia, según la preferencia del paciente. Factores incluyen la respuesta al tratamiento, la gravedad y la cronicidad pueden conducir a otras estrategias de tratamiento como el aumento, la combinación. tratamiento, cambio de tratamientos o uso de tratamientos que no sean de primera línea. Farmacoterapia inicial, o para pacientes que previamente han respondido bien a la farmacoterapia.	Los pacientes y los médicos deben acordar y priorizar juntos los objetivos de la terapia individual. Deben tenerse en cuenta los factores contextuales personales y ambientales, así como los efectos sobre la actividad y la participación en todas las áreas relevantes de la vida. Las decisiones diagnósticas, terapéuticas y relacionadas con la atención deben tomarse de acuerdo con el concepto de toma de decisiones participativa. La importancia de la adherencia, así como los posibles factores beneficiosos y perjudiciales, deben discutirse antes de tomar la decisión

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZÁN

				terapéutica y antes de realizar un cambio en la terapia. La selección del antidepresivo debe basarse en el perfil de seguridad e interacción, la preferencia del paciente, la experiencia de la persona que lo trata, disponibilidad, comorbilidad, tolerabilidad, parámetros biológicos.

5.- En pacientes adultos con diagnóstico de depresión moderada o grave, ¿El tratamiento psicoterapéutico combinado con tratamiento farmacológico, comparado con farmacoterapia sola, es más efectivo en la remisión de síntomas, mejor calidad de vida, recuperación funcional, disminución del riesgo suicida, intento de suicidio y suicidios?	Recomendación: Todo paciente con depresión debe recibir intervenciones psicoterapéuticas desde el inicio del tratamiento, y dependerán de la necesidad del usuario y de los niveles de atención. ***(Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de evidencia)*** 2. b. La intervención psicoterapéutica está indicada para el tratamiento de adultos con depresión moderada y severa. En especial, cuando el paciente presenta:	Recomendación: Hubo buena evidencia de que los ISRS, IRSN y ATC, la TCC grupal y la terapia cognitiva basada en la atención plena (MBCT) fueron eficaces para la prevención de recaídas y fueron, en promedio, tratamientos rentables para personas con alto riesgo de recaída, con datos para el tratamiento.	Sugerimos ofrecer una combinación de farmacoterapia y psicoterapia basada en evidencia para el tratamiento de pacientes con TDM caracterizado como: - Grave (p. ej., PHQ-9 >20) - Trastorno depresivo mayor persistente (duración mayor a dos años) - Recurrente (con dos o más episodios) Recomendación débil.	Recomendaciones: A los pacientes con episodios depresivos agudos moderados se les debe ofrecer psicoterapia o farmacoterapia equivalente. A los pacientes con episodios depresivos agudos graves se les debe recomendar un tratamiento combinado con farmacoterapia y psicoterapia. fuerte recomendación

	• Contraindicación de manejo farmacológico. • Antecedentes clínicos de buena respuesta a la psicoterapia en episodios previos (o antecedente de mala respuesta a la monoterapia con antidepresivos). • Alteraciones en el contexto psicosocial o crisis como desencadenante (duelo, divorcio reciente, disfunción familiar o de pareja, pérdida laboral, etc.). • Síntomas cognitivos y conductuales predominantes en el cuadro (predominan las ideas de corte depresivo y los pensamientos negativos).			

	Las intervenciones psicoterapéuticas podrán iniciar cuando el paciente lo solicite. ***(Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en consenso de expertos)***			

6.- ¿En pacientes adultos con diagnóstico de depresión se debe usar la evaluación mixta (escalas de medición y entrevistas clínicas) versus solo escalas de medición o solo entrevistas clínicas para una mejor evaluación de riesgo suicida?	Recomendación: Ninguna	Recomendación: La Guía NICE recomienda evaluar lo siguiente: Pregunte siempre directamente a las personas con depresión sobre sus ideas e intenciones suicidas, si existe riesgo de autolesión o suicidio, si presenta un riesgo inmediato considerable para sí misma o para los demás. Así mismo aconseje al paciente con depresión y a su familia o cuidador que estén atentos a cambios de humor, agitación, negatividad y desesperanza e ideas suicidas, y que se comuniquen con	Para pacientes con TDM, sugerimos utilizar una medida cuantitativa de gravedad de la depresión en la planificación del tratamiento inicial y para monitorear Progreso del tratamiento a intervalos regulares para guiar la toma compartida de decisiones para el tratamiento. Recomendación débil: La evidencia sugiere emplear atención basada en mediciones (MBC) en el tratamiento de pacientes con enfermedades graves mejora el resultado de la depresión.	Para el diagnóstico especifico de tendencias suicidas, el grupo de la guía recomienda, por consenso, registrar la manifestación gradual, los factores de riesgo y protectores, así como la distancia actual a los actos suicidas

		su médico, esto es particularmente importante durante los periodos de alto riesgo, como al iniciar o cambiar el tratamiento, y en momentos de mayor estrés personal.		
7.- ¿Cuáles son las medidas más efectivas a tomar en los pacientes con alto riesgo de suicidio, o riesgo inminente de suicidio que requiere una rápida respuesta clínica, o para un paciente con conducta suicida que recibió un antidepresivo con dosis, duración y cumplimiento adecuados para disminuir la conducta suicida?	Recomendación: Ninguna	Recomendación: La guía recomienda no suspender el tratamiento para la depresión debido al riesgo de suicidio; luego tener en cuenta la toxicidad en caso de sobredosis si se prescribe un antidepresivo o si la persona está tomando otros medicamentos y, si es necesario, limitar la cantidad de medicamento	La esketamina recibió una segunda indicación de la FDA para el Manejo de los síntomas depresivos en pacientes con TDM con ideación o comportamiento suicida agudo. Sin embargo, no se ha demostrado su eficacia para prevenir el suicidio o reducir la ideación o conducta suicida. establecida. Recomendamos ofrecer terapia electroconvulsiva (TEC) con o sin psicoterapia para	Se debe ofrecer ingreso hospitalario a pacientes suicidas, que tienen tendencias suicidas agudas, requieren atención médica después de intento de suicidio, cuadro clínico grave subyacente que opción de terapia ambulatoria son insuficientes, si evaluación confiable de existencia continuada de riesgo suicida no sea posible Para pacientes suicidas, la selección de

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

		disponible; considerar aumentar el nivel de apoyo brindado, como visitas más frecuentes persona, videollamada o contacto telefónico; y considerar la derivación a servicios especializados de salud mental.	pacientes con TDM grave y cualquiera de las siguientes condiciones: - Catatonia - Depresión psicótica - Tendencia suicida grave - Una historia de una buena respuesta a la TEC - Necesidad de una respuesta rápida y definitiva al tratamiento por motivos médicos o psiquiátricos - Los riesgos asociados con otros tratamientos son mayores que los riesgos de la TEC para este tratamiento específico. paciente (es decir, las condiciones médicas concurrentes hacen que la TEC sea el tratamiento más seguro para el TDM) alternativa) - Antecedentes de mala respuesta o efectos secundarios intolerables a múltiples antidepresivos	antidepresivos debe basarse en sopesar la relación beneficio-riesgo (fármacos con letalidad en dosis altas, aumento de la agitación en la fase temprana) Si hay indicación para la prevención de recurrencias, a los pacientes con riesgo de suicidio se les debe ofrecer medicación con litio para reducir los actos suicidas (intentos de suicidio y suicidios). Las benzodiazepinas deben ofrecerse durante un periodo de dos (máximo cuatro) semanas en casos de tendencias suicidas agudas y trastornos graves del sueño o inquietud grave, siempre que se realicen un estrecho seguimiento y se tengan en cuenta

				las contraindicaciones. En caso de emergencia, especialmente en el caso de tendencias suicidas agudas, se puede ofrecer esketamina por vía intranasal además de un antidepresivo en el entorno hospitalario (parcial). Se puede ofrecer terapia electroconvulsiva además de la intervención psicoterapéutica en crisis para el suicidio agudo
8. ¿Qué medidas se pueden tomar en caso de resistencia al tratamiento farmacológico con monoterapia antidepresiva, en pacientes adultos con diagnóstico de depresión?	Ninguna	Ninguna	Para los pacientes con TDM que han demostrado una respuesta parcial o nula a una prueba adecuada de farmacoterapia inicial, sugerimos (sin ordenar por clasificación): Cambiar a otro antidepresivo (incluidos los ATC, IMAO o los de la Recomendación 12)	Si se puede descartar en gran medida la comorbilidad como causa de la falta de respuesta al tratamiento antidepresivo y el paciente informa un uso regular, se debe verificar el nivel sérico de antidepresivos para

