

ORIGINAL

## Guías y algoritmos clínicos de tratamiento de la depresión en atención primaria: ¿son todos iguales?

L.M. Martín-López<sup>a,\*</sup>, S. Oller<sup>b</sup>, L. Duñó<sup>c</sup>, L. San Emeterio<sup>d</sup>, M. Fernández<sup>e</sup> y A. Bulbena<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Instituto Atención Psiquiátrica Salud Mental y Adicciones, Línea Primaria IAPS, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Centro Salud Mental Maragall, Línea Primaria IAPS, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>c</sup> Centros Salud Mental infantil juvenil San Martín, Línea Primaria IAPS, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>d</sup> Centro Salud Mental Sant Martín Norte, Línea Primaria IAPS, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio Atención primaria Litoral Barcelona, SAP Litoral, Instituto Catalán de la Salud (ICS), Barcelona, España

<sup>f</sup> Instituto Atención Psiquiátrica Salud Mental y Adicciones, IAPS, Hospital del Mar, Barcelona, España

Recibido el 30 de mayo de 2010; aceptado el 27 de julio de 2010

### PALABRAS CLAVE

Algoritmos;  
Guías clínicas;  
Depresión;  
Atención primaria

### Resumen

**Objetivo:** La consulta por depresión ocupa el 40% de las consultas al médico de asistencia primaria. Se buscan maneras de reorganizar el proceso de atención a la depresión integrando herramientas como el uso de guías y algoritmos clínicos.

Ante la diversidad de opciones es importante conocer una o dos herramientas para aplicarlas adecuadamente. El objetivo es analizar y comparar las guías de tratamiento de la depresión con mayor difusión que incluyan la consulta de atención primaria.

**Material y métodos:** Se realiza una revisión de la bibliografía encontrada en PubMed y en publicaciones de Sociedades Científicas. Las guías se comparan aplicando el instrumento «Appraisal of Guidelines Research and Evaluation Colaboration» (AGREE).

**Resultados:** Los algoritmos de tratamiento tienen unas características comunes respecto el contenido, la secuenciación del tratamiento y la elección del antidepresivo. Se prefiere elegir la opción más sencilla, más eficaz y con menor riesgo. Existen diferencias en cuanto al rigor, participación de los implicados y aplicabilidad.

**Conclusiones:** Las guías presentan más similitudes que diferencias. Las diferencias se hallan en las dimensiones rigor y participación. Ante el creciente número de guías y algoritmos se recomienda elegir uno y adaptarlo al territorio donde se interviene.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 94779@parcdesalutmar.cat (L.M. Martín-López).

**KEYWORDS**

Algorithms;  
Clinical guidelines;  
Depression;  
Primary care

## Evaluation of clinical guidelines and algorithms for treatment of depression in primary care: Are they all the same?

**Abstract**

**Objective:** Depression accounts for 40% of family doctor consultations. Ways of reorganising the process of care for depression are being looked for by integrating tools such as the use of clinical guidelines and algorithms. It is important to know of one or two tools and to implement them properly. The aim is to analyse and compare the guidelines for the treatment of depression in Primary Care clinics.

**Material and methods:** We reviewed of the literature found on PubMed and in publications of scientific societies. The guidelines are compared using the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation Collaboration.

**Results:** The processing algorithms have some common features regarding the content, sequencing of treatment and choice of antidepressant. The preferred choice should be easier, more efficient and less risk. There are differences in the rigor of the implications and applications.

**Conclusions:** The guidelines have more similarities than differences. The differences are in size and participation rigor. With the increasing number of guidelines and algorithms it is recommended to choose one and adapt it to the area where it will be used.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

## Introducción

Estudios epidemiológicos como el «Global Burden of Disease», realizado en 1990 por la Organización Mundial de la Salud, sitúan el trastorno depresivo como una de las principales causas de discapacidad en los países desarrollados<sup>1</sup>. Estudios de calidad en atención primaria evidencian que esta razón de consulta ocupa el 30–40% de las visitas al médico de familia<sup>2</sup>.

