

Guía de Práctica Clínica para el manejo del **Episodio depresivo moderado y Episodio depresivo severo** sin síntomas psicóticos

**RESOLUCIÓN DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN N° 141 -IETSI-ESSALUD-2023**

Lima, 27 DIC 2023

VISTA:

La Nota N° 78-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2023 de fecha 22 de diciembre de 2023, elaborada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y;

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el artículo 200 del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (EsSalud), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656-PE-ESSALUD-2014 y sus modificatorias, señala que el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), es el órgano desconcentrado responsable, entre otras funciones, de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación, supresión, utilización o cambio en la institución, así como de proponer las normas y estrategias para la innovación científica tecnológica, la promoción y regulación de la investigación científica en el campo de la salud, que contribuya al acceso y uso racional de tecnologías en salud basada en la evidencia, eficacia, seguridad y costo efectividad, a ser utilizadas por la red prestadora de servicios de salud en el ámbito nacional. Asimismo, es el responsable del petitorio de medicamentos y del listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015 se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, el cual, en el artículo 5, inciso j, establece como una de sus funciones del IETSI el "Evaluar y aprobar guías de práctica clínica, así como elaborar las mismas en casos se traten de temas priorizados en ESSALUD";

Que, el artículo 8 del Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, incisos d y e respectivamente, establece que la Dirección del Instituto es el órgano responsable de "Aprobar las prioridades en la evaluación de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación" y "Conducir la evaluación sistemática y objetiva de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación en salud en ESSALUD";

Que, asimismo, el artículo 16 del citado Reglamento, inciso c, establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia es el órgano de línea encargado de "Proponer la incorporación, uso, salida o cambio de guías de práctica clínicas en EsSalud, en base a la normatividad y metodologías aprobadas" (sic);

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA del Ministerio de Salud, se aprueba el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", el cual es de obligatorio cumplimiento para el Ministerio de Salud y los establecimientos de salud públicos, entre los cuales este documento normativo considera a EsSalud;



Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016, de fecha 11 de abril de 2016, se aprueba la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 “Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD”, la cual establece las normas, criterios y procedimientos que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, acorde con la normativa sectorial;

Que, la citada Directiva en el numeral 7.2.4., refiere que la aprobación de las Guías de Práctica Clínica Institucionales, de Red y de Órganos Prestadores Nacionales será aprobada con acto resolutivo del IETSI;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 72-IETSI-ESSALUD-2020 de fecha 14 de julio de 2020, se aprueba la Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2020 V.01 “Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI”, el cual tiene por objeto establecer precisiones para el cumplimiento de la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 “Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD”;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 63-IETSI-ESSALUD-2021 de fecha 6 de agosto de 2021, se aprueba el Instructivo N° 001-IETSI-ESSALUD-2021 “Instrucciones para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI”, el cual tiene por objeto estandarizar la metodología de desarrollo y elaboración de las guías de práctica clínica por IETSI-ESSALUD;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 124-IETSI-ESSALUD-2023, se aprueba la lista de las “Guías de Práctica Clínica Priorizadas para el año 2023”, la cual está compuesta por: 1.1. Neoplasia maligna de colon, 1.2. Diabetes mellitus, 1.3. Depresión moderada – severa, 1.4. Esquizofrenia, 1.5. Asma, 1.6. Catarata, 1.7. Trastorno de estrés postraumático, 1.8. Hiperplasia benigna prostática, 1.9. Glomerulopatías, 1.10. Hepatocarcinoma;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 135-IETSI-ESSALUD-2023 de fecha 14 de diciembre de 2023, se conforma el Grupo Elaborador de la “Guía de Práctica Clínica para el manejo del Episodio Depresivo Moderado y Episodio Depresivo Severo Sin Síntomas Psicóticos”, el cual está conformado por médicos especialistas en psiquiatría y licenciados en psicología, por médicos en cirugía general metodólogos del IETSI, y por el médico gestor de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI;

Que, mediante documento de Vista, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia remite el Informe N° 30-DGPCFVyTV-IETSI-ESSALUD-2023 de fecha 22 de diciembre de 2023, que contiene el sustento de la propuesta de la “Guía de Práctica Clínica para el manejo del Episodio Depresivo Moderado y Episodio Depresivo Severo Sin Síntomas Psicóticos”, así como adjunta la Guía citada en sus versiones extensa, corta y anexos, y solicita la aprobación mediante acto resolutivo, de conformidad con lo establecido en el artículo 14 del Instructivo N° 001-IETSI-ESSALUD-2021 “Instrucciones para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI”;