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

			-Cambiar a psicoterapia -Aumentar con una psicoterapia -Aumento con un antipsicótico de segunda generación Para los pacientes que han demostrado una respuesta parcial o nula a dos o más ensayos de tratamiento farmacológico adecuado, sugerimos ofrecer estimulación magnética transcraneal repetitiva para el tratamiento. Para los pacientes con TDM que no han respondido a varios ensayos farmacológicos adecuados, sugerimos ketamina o esketamina como una opción de aumento.	los cuales el monitoreo de las concentraciones séricas está bien establecido (ver Apéndice 3). Si el nivel sérico está fuera del rango terapéutico, se deben tomar medidas para corregirlo, p.e. b. reevaluación y promoción de la adherencia; Probar y, si es necesario, suspender las sustancias que interactúan (niveles demasiado bajos, por ejemplo, debido al tabaquismo, gingko, hierba de San Juan; niveles demasiado altos, por ejemplo, debido a una dieta que contiene pomelo); Aumento de la dosis si el nivel es

				demasiado bajo debido a interacciones inmutables o predisposición genética (el llamado "metabolizador ultrarrápido"); Reducción de la dosis si el nivel es demasiado alto debido a interacciones inmutables o predisposición genética (el llamado "metabolizador lento"). Si la terapia con antidepresivos no responde, también se debe ofrecer psicoterapia a los pacientes. A los pacientes que no responden a la monoterapia con antidepresivos se les debe ofrecer un

				aumento de antidepresivos con los antipsicóticos quetiapina (aprobado), aripiprazol, olanzapina o risperidona (todos no indicados en la etiqueta) en dosis relativamente bajas. para reducir los síntomas depresivos. A los pacientes que no responden a la monoterapia con antidepresivos se les debe ofrecer una prueba de aumento con litio. Si los pacientes no ven ningún efecto 2 a 4 semanas después de alcanzar niveles efectivos de litio, se debe suspender el litio. A los pacientes que responden bien a un antidepresivo con aumento de litio se les debe

				recomendar una terapia de mantenimiento durante al menos 6 meses. Los fármacos antiepilépticos estabilizadores del estado de ánimo, los agonistas de la dopamina o los psicoestimulantes no deben utilizarse para aumentar la dosis en pacientes que no responden a la monoterapia con antidepresivos. A los pacientes que no responden a la monoterapia con antidepresivos se les debe ofrecer una combinación de ISRS, IRSN o ATC, por un lado, con mianserina, mirtazapina o trazodona, por el otro. A los pacientes que no responden a la

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

				monoterapia con antidepresivos se les puede ofrecer un cambio único a un antidepresivo con un mecanismo de acción diferente. Al cambiar entre antidepresivos, se debe aumentar gradualmente la dosis del nuevo antidepresivo y suspender gradualmente el antidepresivo anterior debido a posibles interacciones. En pacientes que no responden a la monoterapia con ISRS con niveles séricos en el rango terapéutico, no se debe aumentar la dosis del ISRS. En pacientes que no responden a la monoterapia con

				inhibidores de la MAO, IRSN o ATC a pesar de las dosis estándar (inhibidores de la MAO) o niveles séricos en el rango terapéutico (IRSN, ATC), no se debe aumentar la dosis. Para los pacientes que no responden a la monoterapia con antidepresivos, se puede ofrecer el aumento con estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr).

ANEXO N° 5. Criterios para evaluar la suficiencia y calidad de las búsquedas por cada pregunta.

Pregunta 2 ¿Se debe iniciar tratamiento farmacológico en pacientes adultos con depresión moderada o severa?										
Criterios	Cumple el criterio									
			Guía 1 Guía HVLH		Guía 2 Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)		Guía 3 The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline		Guía 4 Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline	
			Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO			X		X		X		X	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)			X		X		X		X	
3. Número y bases de datos consultadas			MEDLINE/PubMed y TripDatabase		MEDLINE & Embase Cochrane Library		Embase, MEDLINE, PsicINFO, PubMed, Agencia de Investigación y Calidad de la Salud (AHRQ) y Departamento de Asuntos de Veteranos (VA) de EE. UU. Programa de síntesis de evidencia.		Si	

4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente			X			x	X			SI		
5. Idiomas incluidas en la búsqueda			ESPAÑOL E INGLÉS		Inglés		Inglés			INGLÉS		
Resultado de la evaluación*			ADECUADA		INSUFICIENTE		ADECUADA			ADECUADA		

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

- Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores
- Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2
- Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y4
- Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores .

Pregunta 3 ¿Qué antidepresivos se sugieren como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de depresión para la remisión de síntomas?										
Criterios	Cumple el criterio									
			Guía 1 Guía HVLH		Guía 2 Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)		Guía 3 The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline		Guía 4 Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline	
			Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO			X		X		X			X
2. Términos de la búsqueda (indexados y/o libres)			X		X		X		X	

3. Número y bases de datos consultadas			MEDLINE/PubMed y TripDatabase		MEDLINE & Embase Cochrane Library		Embase, MEDLINE, PsicINFO, PubMed, Agencia de Investigación y Calidad de la Salud (AHRQ) y Departamento de Asuntos de Veteranos (VA) de EE. UU. Programa de síntesis de evidencia.		SI		
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente			X		X		X		SI		
5. Idiomas incluidos en la búsqueda			ESPAÑOL E INGLÉS		Inglés		Inglés		Inglés		
Resultado de la evaluación*			Insuficiente		Insuficiente		ADECUADA		INADECUADA		

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

- Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores
- Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2
- Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4
- Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores .

Pregunta 4 ¿Qué factores se evalúan para la selección del antidepresivo para la remisión de síntomas y adherencia al tratamiento?										
Criterios	Cumple el criterio									
			Guía 1 Guía HVLH		Guía 2 Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)		Guía 3 The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline		Guía 4 Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline	
			Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO				X	X		X		X	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)				X	X		X		X	

3. Número y bases de datos consultadas			MEDLINE/PubMed y TripDatabase		MEDLINE & Embase Cochrane Library		Embase, MEDLINE, PsicINFO, PubMed, Agencia de Investigación y Calidad de la Salud (AHRQ) y Departamento de Asuntos de Veteranos (VA) de EE. UU. Programa de síntesis de evidencia.		Pubmed PSYNDEX a través de PubPsych Epistemonikos	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente			X			X	X		SI	
5. Idiomas incluidos en la búsqueda			ESPAÑOL E INGLÉS		Inglés		Inglés		Inglés, alemán	
Resultado de la evaluación*			INADECUADA		INSUFICIENTE		ADECUADA		ADECUADA	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

- Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores
- Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2
- Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4
- Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores .

Pregunta 5. En pacientes adultos con diagnóstico de depresión moderada o grave, ¿El tratamiento psicoterapéutico combinado con tratamiento farmacológico, comparado con farmacoterapia sola, es más efectivo en la remisión de síntomas, mejor calidad de vida, recuperación funcional, disminución del riesgo suicida, intento de suicidio y suicidios?