Si bien es cierto que hay un mayor conocimiento de la depresión<sup>3</sup> todavía hay trabajos que muestran que entre el 50 y el 70% de pacientes con depresión no reciben cuidados adecuados<sup>4</sup>. Esto hace que se innoven procedimientos, se rediseñen modelos de atención y se integren guías y algoritmos en la práctica diaria para mejorar la atención de la depresión<sup>5</sup>.

Los algoritmos y las guías clínicas son reglas y directrices basadas en métodos deductivos<sup>6,7</sup> que integran la información basada en la evidencia científica y en la experiencia clínica disponibles. Su objetivo es evitar la variabilidad clínica y orientando al clínico en la mejor elección de tratamiento, qué pasos realizar cuando no hay respuesta y cuando es necesario el cambio de estrategia<sup>8</sup>.

Desde los años 90 se han elaborado múltiples guías y algoritmos de tratamiento de la depresión, teniendo cada vez más presente al médico de familia<sup>9</sup> para mejorar los resultados del tratamiento<sup>10</sup>.

Ante la diversidad de opciones en asistencia primaria es importante conocer y entrenarse con una herramienta para aplicarla adecuadamente y evitar la dispersión en la concordancia entre las guías clínicas de depresión y su uso real<sup>4</sup>.

El objetivo de este trabajo es analizar las guías y algoritmos con mayor difusión de tratamiento de la depresión que incluyan la consulta de atención primaria. Evaluar similitudes y diferencias que permitan analizar la aplicabilidad de la herramienta en función de las necesidades y entorno de competencia del médico de asistencia primaria.

## Material y métodos

Se realiza una búsqueda bibliográfica en PubMed y en publicaciones de Sociedades Científicas acerca de algoritmos y guías de tratamiento de la depresión. Se seleccionan aquellos en los que se tiene en cuenta de manera manifiesta la consulta de medicina de atención primaria, con o sin inclusión del psiquiatra. Se excluyeron aquellos que iban dirigidos únicamente a los psiquiatras.

Se analizan las guías seleccionadas utilizando como marco de referencia la herramienta «*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation Collaboration*» (AGREE)<sup>11</sup>. Este instrumento está diseñado para orientar en la evaluación metodológica sobre el contenido y elaboración de la guía. De tal manera que permite obtener una información cualitativa sobre la probabilidad que la guía logre los resultados esperados y así ayudar en la toma de decisión de la elección de una guía.

AGREE consta de 23 ítems y analiza las siguientes dimensiones:

- Alcance y objetivo de la guía (ítems 1–3): hace referencia al propósito y para quien se elabora la guía.
- Participación de los implicados (4–7): se analiza quien realiza la guía, autor, grupo de trabajo, revisores.
- Rigor en la elaboración (8–14): se evalúa el método, herramientas y contenido que se emplean en el desarrollo de la guía.
- Claridad y presentación (15–18): el formato, la comprensión del material.
- Aplicabilidad (19–21): el entorno y las barreras posibles al implementar la guía.
- Independencia editorial (22–23): la posibilidad de conflictos de intereses.

El instrumento es aplicado por cuatro evaluadores, un médico de familia, un técnico de salud y dos psiquiatras. Los

evaluadores se formaron en el manejo utilizando la guía de usuario del instrumento AGREE evaluadores y organizando un taller para valorar el grado de consenso analizando una guía previamente.

La evaluación se realizó de forma independiente mediante el cumplimentado por parte de cada profesional de un formulario para cada guía. La calidad de la guía se determina al valorar cada una de las 6 áreas. Cada una de las áreas puede puntuar de manera diferente y no se deben sumar en un resultado final. De tal manera que en una misma guía se obtendrán puntuaciones diferentes en determinadas áreas. La evaluación global de las guías se estableció por consenso entre los evaluadores con la calificación de muy recomendada (la mayoría de ítems puntúan alto, 3–4), recomendada (combinación de puntuación alta y baja) y no recomendada (puntuación baja, 1–2).