Que, la propuesta remitida por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, se ha desarrollado de conformidad con la normativa institucional, y con las demás normas de nuestro ordenamiento jurídico que guardan relación con la materia, razón por la cual, corresponde proceder con la aprobación solicitada;

En virtud a lo expuesto, estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de



Organización y Funciones del Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación,
aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N°152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR** la "Guía de Práctica Clínica para el manejo del Episodio Depresivo Moderado y Episodio Depresivo Severo Sin Síntomas Psicóticos", en sus versiones extensa, corta, y anexos, que forma parte integrante de la presente Resolución.
2. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia haga de conocimiento la presente Resolución a todos los órganos de EsSalud, incluyendo los órganos desconcentrados, órganos prestadores nacionales, establecimientos de salud y demás órganos que correspondan; así como que realice las acciones pertinentes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.
3. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia coordine con la Gerencia Central de Tecnologías de Información y Comunicaciones la publicación de la presente Resolución en la página web institucional.



REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE



-Dr. JUAN SANTILLANA CALLIGOS
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación
IETSI - ESSALUD

NIT 3600 23 240



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DEL EPISODIO DEPRESIVO
MODERADO Y EPISODIO DEPRESIVO SEVERO
SIN SÍNTOMAS PSICÓTICOS**

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

GPC N° 63

Diciembre 2023

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

María Elena Aguilar Del Águila

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Roland Alex Iparraguirre Vargas

Gerente General (e), EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Juan Alberto Santillana Callirgos

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Karina Roxana Cabrera Toro

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edgar Juan Coila Paricahua

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud (e)

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Johanna Elizabeth Martins Luna

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Gavilán Villanueva, José Luis.
 - o Médico psiquiatra
 - o Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Fernández Infante, Omar Fernando.
 - o Médico psiquiatra
 - o Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú
- Quispe Baltazar, Patricia Roxana Zarela.
 - o Médico psiquiatra
 - o Hospital I Lampa, EsSalud, Juliaca, Perú
- Castro Moscoso, Andrea Paola.
 - o Médico psiquiatra
 - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Aybar Cachay, Nery Ricardo.
 - o Médico psiquiatra
 - o Hospital II-E Huariaca, EsSalud, Cerro de Pasco, Perú
- Caycho Solís, Jessica Gisela.
 - o Licenciada en Psicología
 - o Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Tipacti Tafur, Rina Roxina.
 - o Licenciada en Psicología
 - o Centro de Atención Primaria III Independencia, EsSalud, Lima, Perú
- Brañez Condorena, Ana Lida.
 - o Metodóloga
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Nateros Baldeon, Percy Fernando.
 - o Metodólogo
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Rivera Torrejon, Oscar Orlando.
 - o Metodólogo
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Zeta Ruiz, Nieves del Milagro
 - o Selección de recomendaciones trazadoras
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Salvador Salvador, Stefany.
 - o Coordinadora del grupo elaborador
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Santos Sánchez, Vladimir.
 - o Coordinador del grupo elaborador
 - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Revisor clínico

Alvarez Prieto, Lisette Josefina

- Médico psiquiatra.
- Jefa del Servicio de Psicología del Hospital Regional Daniel Alcides Carrión, Cerro de Pasco, Perú.

Vásquez Suyo, María Isabel

- Médico psiquiatra.
- Médico asistente del Servicio de Psiquiatría del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.
- Profesora asociada de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Revisor metodológico

Taype Rondan, Alvaro Renzo.

- Médico epidemiólogo.
- Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de práctica clínica para el manejo del episodio depresivo moderado y episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos: Guía en versión extensa. Lima: EsSalud; 2023.”

Agradecimientos

Agradecemos a: Gonzales Trinidad, Carlos Agustín (Licenciado en Psicología); Zanabria Palomino, Helder Belisario (Licenciado en Psicología) por su colaboración en el desarrollo de la pregunta 3 de la guía de práctica clínica.