Criterios	Cumple el criterio								
		Guía 1 Guía HVLH		Guía 2 Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)		Guía 3 The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline		Guía 4 Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline	
		Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X		X		X		X (NO TODOS LOS OUTCOUTCOMES)	
2. Términos de la búsqueda (Indexadas y/o libres)		X		X		X		X	

3. Número y bases de datos consultadas			MEDLINE/PubMed y TripDatabase		MEDLINE & Embase Cochrane Library		Embase, MEDLINE, PsicINFO, PubMed, Agencia de Investigación y Calidad de la Salud (AHRQ) y Departamento de Asuntos de Veteranos (VA) de EE. UU. Programa de síntesis de evidencia.		SI	
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente			X			X	X		SI	
5. Idiomas incluidos en la búsqueda			ESPAÑOL E INGLÉS		Inglés		Inglés		Inglés	
Resultado de la evaluación*			ADECUADA		Insuficiente		ADECUADA		ADECUADA	

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

- Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores
- Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2
- Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4
- Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores .

Pregunta 6.- ¿En pacientes adultos con diagnóstico de depresión se debe usar la evaluación mixta (escalas de medición y entrevistas clínicas) versus solo escalas de medición o solo entrevistas clínicas para una mejor evaluación de riesgo suicida?										
Criterios	Cumple el criterio									
		Guía 1 Guía HVLH		Guía 2 Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)		Guía 3 The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline		Guía 4 Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline	
		Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO			X		X	X			X
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)			X	X		X			X

3. Número y bases de datos consultadas			MEDLINE/PubMed y TripDatabase		MEDLINE & Embase Cochrane Library		Embase, MEDLINE, PsicINFO, PubMed, Agencia de Investigación y Calidad de la Salud (AHRQ) y Departamento de Asuntos de Veteranos (VA) de EE. UU. Programa de síntesis de evidencia.		SI			
4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente			X			X	X		SI			
5. Idiomas incluidos en la búsqueda			ESPAÑOL E INGLÉS		Inglés		Inglés		Inglés			
Resultado de la evaluación*			INADECUADA		Insuficiente		ADECUADA		INADECUADA			

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

- Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores
- Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2
- Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4
- Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores .

Pregunta 7 ¿Cuáles son las medidas más efectivas a tomar en los pacientes con alto riesgo de suicidio, o riesgo inminente de suicidio que requiere una rápida respuesta clínica, o para un paciente con conducta suicida que recibió un antidepresivo con dosis, duración y cumplimiento adecuados para disminuir la conducta suicida?										
Criterios	Cumple el criterio									
		Guía 1 Guía HVLH		Guía 2 Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)		Guía 3 The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline		Guía 4 Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline	
		Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO			X		X	X		SI (SOLO 1RA PARTE)	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)			X	X		X		X	
3. Número y bases de datos consultadas		MEDLINE/PubMed y TripDatabase		MEDLINE & Embase Cochrane Library		Embase, MEDLINE, PsicINFO, PubMed, Agencia de Investigación y Calidad de la Salud (AHRQ) y Departamento de Asuntos de Veteranos (VA) de EE. UU. Programa de síntesis de evidencia.		SI	

4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente			X			X	X			SI		
5. Idiomas incluidos en la búsqueda			ESPAÑOL E INGLÉS		Inglés		Inglés			Inglés		
Resultado de la evaluación*			INADECUADA		Insuficiente		ADECUADA			ADECUADA		

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

- Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores
- Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2
- Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4
- Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores.

Pregunta 8 ¿Qué medidas se pueden tomar en caso de resistencia al tratamiento farmacológico con monoterapia antidepresiva, en pacientes adultos con diagnóstico de depresión?	
Criterios	Cumple el criterio

			Guía 1 Guía MVLH		Guía 2 Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)		Guía 3 The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline		Guía 4 Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline	
			Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1. Planteamiento de la pregunta según estructura PICO			NO APLICA		NO APLICA		Sí		Sí	
2. Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)			NO APLICA		NO APLICA		Sí		Sí	
3. Número y bases de datos consultadas			MEDLINE/PubMed y TripDatabase		MEDLINE & Embase Cochrane Library		Embase, MEDLINE, PsicINFO, PubMed, Agencia de Investigación y Calidad de la Salud (AHRQ) y Departamento de Asuntos de Veteranos (VA) de EE. UU. Programa de síntesis de evidencia.		Pubmed PSYNDEX a través de PubPsych Epistemonikos	

4. La revisión se hizo por pares y de manera independiente			NO APLICA		NO APLICA		SI		SI		
5. Idiomas incluidos en la búsqueda			ESPAÑOL E INGLÉS		Inglés		Inglés		INGLÉS, ALEMAN		
Resultado de la evaluación*			INADECUADA		Insuficiente		ADECUADA		ADECUADA		

Los resultados de la evaluación pueden ser los siguientes:

- Adecuada: cuando cumple todos los criterios expuestos y los determinados por los evaluadores
- Inadecuada: cuando no se cumplan los criterios 1 y 2
- Insuficiente: cuando cumple con los criterios 1 y 2 pero no cumple con los criterios 3 y 4
- Ausente: no existe una EB o no se obtuvo respuesta de los autores .

Hoja de Evaluación-Aceptabilidad/Aplicabilidad- ADAPTE

Pregunta Clinica 2	Guia HVLH	Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)	The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline	Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline

2.- ¿Se debe iniciar tratamiento farmacológico en pacientes adultos con depresión moderada o severa?	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	SI			SI			SI			SI		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	SI			SI			SI			SI		
El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	SI			NO			SI			SI		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	SI			SI			SI			SI		
	Comentarios						Comentarios			Comentarios		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	SI			SI			SI			SI		

La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	NO EXISTEN	NO EXISTEN	NO EXISTEN	NO EXISTEN
	Se decide ADOPTAR las recomendaciones			

Pregunta Clínica 3	Guía HVLH	Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)	The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline	Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline

3.- ¿Qué antidepresivos se sugieren como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de depresión para la remisión de síntomas?	Si X	Dudoso	No	Si	Dudoso x	No	Si X	Dudoso	No	Si	Dudoso X	No
En general, la recomendación es aceptable	Si			Si			Si			Si		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Si			Si			Si			Si		
El beneficio de la intervención es suficiente, comparada con otro manejo disponible	Dudoso			Si			Si			Si		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	Si			Si			Si			Si		

	Comentarios			Comentarios			Comentarios			Comentarios		
	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	Si			Si			Si			Si		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	Si			Si			Si			Si		
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Si			Si			Si			Si		
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Si			Si			Si			Si		

No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendaci	NO EXISTEN	NO EXISTEN	NO EXISTEN	NO EXISTEN
			Se decide ADOPTAR las recomendaciones	

Pregunta Clínica 4	Guía HVLH			Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)			The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline			Clinical Practice Guideline: the Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline		
4.- ¿Qué factores se evalúan para la selección del antidepresivo para la remisión de síntomas y adherencia al tratamiento?	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	SI			SI			SI			SI		

El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	SI			SI			SI			SI		
El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	SI			SI			SI			SI		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	SI			SI			SI			SI		
	Comentarios			Comentarios			Comentarios			Comentarios		
	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No	SI	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	SI			SI			SI			SI		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	SI			SI			SI			SI		

La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	Si	Si	Si	Si
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	Si	Si	Si	Si
No existes limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	NO EXISTEN	NO EXISTEN	NO EXISTEN	NO EXISTEN
				Se decide ADOPTAR las recomendaciones

Pregunta Clinica 5	Guia HIVLH	Depression in adults: treatment and management. NICE guideline (NG222) (2022)	The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline	Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline

5. En pacientes adultas con diagnóstico de depresión moderada o grave, ¿El tratamiento psicoterapéutico combinado con tratamiento farmacológico, comparado con farmacoterapia sola, es más efectivo en la remisión de síntomas, mejor calidad de vida, recuperación funcional, disminución del riesgo suicida, intento de suicidio y suicidios?	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No			
En general, la recomendación es aceptable	Si			Si			Si			Si					
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	Si			Si			Si			Si					
El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	Si			Si			Si			Si					
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	Si			Si			Si			Si					
	Comentarios			Comentarios			Comentarios			Comentarios					
	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No			
En general, la recomendación es aplicable	Si			Si			Si			Si					

La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	SI	SI	SI	SI
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	NO EXISTEN	NO EXISTEN	NO EXISTEN	NO EXISTEN
	Se decide ADOPTAR las recomendaciones			

Pregunta Clínica 8	Guía HVLH	Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] (2022)	The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline	Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Unipolar Depression—National Disease Management Guideline

8. ¿Qué medicas se pueden tomar en caso de resistencia al tratamiento farmacológico con monoterapia antidepresiva, en pacientes adultos con diagnóstico de depresión?	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No
En general, la recomendación es aceptable	NO APLICA			NO APLICA			Si			Si		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto	NO APLICA			NO APLICA			Si			Si		
El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible	NO APLICA			NO APLICA			Si			Si		
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados	NO APLICA			NO APLICA			Si			Si		
	Comentarios			Comentarios			Comentarios			Comentarios		
	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No	Si	Dudoso	No
En general, la recomendación es aplicable	NO APLICA			NO APLICA			Si			Si		

La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso	NO APLICA	NO APLICA	SI	SI
La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso	NO APLICA	NO APLICA	SI	SI
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso	NO APLICA	NO APLICA	SI	SI
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación	NO APLICA	NO APLICA	NO EXISTEN	NO EXISTEN
				Se decide ADOPTAR las recomendaciones

ANEXO N° 6 - Estrategias de búsqueda para cada pregunta PICO

Pregunta 1

¿Es necesaria la atención basada en mediciones (MBC) en adultos con trastornos depresivos versus únicamente evaluaciones clínicas sin instrumentos de medición para disminuir la gravedad de la depresión y promover la remisión?

- CRITERIOS DE SELECCION

POBLACION	INTERVENCION	COMPARADOR	DESENLACE	TIPOS DE ESTUDIO
adultos con trastornos depresivos	atención basada en mediciones (MBC)	únicamente evaluaciones clínicas sin instrumentos de medición	disminuir la gravedad de la depresión y promover la remisión	GUIAS DE PRACTICA CLINICA REVISIONES SISTEMATICAS METANALISIS

- Fuentes de Búsqueda

Debido a que ninguna de las GPC y documentos adicionales seleccionados inicialmente, resultaron pertinentemente suficientes para responder a la primera pregunta de la presente guía, se realizó una búsqueda amplia de libros y documentos, ensayos clínicos, meta-analisis, y revisiones sistemáticas, publicados en los últimos 4 años.

- Periodo de Búsqueda

PUBMED

- Estrategia de Búsqueda

(("measure*"[Title] OR "scale*"[Title] OR "instrument"[Title] OR "screen*"[Title]) AND "depressi*"[Title] AND "2018/12/22 00:00":"3000/01/01 05:00"[Date - Publication] AND "2018/12/22 00:00":"3000/01/01 05:00"[Date - Publication] AND "2018/12/22 00:00":"3000/01/01 05:00"[Date - Publication] AND (("pubmed books"[Filter] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "review"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND 2019/06/01:2023/12/31[Date - Publication])) AND ((booksdocs[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2019/6/1:2023/12/31[pdat]) AND (alladult[Filter]))

- Motivo de exclusión de artículos durante lectura a texto completo

Se obtuvieron 66 artículos y documentos, los cuales fueron revisados en sus títulos para seleccionar trabajos pertinentes para la presente recomendación en la población objetivo. De dicha revisión se seleccionaron cinco publicaciones para una revisión más extensa de la documentación:

1: US Preventive Services Task Force; Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, Chelmow D, et al. Screening for Depression and Suicide Risk in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2023 Jun 20;329(23):2057-2067.

2: Negeri ZF, Levis B, Sun Y, He C, et al. Accuracy of the Patient Health Questionnaire-9 for screening to detect major depression: updated systematic review and individual participant data meta-analysis. BMJ. 2021 Oct 5;375:n2183.

3: Zhu M, Hong RH, Yang T, et al. The Efficacy of Measurement-Based Care for Depressive Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Psychiatry. 2021 Sep 28;82(5):21r14034.

4: Demyttenaere K, Jaspers L. Trends in (not) using scales in major depression: A categorization and clinical orientation. Eur Psychiatry. 2020 Sep 23;63(1):e91.

5: Levis B, Sun Y, He C, Wu Y, et al. Accuracy of the PHQ-2 Alone and in Combination With the PHQ-9 for Screening to Detect Major Depression: Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2020 Jun 9;323(22):2290-2300.

Luego de la revisión de los mencionados trabajos, se decidió seleccionar la publicación de Zhu et.al. (7) que respondía suficientemente a la primera pregunta formulada en la presente GPC.

- Evidencia seleccionada

Zhu M, Hong RH, Yang T, et al. The efficacy of measurementbased care for depressive disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. 2021;82(5):21r14034.

PREGUNTA 2

¿Se debe iniciar tratamiento farmacológico en pacientes adultos con depresión moderada o severa?

Autor: GEG de Hospital Victor Larco Herrera

- Fuentes de Búsqueda:

  Pubmed

  EMBASE

  Cochrane library

ACTUALIZACION DE BUSQUEDA DE EVIDENCIA

- Período de Búsqueda

21 Diciembre 2023

- Estrategia de Búsqueda

Embase <1974 to 2023 December 21>	1	psychotherapy/ or psychotherapy.mp.	116029
	2	therapeutics.mp. or therapy/	1429314
	3	depression/	496669
	4	major depression/	83891
	5	3 or 4	561680
	6	1 and 2 and 5	984
	7	limit 6 to article	661
	8	limit 7 to adult <18 to 64 years>	144
PubMed	1	"depressive disorder"	128,268
	2	"Psychotherapy"[MeSH]	220,747
	3	"Depressive Disorder/therapy"[Mesh]	53,254
	4	"Therapeutics/psychology"[Mesh]	80,104
	5	"Cognitive therapy"[Mesh]	4,057
	6	"couples therapy"[MeSH]	2,351
	7	"psychoanalytic therapy"[MeSH]	15,952
	8	"behavior therapy"[MeSH]	90,556
	9	"family therapy"[MeSH]	9,214
	10	"gestalt therapy"[MeSH]	167
	11	"psychotherapy, group"[MeSH]	27,878

	12	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	339,636
	13	Indicator	4,424,616
	14	Indication	335,983
	15	#13 OR #14	4,713,896
	16	#1 OR #12 OR #15	5,078,029
	17	Filters: Systematic Reviews	1,636
Cochrane library	#1	depressive disorder	24982
	#2	drug therapy	533351
	#3	antidepressives	245
	#4	antidepressive agents	7223
	#5	antidepressive	7720
	#6	antidepressant	12472
	#7	antidepressant agents	4447
	#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	539480
	#9	contraindication	4815
	#10	contraindications	5799
	#11	#9 or #10	9694
	#12	psychotherapy	19048
	#13	#1 and #8 and #11 and #12	11

PREGUNTA 3

¿Qué antidepresivos se sugieren como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico de depresión para la remisión de síntomas?