Los algoritmos internacionales, que se estudian son: el «sequenced treatment alternatives to relieve depression» (STAR\*D)<sup>12</sup>, la guía de la Asociación de Psiquiatría Americana<sup>13</sup>, la guía NICE<sup>14</sup>, la guía práctica del Colegio Americano de Médicos Generales<sup>15</sup>. A nivel nacional: algoritmo de decisión del consenso español sobre depresión<sup>16</sup> y la guía clínica de tratamiento de la depresión del Sistema Nacional de Salud<sup>17</sup>.

## Resultados

Las características y resultados del análisis de las guías se describen a continuación y se visualizan comparativamente en la [tabla 1](#).

### STAR\*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression)<sup>12</sup>

El STAR\*D<sup>12</sup> es un estudio impulsado desde el «National Institute Mental Health» de Estados Unidos en el año 2002. Es un proyecto elaborado a partir de la opinión de expertos en diseño de algoritmos de intervención en depresión resistente<sup>18</sup> y de tratamiento de otros trastornos psiquiátricos<sup>19</sup>.

Las recomendaciones que se proponen en el STAR\*D<sup>12</sup> ([fig. 1](#)) se caracterizan por:

- Ser intervenciones que se escalonan en cuatro niveles.
- Ser recomendaciones dirigidas tanto a psiquiatras como médicos de familia (estos últimos solo aplicarán los niveles 1 y 2).

**Tabla 1** Guías y algoritmos comparados con el instrumento AGREE

Guía	STAR*D	APA	NICE	Colegio americano	Consenso SEP	SNS
Año	2002	2002	2007	2008	2005	2008
Alcance y objetivo	Depresión mayor	Depresión mayor	Depresión mayor, recidivante, crónica y resistente al tratamiento	Depresión mayor, distimia  Síntomas subumbral	Depresión mayor	Depresión mayor  Distimia
Participación implicados	88% Panel de expertos	86% Ausencia de participación médicos de familia	88% Grupo completo de médicos especialistas y de primaria	80% Ausencia de participación de especialistas	80% Ausencia de participación médicos de familia	88% Ausencia de participación médicos de familia
Rigor	33% Estudio multicéntrico prospectivo	22%	86%	33%	28%	33%
Claridad y presentación	61% 86%	71% 88%	88% 90%	68% 82%	78% 86%	80% 70%
Aplicabilidad	80%	22%	78%	66%	33%	68%
Conflicto de interés	64%	68%	0%	0%	78%	0%
Impresión general	Recomendada	Recomendada	Muy recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada

APA: «Asociación Psiquiatría Americana»; NICE: «Instituto Nacional para la Excelencia Clínica»; SEP: Sociedad Española de Psiquiatría; SNS: Sistema Nacional de Salud del Ministerio Español; STAR\*D: «sequenced treatment alternatives to relieve depression».