Datos de contacto

Vladimir Santos Sánchez

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC).....	6
II.	Flujogramas	16
	Flujograma para el manejo del episodio depresivo moderado	16
	Flujograma para el manejo del episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos	17
	Flujograma para el manejo farmacológico de la respuesta inadecuada a un antidepresivo .	18
III.	Generalidades	19
	Introducción	19
	Objetivo y población de la GPC	19
	Usuarios y ámbito de la GPC	19
IV.	Metodología	20
	a. Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):	20
	b. Formulación de preguntas:	20
	c. Búsqueda y selección de la evidencia:	20
	d. Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos:.....	20
	e. Formulación de las recomendaciones:.....	21
	f. Formulación de buenas prácticas clínicas:	22
	g. Revisión por expertos externos:.....	22
	h. Actualización de la GPC:	22
V.	Recomendaciones	23
	Pregunta 1. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿se debería brindar solo tratamiento farmacológico o añadir psicoterapia?	23
	Pregunta 2. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué fármacos antidepresivos se deberían usar como manejo inicial?	23
	Pregunta 3. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué psicoterapia se debería usar como manejo inicial?	24
	Pregunta 4. En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué combinación de dos fármacos antidepresivos se debería usar?	25
	Pregunta 5. En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué opción de cambio a otro antidepresivo se debería usar?	26
	Pregunta 6. En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué fármaco no antidepresivo se debería añadir?	28
	Pregunta 7. En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, ¿se debería utilizar la terapia electroconvulsiva?	30
VI.	Referencias.....	32

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DEL EPISODIO DEPRESIVO MODERADO Y EPISODIO DEPRESIVO SEVERO SIN
SÍNTOMAS PSICÓTICOS
VERSIÓN CORTA

I. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

Enunciado	Tipo
Tamizaje de episodio depresivo*	
En pacientes adultos con episodio depresivo no bipolar, se definirá la severidad del episodio depresivo con el instrumento PHQ-9 (Tabla N° 1): <ul style="list-style-type: none"> • Puntaje de 10-14: episodio depresivo leve • Puntaje de 15-19: episodio depresivo moderado • Puntaje de 20-27: episodio depresivo severo 	BPC
En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo, referir al paciente a psiquiatría para manejo.	BPC
Tratamiento	
Pregunta 1. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿se debería brindar solo tratamiento farmacológico o añadir psicoterapia?	
En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, sugerimos brindar tratamiento farmacológico más psicoterapia en lugar de solo brindar tratamiento farmacológico, teniendo en cuenta la disponibilidad de recursos humanos y logísticos.	Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: baja (⊕⊕⊖⊖)
Pregunta 2. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué fármacos antidepresivos se deberían usar como manejo inicial?	
En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, sugerimos iniciar el manejo farmacológico con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS).	Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En pacientes que no toleren los efectos adversos de la terapia con uno de los ISRS, prescribir otro ISRS u otro grupo de antidepresivos teniendo en cuenta las comorbilidades, preferencias del paciente, la presencia de contraindicaciones, interacciones con otros fármacos, la disponibilidad del antidepresivo y el perfil de adherencia al antidepresivo.	BPC
Al prescribir un antidepresivo en un paciente con episodio depresivo severo considere: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el estado mental y de ánimo antes de iniciar la prescripción. • Ser consciente de la posible aparición de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio en las primeras fases del tratamiento antidepresivo. 	BPC