- CRITERIOS DE SELECCION

POBLACION	INTERVENCION	COMPARADOR	DESENLACE	TIPOS DE ESTUDIO
adultos con trastornos depresivos	antidepresivos	antidepresivos	remisión de síntomas	GUIAS DE PRACTICA CLINICA

- Fuentes de Búsqueda

ACTUALIZACION DE BUSQUEDA DE EVIDENCIA de la Guia: The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline

- Periodo de Búsqueda

20 de Diciembre 2023

- Estrategia de Búsqueda

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 20, 2023>

1 (major depression/ or dysthymic disorder/ or (depress* or dysphor* or dysthymi* or mdd or melancho*).ti,ab.) not (bipolar* not (major* or mdd or unipolar*)).ti. 571239

2 (treatment resistant depression/ or ((((low or no or non or partial) adj respon*) and depress*) or ((nonrespon* or recurr* or refractory or relaps* or resistant) adj2 depress*)).ti,ab.) not (bipolar* not (major* or mdd or unipolar*)).ti. 12899

3 1 or 2 571367

4 exp Drug Therapy/ or exp Maintenance Therapy/ or medication-assisted treatment/ or pharmacotherap*.ti. or ((medicine* or medicat* or drug*) adj3 (therap* or treat or treatment*)).ti. or maintenance.ti. or psychopharmacotherap*.ti,ab. 1600666

5 antidepressant drugs/ or ("anti depressant*" or (antidepress* adj2 (drug* or agent*)) or antidepressant*).ti,ab. 95631

6 ("atypical antidepressant*" or aplenzin* or trintellix* or bupropion* or forfivo* or mirtazapine* or nefazodone* or oleptro* or remeron* or trazodone* or wellbutrin* or zyban*).ti,ab. 9819

7 exp tricyclic antidepressant drugs/ or ((tricyclic adj2 antidepress*) or amitriptyline* or amoxapine* or anafranil* or chlorimipramine* or clomipramine* or desipramine* or doxepin* or imipramine* or maprotiline* or mitriptyline* or norpramin* or nortriptyline* or pamelor* or protriptyline* or prudoxin* or silenor* or surmontil* or tofranil* or trimipramine* or vivactil* or zonalon*).ti,ab. 44161

8 ((tetracyclic adj2 antidepress*) or beloxepin* or brexanolone* or levoprotiline* or maprotiline* or mianserin* or mirtazapine* or oxaprotiline* or teciptiline*).ti,ab. 5811

9 exp neuroleptic drugs/ or (antipsychotic* or abilify* or alprazolam* or aripiprazole* or asenapine* or brexpiprazole* or buspirone* or cariprazine* or clozapine* or clozaril* or fanapt* or fazaclo* or geodon* or iloperidone* or invega* or latuda* or lumateperone* or lurasidone* or molindone* or neuroleptic* or nialamide* or olanzapine* or paliperidone* or pregabalin* or quetiapine* or reserpine* or risperdal* or risperidone* or saphris* or seroquel* or spiroperidol* or sulpiride* or tetrabenazine* or tranquiliz* or tranquilliz* or triazolam* or ziprasidone* or zyprexa*).ti,ab. 176131

10 exp monoamine oxidase inhibitors/ or ("mao inhibit*" or "mono amine oxidase inhibit*" or "monoamine oxidase A inhibitor" or "monoamine oxidase B inhibitor" or "monoamine oxidase inhibit*" or "monoaminoxidase inhibit*" or mao or maoi or maois or azilect* or eldepryl* or emsam* or iproniazid* or isocarboxazid* or marplan* or moclobemide* or nardil* or nialamide* or pargyline* or parnate* or phenelzine* or pheniprazine* or rasagiline* or selegiline* or tranylcypromine*).ti,ab. 32938

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

11 exp amphetamine/ or (psychostimul* or amphetamine* or dexamphetamine* or adderall* or methylphenidate* or modafinil*).ti,ab. 45329

12 exp serotonin norepinephrine reuptake inhibitors/ or ("noradrenalin serotonin reuptake inhibitor*" or "noradrenalin serotonin uptake inhibitor*" or "norepinephrine serotonin reuptake inhibitor*" or "norepinephrine serotonin uptake inhibitor*" or "serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor*" or "serotonin and noradrenaline uptake inhibitor*" or "serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor*" or "serotonin and norepinephrine uptake inhibitor*" or "serotonin noradrenalin uptake inhibitor*" or "serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*" or "serotonin norepinephrine uptake inhibitor*" or ansofaxine* or cymbalta* or desvenlafaxine* or duloxetine* or effexor* or fetzima* or khedezla* or levomilnacipran* or milnacipran* or pristiq* or savella* or snri or snris or ssnri or toludesvenlafaxine* or venlafaxine*).ti,ab. 9779

13 exp serotonin reuptake inhibitors/ or ("serotonin reuptake inhibitor*" or "serotonin specific reuptake inhibitor*" or "serotonin uptake inhibitor*" or brisdelle* or celexa* or chlorimipramine* or citalopram* or escitalopram* or fluoxetine* or fluvoxamine* or lexapro* or luvox* or milnacipran* or mirtazapine* or nefazodone* or paroxetine* or paxil* or pexeva* or prozac* or remeron* or sarafem* or selfemra* or sertraline* or ssri or ssris or viibryd* or vilazodone* or vortioxetine* or zimeldine* or zoloft*).ti,ab. 67732

14 ketamine/ or (esketamine* or ketamine* or spravato*).ti,ab. 24633

15 exp cannabis/ or exp cannabinoids/ or methylenedioxymethamphetamine/ or psilocybin/ or ((cbd* adj2 oil*) or bhang* or cannabi* or cannador or charas or dronabinol or ganja* or hashish* or hemp* or marihuana or marijuana or ecstasy or mdma or methylenedioxymethamphetamine or midomafetamine or psilocibin* or psilocin or psilocybin*).ti,ab. 75202

16 drug augmentation/ or (((drug* or medication* or pharm*) adj5 (augment* or potentiat* or synerg*)) or lithium* or liothyronine* or triiodothyronine*).ti,ab. 164406

17 ((chang* or switch*) adj2 (anti-depress* or antidepress* or therap* or treat*)).ti,ab. 47995

18 (combin* adj5 (psychiatr* or psychoanaly* or psychodynamic or psychotherap* or therap* or treat*)).ti,ab. 305949

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN

19 3 and (4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15) 97287

20 (1 and (16 or 17 or 18)) or (2 and (4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18)) 21108

21 19 and limits.mp. [mp=title, book title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms, population supplementary concept word, anatomy supplementary concept word] 530

22 20 and limits.mp. [mp=title, book title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms, population supplementary concept word, anatomy supplementary concept word] 132

Limitación: No se cuenta con el buscador PsycINFO

Embase <1974 to 2023 December 20>

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to December 20, 2023>

1 ..nlpx "query={'major depression'/de OR 'depression'/de OR 'persistent depression'/de OR 'persistent depressive disorder'/de OR 'chronic depression'/de OR 'dysthymia'/de OR (depress* OR dysphor* OR dysthymi* OR mdd OR melanchol*):ti} NOT (bipolar*:ti NOT ('depression'/mj OR major*:ti OR mdd:ti OR unipolar*:ti))","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 3611

2 ..nlpx "query={'treatment resistant depression'/de OR ((((low OR no OR non OR partial) NEXT/1 respon*) AND depress*) OR ((nonrespon* OR recurr* OR refractory OR relaps* OR resistant) NEAR/2 depress*)):ti,ab} NOT (bipolar*:ti NOT ('depression'/mj OR major*:ti OR mdd:ti OR unipolar*:ti))","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVoc

abularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluye ndo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 3191

3 1 or 2 6777

4 ..nlpx "query='depression'/dm_dt OR 'major depression'/dm_dt OR 'psychopharmacotherapy'/de OR pharmacotherap*.ti. OR ((medicine* OR medicat* OR drug*) NEAR/3 (therap* OR treat*)):ti OR maintenance:ti","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestV ocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Inclu yendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 10600

5 ..nlpx "query='antidepressant agent'/exp OR ('anti depressant*' OR (antidepress* NEAR/2 (drug* OR agent*)) OR antidepressant*):ti,ab","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lo westVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","commen t=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 10428