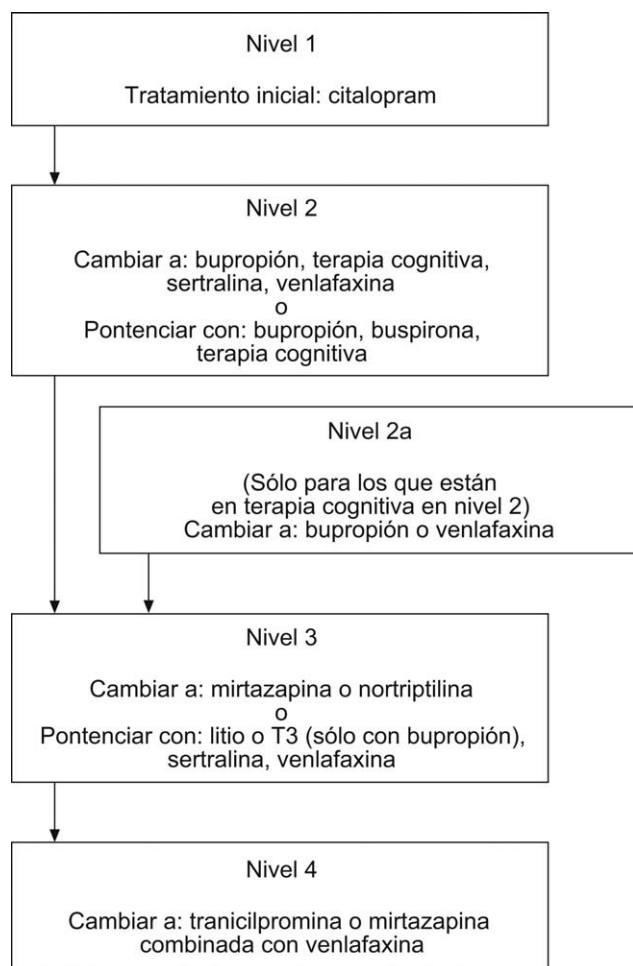


Figura 1 Algoritmo STAR\*D.

- Proponer fármacos específicos. Así, por ejemplo, en el primer nivel se indica citalopram, ya que es considerado un agente contrastado con buen perfil de tolerancia y seguridad.

El algoritmo forma parte de un proyecto muy ambicioso ya que además de proponer unas pautas de tratamiento, estudia prospectivamente los costes directos e indirectos de la aplicación de sus recomendaciones y además evalúa la opinión del paciente<sup>19,20,21</sup>.

Es el único algoritmo avalado con un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico.

Es una guía que puntúa bajo en el área de participación de implicados dado que solo se tiene en cuenta a un panel de expertos.

### Guía clínica para el tratamiento del trastorno depresivo mayor de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA)<sup>13</sup>

Es la guía oficial y de referencia de la Psiquiatría Americana, cuyo objetivo general es orientar al psiquiatra, al médico de familia y a otros especialistas en mejorar el tratamiento de la depresión (fig. 2).

La guía realiza diferentes propuestas basadas sobre todo en si hay o no algún tipo de respuesta (ver figura).

En la elaboración de la guía participan un grupo de psiquiatras expertos de todo el territorio norteamericano. Este grupo realiza las propuestas de tratamiento basadas y clasificadas según las evidencias científicas.

Es una guía que puntúa bajo en participación y en aplicabilidad. Las razones son la ausencia de participación de médicos de familia y la no monitorización de la guía.

### Guía NICE para la depresión<sup>14</sup>

El Instituto Nacional para la Excelencia Clínica en colaboración con el Centro Nacional colaborador de salud mental desarrolla esta guía para el tratamiento de la depresión. Tiene como objetivo orientar en el tratamiento de los diferentes tipos de depresión: depresión mayor, recidivante, crónica y resistente al tratamiento.

Realiza un planteamiento del tratamiento como un proceso secuenciado y continuo desde la atención primaria a la especializada, esto es un reconocimiento de la depresión tanto en asistencia primaria y en el hospital general.

Las etapas del proceso son diferentes recomendaciones según las diferentes áreas de interés:

- Depresión leve en atención primaria.
- Depresión moderada severa en asistencia primaria.
- Depresión resistente recurrente, atípica y síntomas psicóticos y con riesgo suicida orientarse al especialista.
- Depresión que requiere ingreso.

Es una guía metodológicamente muy rigurosa. Se desarrolla gracias a un grupo de expertos, psiquiatras, médicos de primaria, economistas psicólogos y un representante de los pacientes. Se edita una guía completa, una abreviada y una página web. La metodología que sigue se basa en la evidencia científica jerarquizada en cuatro categorías.