<ul style="list-style-type: none"> Luego del inicio con antidepresivo, realizar una evaluación continua según la frecuencia que considere necesaria (teniendo en cuenta las redes de apoyo, el ambiente familiar, los acontecimientos vitales pasados y nuevos, y cualquier cambio que podría afectar la mejoría del paciente). 	
<p>La respuesta a la terapia se definirá como el cambio en el puntaje del PHQ-9 según las siguientes categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> Respuesta a la terapia: disminución de 50% a más en el puntaje basal de severidad de los síntomas. Respuesta parcial a la terapia: disminución entre el 20 a 49% en el puntaje basal de severidad de los síntomas. No respuesta a la terapia: disminución de 19% o menos en el puntaje basal de severidad de los síntomas. 	BPC
<p>En los pacientes que hayan alcanzado respuesta a la terapia farmacológica al menos a las 6 semanas de tratamiento, mantener la dosis del antidepresivo y continuar con la terapia.</p>	BPC
<p>En los pacientes que no hayan alcanzado respuesta a la terapia farmacológica al menos a las 6 semanas de tratamiento, incrementar la dosis del antidepresivo dependiendo de la respuesta actual a la terapia y la presencia de eventos adversos del paciente, hasta la máxima dosis tolerable (Tabla N° 2).</p>	BPC
<p>Si un paciente no ha respondido en absoluto tras al menos 12 semanas de medicación, discuta con ellos sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> Si existen factores personales, sociales, ambientales, condiciones físicas u otras condiciones de salud mental que puedan explicar por qué el tratamiento no está funcionando. Si ha tenido problemas para seguir el plan de tratamiento (por ejemplo, olvidarse de tomar el fármaco). El diagnóstico y considerar la posibilidad de comorbilidades y la progresión de la severidad del trastorno depresivo que puedan limitar la respuesta a los tratamientos de la depresión. <p>Si se da cualquiera de estos casos, tome una decisión compartida con el paciente sobre la mejor manera de tratar de resolver los problemas planteados.</p>	BPC
<p>En los pacientes que hayan alcanzado remisión de los síntomas, considerar continuar la farmacoterapia durante al menos seis meses, luego de lo cual reducir gradualmente la dosis del antidepresivo hasta el cese.</p>	BPC
<p>Si un paciente alcanzó la remisión de síntomas, dar de alta luego del periodo de reducción y cese del antidepresivo. De lo contrario, considerar las opciones de tratamiento de la respuesta inadecuada luego de una discusión informada entre el médico y paciente sobre los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento teniendo en cuenta las características de cada paciente incluyendo comorbilidades, uso de medicación concomitante, factibilidad, tolerancia al nuevo fármaco, preferencias del paciente y disponibilidad del fármaco. Estas opciones son:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cambiar a otro antidepresivo. Añadir otro antidepresivo. Añadir otro fármaco no antidepresivo. 	BPC
<p>Pregunta 3. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué psicoterapia se debería usar como manejo inicial?</p>	

<p>En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, sugerimos optar por cualquiera de las siguientes psicoterapias, teniendo en cuenta la disponibilidad de recursos humanos y logísticos, la capacitación disponible de los terapeutas, y el cuadro clínico del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia cognitivo conductual • Activación conductual • Resolución de problemas • Terapias de la tercera ola • Terapia interpersonal • Terapia psicodinámica a corto plazo • Terapia de revisión de vida 	<p>Recomendación condicional a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p>Informar al paciente si hay listas de espera para el inicio de la psicoterapia y cuánto tiempo es probable que haya que esperar. Mantenerse en contacto con el paciente a intervalos regulares, asegurarse de que los pacientes sepan cómo acceder a la ayuda en caso de empeoramiento de su estado, y que sepan con quién pueden ponerse en contacto sobre su evolución en la lista de espera.</p>	<p>BPC</p>
<p>Utilizar manuales oficiales de psicoterapia para orientar la forma, duración y finalización de estas intervenciones (como el manual de Beck para TCC).</p>	<p>BPC</p>
<p>Considerar las características de las psicoterapias presentadas en la Tabla N° 3 para determinar su aplicación en el paciente.</p>	<p>BPC</p>
<p>Considerar las psicoterapias en formato grupal para fortalecer la red de apoyo de los pacientes.</p>	<p>BPC</p>
<p>Si un paciente ha respondido al menos en la 6ta sesión de psicoterapia, continuar con la psicoterapia durante al menos seis meses hasta la remisión de síntomas.</p>	<p>BPC</p>
<p>Si un paciente no ha respondido en absoluto al menos en la 6ta sesión de psicoterapia, discuta con ellos sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si existen factores personales, sociales, ambientales, condiciones físicas u otras condiciones de salud mental que puedan explicar por qué el tratamiento no está funcionando. • Si ha tenido problemas para seguir el plan de tratamiento (por ejemplo, si ha faltado a las sesiones con el terapeuta). • El diagnóstico y considerar la posibilidad de comorbilidades y la progresión de la severidad del trastorno depresivo que puedan limitar la respuesta a los tratamientos de la depresión. <p>Si se da cualquiera de estos casos, tome una decisión compartida con el paciente sobre la mejor manera de tratar de resolver los problemas planteados.</p>	<p>BPC</p>
<p>Si un paciente alcanzó la remisión de síntomas, dar de alta. De lo contrario, considerar las opciones de tratamiento de la respuesta inadecuada.</p>	<p>BPC</p>
<p>Pregunta 4: En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué combinación de dos fármacos antidepresivos se debería usar?</p>	
<p>En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas, sugerimos adicionar mirtazapina como terapia combinada con dos antidepresivos.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja</p>