6 ..nlpx "query=('atypical antidepressant*' OR aplenzin* OR trintellix* OR bupropion* OR forfivo* OR mirtazapine* OR nefazodone* OR oleptro* OR remeron* OR trazodone* OR wellbutrin* OR zyban*):ti,ab,tn","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestV ocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Inclu yendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 6243

7 ..nlpx "query='tricyclic antidepressant agent'/exp OR ((tricyclic NEAR/2 (antidepress*)) OR amitriptyline* OR amoxapine* OR anafranil* OR chlorimipramine* OR clomipramine* OR desipramine* OR doxepin* OR imipramine* OR maprotiline* OR mitriptyline* OR norpramin* OR nortriptyline* OR pamelor* OR protriptyline* OR prudoxin* OR sinenor* OR surmontil* OR tofranil* OR trimipramine* OR vivactil* OR zonalon*):ti,ab,tn","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowes tVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=In cluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 4950

8 ..nlpx "query='tetracyclic antidepressant agent'/exp OR ((tetracyclic NEAR/2 antidepress*) OR beloxepin* OR brexanolone* OR levoprotiline* OR maprotiline* OR mianserin* OR mirtazapine* OR oxaprotiline* OR

teciptiline*):ti,ab,tn","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 1729

9 ..nlpx "query='neuroleptic agent'/exp OR (antipsychotic* OR abilify* OR alprazolam* OR aripiprazole* OR asenapine* OR brexpiprazole* OR buspirone* OR cariprazine* OR clozapine* OR clozaril* OR fanapt* OR fazaclo* OR geodon* OR iloperidone* OR invega* OR latuda* OR lumateperone* OR lurasidone* OR molindone* OR neuroleptic* OR nialamide* OR olanzapine* OR paliperidone* OR pregabalin* OR quetiapine* OR reserpine* OR risperdal* OR risperidone* OR saphris* OR seroquel* OR spiroperidol* OR sulpiride* OR tetrabenazine* OR tranquiliz* OR tranquilliz* OR triazolam* OR ziprasidone* OR zyprexa*):ti,ab,tn","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 5885

10 ..nlpx "query='monoamine oxidase inhibitor'/exp OR ('mao inhibit*' OR 'mono amine oxidase inhibit*' OR 'monoamine oxidase a inhibitor' OR 'monoamine oxidase b inhibitor' OR 'monoamine oxidase inhibit*' OR 'monoaminoxidase inhibit*' OR mao OR maoi OR maois OR aziect* OR eldepryl* OR emsam* OR iproniazid* OR isocarboxazid* OR marplan* OR moclobemide* OR nardil* OR nialamide* OR pargyline* OR parnate* OR phenelzine* OR pheniprazine* OR rasagiline* OR selegiline* OR tranylcypromine*):ti,ab,tn","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 3836

11 ..nlpx "query='psychostimulant agent'/exp OR (psychostimul* OR amphetamine* OR dexamphetamine* OR adderall* OR methylphenidate* OR modafinil*):ti,ab,tn","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 4539

12 ..nlpx "query='serotonin noradrenalin reuptake inhibitor'/exp OR ('noradrenalin serotonin reuptake inhibitor*' OR 'noradrenalin serotonin uptake inhibitor*' OR 'norepinephrine serotonin reuptake inhibitor*' OR 'norepinephrine serotonin uptake inhibitor*' OR 'serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor*' OR 'serotonin and noradrenaline uptake inhibitor*' OR 'serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor*' OR 'serotonin and

norepinephrine uptake inhibitor*' OR 'serotonin noradrenalin uptake inhibitor*' OR 'serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*' OR 'serotonin norepinephrine uptake inhibitor*' OR ansofaxine* OR cymbalta* OR desvenlafaxine* OR duloxetine* OR effexor* OR fetzima* OR khedezla* OR levomilnacipran* OR milnacipran* OR pristiq* OR savella* OR snri OR snris OR ssnri OR toludesvenlafaxine* OR venlafaxine*):ti,ab,tn","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 1657

13 ..nlpx "query='serotonin uptake inhibitor'/exp OR ('serotonin reuptake inhibitor*' OR 'serotonin specific reuptake inhibitor*' OR 'serotonin uptake inhibitor*' OR brisdelle* OR celexa* OR chlorimipramine* OR citalopram* OR escitalopram* OR fluoxetine* OR fluvoxamine* OR lexapro* OR luvox* OR milnacipran* OR mirtazapine* OR nefazodone* OR paroxetine* OR paxil* OR pexeva* OR prozac* OR remeron* OR sarafem* OR selfemra* OR sertraline* OR ssri OR ssris OR vilbryd* OR vilazodone* OR vortioxetine* OR zimeldine* OR zoloft*):ti,ab,tn","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 8494

14 ..nlpx "query='ketamine'/de OR 'esketamine'/de OR (esketamine* OR ketamine* OR spravato*):ti,ab,tn","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 3485

15 ..nlpx "query='cannabinoid'/exp OR 'cannabis'/de OR 'medical cannabis'/de OR 'midomafetamine'/de OR 'psilocybine'/de OR ((cbd* NEAR/2 oil*) OR bhang* OR cannabi* OR cannador OR charas OR dronabinol OR ganja* OR hashish* OR hemp* OR marihuana OR marijuana OR ecstasy OR mdma OR methylenedioxymethamphetamine OR midomafetamine OR psilocibin* OR psilocin OR psilocybin*):ti,ab,tn","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 1510

16 ..nlpx "query='drug potentiation'/de OR (((drug* OR medication* OR pharm*) NEAR/5 (augment* OR potentiat* OR synerg*)) OR lithium* OR liothyronine* OR triiodothyronine*):ti,ab,tn","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO

","lowestVocabularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","com ment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 993

17 ..nlpx "query=((chang* OR switch*) NEAR/2 ('anti depress*' OR antidepress* OR therap* OR treat*)):ti,ab","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVoc abularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluye ndo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 3458

18 ..nlpx "query=(combin* NEAR/5 (psychiatr* OR psychoanaly* OR psychodynamic OR psychotherap* OR therap* OR treat*)):ti,ab","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVoc abularySearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluye ndo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 470

19 3 and (4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15) 605

20 (1 and (16 or 17 or 18)) or (2 and (4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18)) 224

21 19 and limits.mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, bt, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, ux, mx] 1

22 ..nlpx "query=20 and limits","desiredResults=10000","minHitsDivisor=7","permitHyponyms=NO","lowestVocabulary SearchLevel=none","phrasesBroken=NO","speedWanted=NoHypos","comment=Incluyendo términos relacionados","elimEnable=NO","constraintMinTerms=2" 93484

23 21 or 22 93485

PREGUNTA 4

¿Qué factores se evalúan para la selección del antidepresivo para la remisión de síntomas y adherencia al tratamiento?

- CRITERIOS DE SELECCION

POBLACION	INTERVENCION	COMPARADOR	DESENLACE	TIPOS DE ESTUDIO
adultos con trastornos depresivos	Factores para selección		remisión de síntomas	GUIAS DE PRACTICA CLINICA

El GEG alemana, realizó una extensa revisión de la literatura que incluyo más de 100 mil pacientes en cientos de diferentes ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. Toda la evaluación mostró en general una extensa literatura en la cual las tasas de efectividad eran mayormente comparables. Así mismo, los perfiles de los fármacos, las diferencias individuales, las consideraciones clínicas, éticas, prácticas y la preferencia de los pacientes resultaron ser las variables más relevantes a considerase.