Esta guía puntúa alto en todas las áreas.

### Guía práctica para el tratamiento de la Depresión del Colegio Americano de Médicos Generales<sup>15</sup>

Es la guía desarrollada por un grupo de trabajo del Colegio Americano de Médicos. Es una guía de manejo farmacológico más que de tratamiento integral de la depresión. Realiza recomendaciones de fármacos antidepresivos para el tratamiento de las fases aguda, de continuación y de mantenimiento de los pacientes con trastorno depresivos en general y síntomas acompañantes como el insomnio y la ansiedad. Los profesionales a los que va dirigida son todos los médicos tanto de atención primaria general como especializada.

Se realiza un análisis de las diferentes moléculas antidepresivas y la recomendación principal es que los AD de segunda generación son de elección en el tratamiento de la depresión. Los criterios de elección se realizarán en función de perfil de efectos secundarios, coste y preferencias paciente.

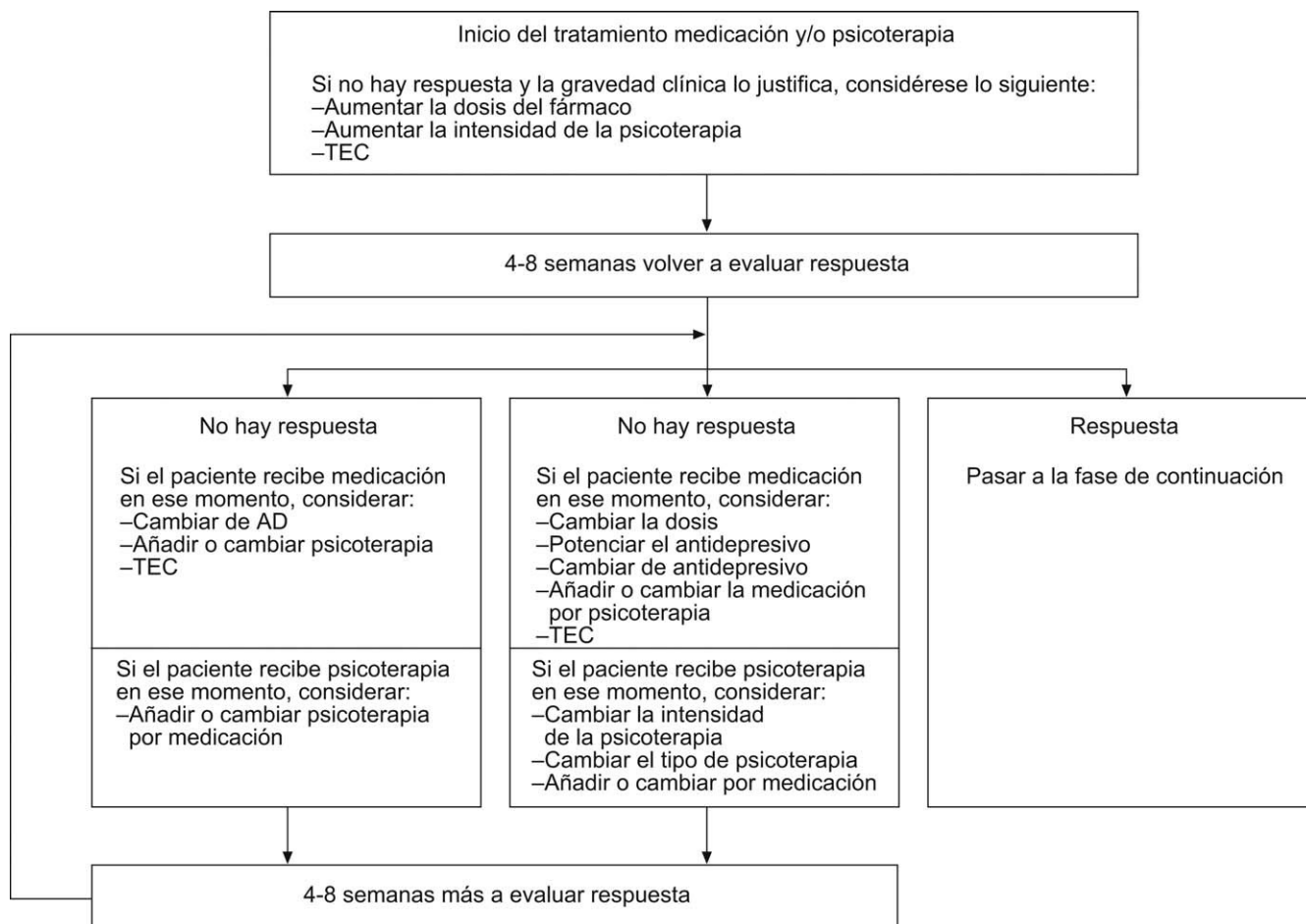


Figura 2 Guía Clínica Asociación Americana de Psiquiatría.

Metodológicamente se basa en el consenso y se fundamentan en evidencias científicas, puntúa bajo en el rigor y en la participación de implicados.

### Guía de Consenso Español sobre tratamiento de las depresiones<sup>16</sup>

Es la guía elaborada por la Sociedad Española de Psiquiatría (SEP) cuyo objetivo principal es estandarizar el proceso de tratamiento de diferentes tipos de depresión en nuestro país: depresión mayor, distimia, depresión crónica, atípica, depresión en el adolescente y depresión en el anciano. En sus recomendaciones hace unas consideraciones específicas en el ámbito de atención primaria.

Se propone un algoritmo que sigue las reglas generales de establecer unas secuencias escalonadas de tratamiento de menor a mayor complejidad ante una depresión y la falta de respuesta.

Es una guía basada en el consenso de expertos en el área de trastornos afectivos seleccionados por la Sociedad Española de Psiquiatría. No sigue la formulación basada en la evidencia pero realiza una exhaustiva actualización bibliográfica de las diferentes áreas de interés.