PREGUNTA 5

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

Autor: GEG del Hospital Victor Larco Herrera

- Fuentes de Búsqueda

ACTUALIZACION DE BUSQUEDA DE EVIDENCIA

- Periodo de Búsqueda

22 diciembre 2023

- Estrategia de Búsqueda

	1	adult/	9429776

Embase <1974 to 2023 December 22>	2	*depression/	192958
	3	Depressive Disorder.mp.	57865
	4	exp group therapy/	21020
	5	*family therapy/	7010
	6	Self-Help Groups.mp.	2032
	7	exp psychotherapy/	300222
	8	2 or 3	237534
	9	1 and 8	119930
	10	4 or 6	22915
	11	5 and 10	357
	12	7 and 11	357
Pubmed/ Medline	1	((((Depressive Disorder, Major) OR Depressive Disorder)))) OR ("Depressive Disorder"[Mesh] OR ""Depression"[Mesh])	285,393
	2	((((((("Psychotherapy, Group"[Mesh]) OR group psychotherapy) OR "Family Therapy"[Mesh]) OR self-help groups) OR "Self-Help Groups"[Mesh]) OR self help group) OR "Support group"	79,845
	3	(((Puerperal Disorders OR pregnancy OR Bipolar Disorder OR Schizophrenia OR Posttraumatic Stress)))	1,391,029
	4	CANCER	5,001,373

	5	(CANCER) OR ((((Puerperal Disorders OR pregnancy OR Bipolar Disorder OR Schizophrenia OR Posttraumatic Stress))))	6,302,527
	6	(((((((("Psychotherapy, Group"[Mesh]) OR group psychotherapy) OR "Family Therapy"[Mesh]) OR self-help groups) OR "Self-Help Groups"[Mesh]) Orself help group) OR "Support group")) NOT ((CANCER) OR ((((Puerperal Disorders OR pregnancy OR Bipolar Disorder OR Schizophrenia OR Posttraumatic Stress)))))	66,170
	7	(((((((("Psychotherapy, Group"[Mesh]) OR group psychotherapy) OR "Family Therapy"[Mesh]) OR self-help groups) OR "Self-Help Groups"[Mesh]) Orself help group) OR "Support group")) NOT ((CANCER) OR ((((Puerperal Disorders OR pregnancy OR Bipolar Disorder OR Schizophrenia OR Posttraumatic Stress))))) Filters: Meta-Analysis; published in the last 5 years	48
Cochrane library	1	depression	103052
	2	"depressive disorder"	20143
	3	Adult	777985
	4	"group therapy"	4094
	5	"family therapy"	2168
	6	"Self-Help Groups"	1000
	7	psychotherapy	19048
	8	#1 or #2	105535
	9	#3 and #8	47584

	10	#4 or #5 or #6 or #7	23965
	11	#9 and #10	5295

Pregunta 6

¿En pacientes adultos con diagnóstico de depresión se debe usar la evaluación mixta (escalas de medición y entrevistas clínicas) versus solo escalas de medición o solo entrevistas clínicas para una mejor evaluación de riesgo suicida?

- CRITERIOS DE SELECCIÓN

POBLACION	INTERVENCION	COMPARADOR	DESENLACE	TIPOS DE ESTUDIO
pacientes adultos con diagnóstico de depresión	evaluación mixta (escalas de medición y entrevistas clínicas)	Solo escalas de medición o solo entrevistas clínicas	mejor evaluación de riesgo suicida	-GUIAS DE PRACTICA CLINICA -Consenso de expertos

- Fuentes de Busqueda

Pubmed

- Periodo de Busqueda

2022/5/1 - 2023/12/31

- Estrategia de Busqueda

Search: ((((("Guideline" [Publication Type] OR "CPGs as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning CPGs"[Mesh]) OR "Clinical Protocols"[Mesh])) OR ("Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL REFERENCIAL FERREÑAFE

Conference" [Publication Type] OR "Consensus"[Mesh])))) OR "Standard of Care"[Mesh])) "Guideline" [Publication Type] OR "CPGs as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning CPGs"[Mesh]) OR "Clinical Protocols"[Mesh]))) OR ("Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus"[Mesh])))) OR "Standard of Care"[Mesh])))))) AND (("Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR Depressive Disorders OR Disorder, Depressive OR Disorders, Depressive OR Neurosis, Depressive OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR Neuroses, Depressive OR Depression, Endogenous OR Depressions, Endogenous OR Endogenous Depression OR Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR Depression, Neurotic OR Depressions, Neurotic OR Neurotic Depression OR Neurotic Depressions OR Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions)) Filters: from 2022/5/1 - 2023/12/31 Sort by: Most Recent

- Evidencia seleccionada

Chee KY, Muhdi N, Ali NH, Amir N, Bernardo C, Chan LF, et al. A Southeast Asian expert consensus on the management of major depressive disorder with suicidal behavior in adults under 65 years of age. BMC Psychiatry [Internet]. 2022;22(1).

*Observación: Esta recomendación está establecida en metodología de consenso de expertos, que se basaron en una extensa revisión de la literatura (ver referencia para mayor detalle).

Justificación de recomendación basada en consenso de expertos clínicos:

El grupo de expertos clínicos, después de haber evaluado todos los criterios para formular una recomendación con metodología GRADE, entiende que dada la falta de recomendaciones claras en las guías para la evaluación de estos pacientes, se necesitan recomendaciones regionales basadas en consensos que tengan en cuenta diversos contextos locales.

Tras realizar la busqueda sistemática se encontró el artículo publicado por Chee KY, Muhdi N, Ali NH, Amir N, Bernardo C, Chan LF, et al "Southeast Asian expert consensus on the management of major depressive disorder with suicidal behavior in adults under 65 years of age" en el cual se describe que se realizó una revisión narrativa de la literatura y una encuesta

previa a la reunión de consenso de un panel de expertos de la SEA compuesto por 13 psiquiatras con experiencia clínica en el manejo de pacientes con TDM con conducta suicida. Utilizando el método de idoneidad de RAND/UCLA, el panel de expertos desarrolló recomendaciones basadas en consenso sobre la evaluación y el tratamiento de pacientes adultos con TDM con conducta suicida menores de 65 años (+).

(*) Esta recomendación se mantendrá bajo vigilancia de nueva evidencia.

PREGUNTA 7

¿Cuáles son las medidas más efectivas a tomar en los pacientes con alto riesgo de suicidio, o riesgo inminente de suicidio que requiere una rápida respuesta clínica, o para un paciente con conducta suicida que recibió un antidepresivo con dosis, duración y cumplimiento adecuados para disminuir la conducta suicida?

- CRITERIOS DE SELECCIÓN

POBLACION	INTERVENCION	COMPARADOR	DESENLACE	TIPOS DE ESTUDIO
pacientes con alto riesgo de suicidio, o riesgo inminente de suicidio que requiere una rápida respuesta clínica, o para un paciente con conducta suicida que recibió un	evaluación mixta (escalas de medición y entrevistas clínicas)	Tratamiento estándar ambulatorio	disminuir la conducta suicida	-GUIAS DE PRACTICA CLINICA -Consenso de expertos

antidepresivo con dosis, duración y cumplimiento adecuados				

- Fuentes de Busqueda

Pubmed

- Periodo de Busqueda

2022/5/1 - 2023/12/31

- Estrategia de Busqueda

Search: ((((("Guideline" [Publication Type] OR "CPGs as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning CPGs"[Mesh]) OR "Clinical Protocols"[Mesh])) OR ("Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus"[Mesh]))) OR "Standard of Care"[Mesh])) "Guideline" [Publication Type] OR "CPGs as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning CPGs"[Mesh]) OR "Clinical Protocols"[Mesh])) OR ("Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus"[Mesh]))) OR "Standard of Care"[Mesh]))))))) AND (("Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR Depressive Disorders OR Disorder, Depressive OR Disorders, Depressive OR Neurosis, Depressive OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR Neuroses, Depressive OR Depression, Endogenous OR Depressions, Endogenous OR Endogenous Depression OR Endogenous Depressions OR

Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR Depression, Neurotic OR Depressions, Neurotic OR Neurotic Depression OR Neurotic Depressions OR Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Depression, Unipolar OR Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions)) Filters: from 2022/5/1 - 2023/12/31 Sort by: Most Recent

- Evidencia seleccionada

Chee KY, Muhdi N, Ali NH, Amir N, Bernardo C, Chan LF, et al. A Southeast Asian expert consensus on the management of major depressive disorder with suicidal behavior in adults under 65 years of age. BMC Psychiatry [Internet]. 2022;22(1).