Las áreas de participación de implicados y la aplicabilidad reciben puntuaciones bajas.

### Guía clínica de tratamiento de la depresión del Sistema Nacional de Salud (SNS)<sup>17</sup>

En el año 2003 el consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud creó el proyecto guía salud con el objetivo de mejorar la toma de decisiones basadas en la evidencia.

La guía formula sus objetivos en forma de dar respuesta a una serie de preguntas sobre detección, prevención y tratamiento de la depresión.

Recomienda hacer un cribado del trastorno solo en pacientes que presenten factores de riesgo y no en todo paciente que sea visitado en asistencia primaria.

Realiza unas recomendaciones secuenciadas en función del tipo de depresión según sea leve moderada o grave.

En el caso de depresión leve no se recomiendan medidas farmacológicas a no ser que lo solicite el paciente y se tiene que reevaluar a los 15 días.

Se recomiendan como fármacos de primera elección los ISRS. Si no se tolera hay que cambiar por otro ISRS.

Los antidepresivos nuevos se tienen que reservar para cuando aparecen efectos secundarios en los de elección.

En cuanto a la evaluación de los pacientes los pacientes con depresión grave se revisarán a los 8 días, y los moderados a los 15 días.

En cuanto a los tratamientos psicológicos se destaca la psicoterapia de intervención breve y se señala la necesidad de formación al respecto.



Para elaborar la guía se organiza un grupo de trabajo formado por 3 psiquiatras, un psicólogo, una enfermera y técnicos de salud, además de incluir a revisores externos.

El método de trabajo se apoya en la evidencia, utilizando la jerarquía de los diferentes niveles de evidencia. Una vez elaborada se revisa y se aplica el instrumento AGREE para evaluarla.

Esta guía puntúa alto en todas las áreas aunque tiene como punto débil la ausencia de médicos de familia en el grupo de trabajo.

## Discusión

El instrumento AGREE<sup>11</sup> realiza una evaluación por bloques y nos permite detectar áreas de mejora para que podamos estimar la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados. Da información de cómo se ha construido cada una de las guías y de las particularidades que hacen diferentes una guía respecto otra.

Todas las guías se evalúan como recomendables ya que todas puntúan alto en general (sobre todo en alcance y objetivo, claridad y presentación).

Sin embargo, la metodología de AGREE detecta puntos débiles en dimensiones relevantes como participación, rigor metodológico y aplicabilidad. Por esta razón, la mayoría de las guías no reciben la valoración global de muy recomendadas, lo cual implica que para su aplicación deberían ser adaptadas al entorno.

En el análisis pormenorizado de cada bloque se detecta como el proceso de construcción de la guía es un factor que justifica los diferentes puntos débiles.

En alcance y objetivo, todas especifican el tipo de depresión y población diana y tienen como objetivo básico orientar al profesional sobre cómo intervenir en la depresión y qué hacer si no hay respuesta. Siendo las que mejor definen la población, la guía NICE<sup>14</sup> y la guía de la Sociedad Española de psiquiatría<sup>16</sup>.

En cuanto al contenido, todos mantienen la misma estructura, esto es, se recomienda primero evaluar, diagnosticar y posteriormente intervenir de manera secuenciada valorando la necesidad o no de derivar al especialista.

Respecto a cómo emplear los antidepresivos, se infiere que los fármacos de elección son los ISRS, y solo en el caso del STAR\*D<sup>12</sup> se realiza la indicación de una molécula concreta, el citalopram. El coste de los fármacos como variable a tener en cuenta en la elección se señala en la STAR\*D<sup>12</sup>, NICE<sup>14</sup> y guía americana del Colegio de Médicos<sup>15</sup>.

En cuanto a la dimensión participación de implicados, en todas hay participación de grupos de trabajo de expertos. Sin embargo, las guías STAR\*D<sup>12</sup>, APA<sup>13</sup> y SEP<sup>16</sup> tienen como punto débil la ausencia de médicos generales en el grupo de trabajo.

En el rigor de la elaboración se destaca que la guía NICE<sup>15</sup> y la del SNS<sup>18</sup> son las que se ajustan al método de formulación basadas en la evidencia considerando aspectos de composición panel de expertos, protocolización del sistema de identificación y formulación jerárquica sobre el nivel de evidencia.

Respecto la claridad se destaca la STAR\*D<sup>13</sup>, guía NICE<sup>15</sup> y SNS<sup>18</sup> por mostrar una perspectiva global del proceso, evaluando las intervenciones de manera secuenciada entre

primaria y especializada en función de la severidad y la respuesta.

El formato de las guías es un punto débil ya que NICE<sup>14</sup> y SNS<sup>17</sup> presentan una edición extensa poco atractiva, que se compensa con guía breve en el primer caso y con tablas muy clarificadoras en el segundo caso.

Con respecto a la aplicabilidad la única con estudio prospectivo para valorar la utilidad es la STAR\*D<sup>12</sup>.

La evaluación global es que todas las guías son recomendables con alguna condición. Las guías STAR\*D<sup>12</sup>, NICE<sup>14</sup> y SNS<sup>17</sup> destacarían por tener muy presente el proceso de continuidad entre la intervención en primaria y la especializada. Como punto crítico las recomendaciones que se realizan sobre algunos tipos de intervención terapéutica no siempre suelen estar disponibles en nuestro sistema sanitario público.

En cuanto a las limitaciones de este trabajo, la herramienta evaluadora es un instrumento orientativo, y en este caso, depende de la evaluación de nuestro grupo. No es un instrumento que proporcione información cuantitativa para inferir si una guía es mejor que otra, ni sirve para valorar el impacto sobre los resultados de los pacientes.