*Observación: Esta recomendación está establecida en metodología de consenso de expertos, que se basaron en una extensa revisión de la literatura (ver referencia para mayor detalle).

Recomendación por consenso de expertos clínicos

Observación: Esta recomendación por consenso de expertos clínicos, se redactó de manera excepcional, debido a que, a la fecha no se encontró mayor evidencia al respecto

(*) Esta recomendación se mantendrá bajo vigilancia de nueva evidencia.

ANEXO N° 7 Tablas de Evidencia GRADE

PREGUNTA 1

Autor: GEG

Pregunta: ¿Es eficaz la atención basada en mediciones (MBC) en adultos con trastornos depresivos versus únicamente evaluaciones clínicas para disminuir la gravedad de la depresión, promover la remisión y mejorar la adherencia a la medicación?

Configuración: ¿Es eficaz la atención basada en mediciones (MBC) en adultos con trastornos depresivos versus únicamente evaluaciones clínicas para disminuir la gravedad de la depresión, promover la remisión y mejorar la adherencia a la medicación?

Bilbiografía: Autor(es): Maria Zhu, MSca; Ran Ha Hong, BSca; Tao Yang, MD, PhDb; Xiaorui Yang, MDb; Xing Wang, MDb; Jing Liu, MHAa; Jill K. Murphy, PhDa; Erin E. Michalak, PhDa; Zuowei Wang, MD, PhDc; Lakshmi N. Yatham, MBBS, MBA(Exec)a; Jun Chen, MD, PhDb; and Raymond W. Lam, Mda.

Evaluación de certeza							Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	
7	ensayos aleatorios	muy serio [a]	serio[b]	no es serio	no es serio	ninguno	Moderada ⊕⊕⊕⊙

Explicaciones

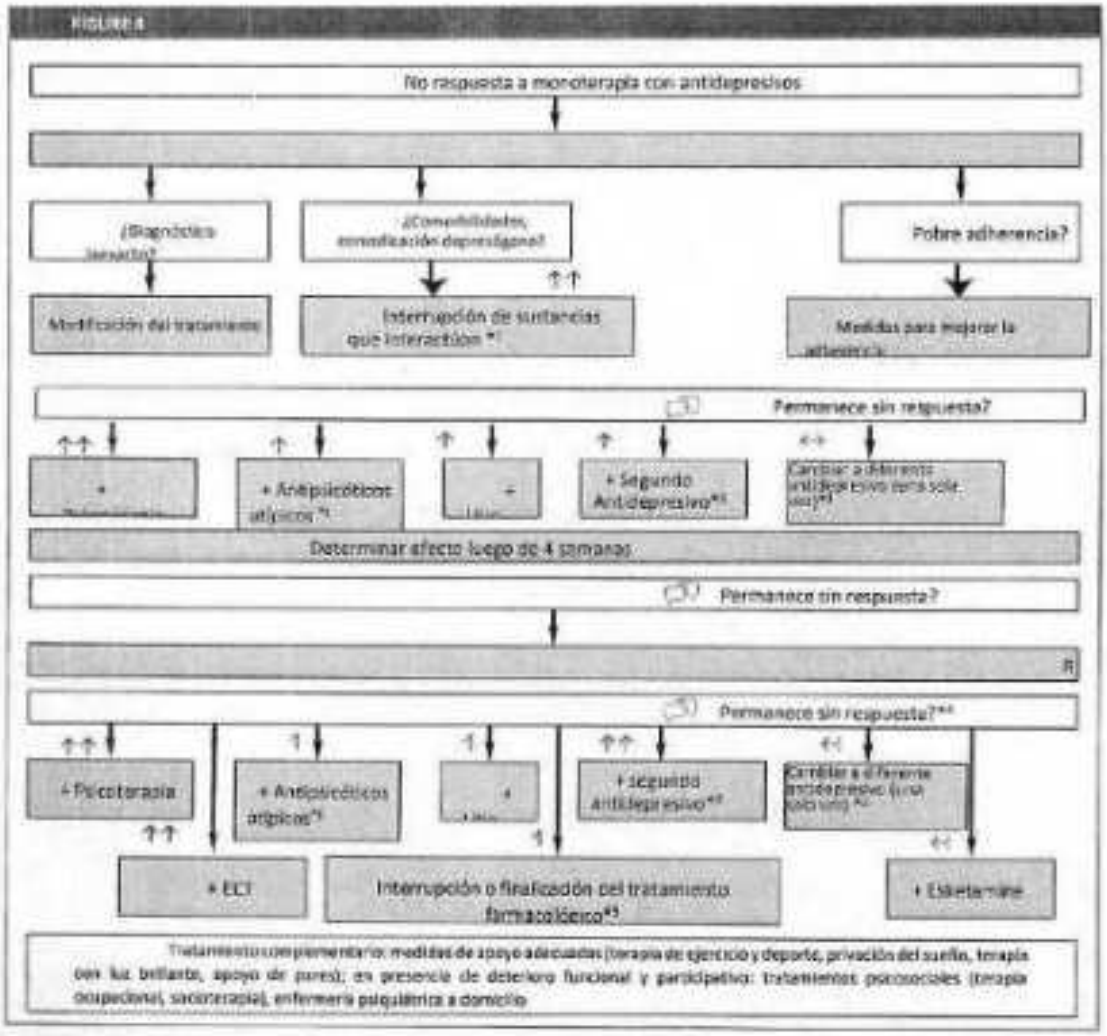
a. El artículo señala que el riesgo de sesgo fue evaluado mediante la versión 2 de la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ECA.

b. heterogeneidad en las metodologías de los estudios incluidos.

ANEXO 8

Guía Alemana de Diagnóstico y Tratamiento de Depresión Unipolar

Manejo en caso de No respuesta a monoterapia antidepresiva



Traducido y Adaptado de: Härter M, Prien P. The diagnosis and treatment of unipolar depression—National Disease Management Guideline. Dtsch Ärztebl Int [Internet]. 19 de mayo de 2023 (16)

Se descartó los procedimientos con los cuales no contamos en nuestro Hospital (estimulación magnética transcraneal y dosaje sérico de medicamentos)

Procedimiento en caso de falta de respuesta al tratamiento farmacológico

* 1 Si no se cuestiona la interrupción del tratamiento porque una enfermedad coexistente requiere tratamiento prioritario, considere cambiar a un antidepresivo de una clase de sustancias que no interactúan

* 2 Combinación de ISRS o IRSN o TCA con mianserina, mirtazapina, o trazodona

* 3 No más de un cambio a un antidepresivo con el mismo mecanismo de acción dentro del mismo episodio de depresión

* 4 En caso de falta de respuesta repetida, es decir, falta de respuesta a la monoterapia inicial y al menos a una estrategia de tratamiento adicional, se pueden considerar nuevamente las mismas seis opciones que antes (pero evitando un segundo cambio de antidepresivo), junto con tres opciones adicionales.

* 5 El número de líneas de tratamiento antes de esta opción puede variar ampliamente entre casos individuales. En el tratamiento según las directrices, se pueden probar todas las demás estrategias en caso de falta de respuesta, pero no es necesario, incluido el aumento con litio y antipsicóticos.

* 6 en dosis relativamente bajas para reducir síntomas depresivos.

↑ ↑ Recomendado; ↑ debe considerarse; ↔ puede considerarse; toma de decisiones compartida

TEC, electroconvulsivo terapia; ISRS, selectivo serotonina recaptación inhibidores; IRSN, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; TCA, antidepresivos tricíclicos