En cuanto a la evaluación comentar también que no se anonimizaron las guías y algunos evaluadores conocían algunas de las guías pero no las utilizaban.

## Conclusiones

Las guías presentan más similitudes que diferencias. Al emplear el instrumento AGREE se hallan diferencias en el rigor y en la participación de los implicados. Esto hace que la mejor opción sería elegir una guía y adaptarla en función del entorno, por ejemplo iniciar el proceso trabajando con un equipo de primaria de un territorio y una vez adecuada hacerla extensiva a todo el territorio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004;184:386–92.
2. Young AS, Klap R, Sherbourne CD, Wells KB. The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:55–61.
3. Mechanic D. Barriers to Help-Seeking, Detection, and Adequate Treatment for Anxiety and Mood Disorders: Implications for Health Care Policy. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 suppl 2:20–6.
4. Duhoux A, Fournier L, Nguyen CT, Roberge P, Beveridge R. Guideline concordance of treatment for depressive disorders in Canada. *Soc Psychiatry Epidemiol*. 2009;44:385–92.
5. Oxman TE, Dietrich AJ, Williams Jr JW, Kroenke K. A Three-Component Model for Reengineering Systems for the Treatment of Depression in Primary Care. *Psychosomatics*. 2002;43:441–50.
6. Gilbert DA, Altshuler KZ, Rago WV, Shon SP, Crismon ML, Toprac MG, et al. Texas Medication Algorithm Project: Definitions, Rationale, and Methods to Develop Medication Algorithms. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(7):345–51.

7. Trivedi M, Fava M, Marangell L, Osser N, Shelton R. Use of Treatment algorithms for depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8:291–8.
8. García Gutiérrez JF, Bravo Toledo R. Guías de práctica Clínica en Internet. *Aten Primaria*. 2001;28:74–9.
9. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282:1458–65.
10. Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, Duan N, Meredith L, Unützer J, et al. Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283:212–20.
11. Agree Collaboration Evaluación de Guías de práctica Clínica. Instrumento AGREE internet. Biblioteca Josep Laporte; Osteba 2001. [Consultado 1/10/2007]. Disponible en: [http://www.osanet.euskadi.net/r8539/es/contenidos/información/métodos.formación/es\\_1207/adjuntos/8-1-5-1\\_agree\\_esp2001.Pdf](http://www.osanet.euskadi.net/r8539/es/contenidos/información/métodos.formación/es_1207/adjuntos/8-1-5-1_agree_esp2001.Pdf).
12. Sequenced Treatment and Alternatives to Relieve depression: A Study Funded by the National Institute of Mental Health. About treatment options. [Consultado 30/12/2002]. Disponible en: <http://www.edc.gsph.pitt.edu/stard/public/about2.html>.
13. American Psychiatric Association. Guía Clínica para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. En: APA. Guías Clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Barcelona: Ed. Ars Médica; 2003.
14. NICE (National Institute for Clinical Excellence) Depression Guideline: management of depression in primary and secondary care. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG023>. December 2004, with amendments April 2007.
15. Qassem A, Snow V, Denberg TD, Forcica MA, Owens DK. USING Second Generation Antidepressants to treat depressive disorders: A Clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann intern Med*. 2008;149:725–33.
16. Consenso Español sobre el tratamiento de las depresiones. Coordinado Vallejo J. Fundación Española de psiquiatría y salud mental. ARS XXI. Barcelona 2005.
17. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Avaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t N° 2006/06.
18. Thase EM, Rush J. When at first you don't succeed: sequential strategies for Antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(sup 13):23–9.
19. Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RM, Kahn DA, et al. The Texas Medication Algorithm Project: Report of The Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:3,142–56.
20. Fava M, Rush J, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA. Background and rationales for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) Study. *The Psychiatric Clinics North America*. 2003;26:457–94.
21. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi M, Sackeim H, et al. Sequenced Treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): Rationale and design. *Controlled Clinical Trials*. 2004;25:119–42.