	(⊕⊖⊖⊖)
En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con venlafaxina a dosis adecuadas, considerar adicionar mirtazapina como terapia combinada con dos antidepresivos.	BPC
Realizar un seguimiento continuo para controlar la respuesta a la dosis prescrita y monitorear la aparición de cualquier efecto adverso en el paciente. De haber alguno, evaluar si este se debe a la combinación de fármacos antidepresivos y considerar suspender su uso según la dosis administrada y la gravedad de los efectos adversos.	BPC
<p>Considere reevaluar la respuesta a la combinación de dos antidepresivos luego del periodo establecido individualizado para cada paciente. Si el paciente responde al tratamiento, continuar con farmacoterapia según el manejo individualizado del paciente. Tener en cuenta que la duración del tratamiento puede aumentar si el paciente presenta riesgo de recurrencia. Si el paciente presenta respuesta parcial o no respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discutir sobre la existencia de factores, problemas para seguir el plan terapéutico que pueden explicar el tratamiento fallido. • Evaluar la presencia de una patología subyacente. • Considerar optar por las otras alternativas de respuesta inadecuada. 	BPC
Pregunta 5. En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué opción de cambio a otro antidepresivo se debería usar?	
En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas, sugerimos el cambio a mirtazapina como una alternativa de manejo.	<p>Recomendación condicional a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas, considere prescribir el cambio a otro ISRS como una alternativa de manejo.	BPC
En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas, considere prescribir el cambio a venlafaxina como una alternativa de manejo.	BPC
Cuando se cambia de un fármaco ISRS a otro, la reducción del fármaco anterior y el aumento del nuevo fármaco suelen ser de forma gradual. Si se produce una respuesta insuficiente a la dosis terapéutica mínima del nuevo fármaco, considere ajustar la dosis dentro del rango terapéutico durante el tratamiento. Mantener las dosis que logran respuesta.	BPC
<p>Considere reevaluar la respuesta al cambio de antidepresivo luego del periodo establecido individualizado para cada paciente. Si el paciente responde al tratamiento, continuar con farmacoterapia según el manejo individualizado del paciente. Tener en cuenta que la duración del tratamiento puede aumentar si el paciente presenta riesgo de recurrencia. Si el paciente presenta respuesta parcial o no respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discutir sobre la existencia de factores, problemas para seguir el plan terapéutico que pueden explicar el tratamiento fallido. • Evaluar la presencia de una patología subyacente. 	BPC

<ul style="list-style-type: none"> Considerar optar por las otras alternativas de respuesta inadecuada. 	
Pregunta 6. En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué fármaco no antidepresivo se debería añadir?	
<p>En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, sugerimos agregar un antipsicótico de segunda generación (aripiprazol, quetiapina, risperidona, olanzapina, o ziprasidona) al tratamiento con un fármaco antidepresivo.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un antidepresivo a dosis adecuadas, sugerimos no agregar litio de forma rutinaria al tratamiento con un fármaco antidepresivo.</p>	<p>Recomendación condicional en contra</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p>En pacientes adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un antidepresivo a dosis adecuadas, se puede considerar agregar litio al tratamiento con un fármaco antidepresivo solo cuando el paciente tenga ideación suicida.</p>	BPC
<p>Al prescribir litio como adyuvante en depresión unipolar, se debe programar un dosaje de este al llegar a dosis terapéuticas (900-1200mg por día) y a los 5-7 días luego de cada incremento de dosis. Dosar litio antes de cualquier incremento de dosis si no se dispone de un control en las 2 semanas previas. Considerar que la concentración plasmática objetivo de litio se encuentra entre 0.6-1.2 mEq/L.</p>	BPC
<p>En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, sugerimos agregar lamotrigina al tratamiento con un fármaco antidepresivo.</p>	<p>Recomendación condicional a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p>Considere reevaluar la respuesta a la adición de fármaco no antidepresivo luego del periodo establecido individualizado para cada paciente. Si el paciente responde al tratamiento, continuar con farmacoterapia según el manejo individualizado del paciente. Tener en cuenta que la duración del tratamiento puede aumentar si el paciente presenta riesgo de recurrencia. Si el paciente presenta respuesta parcial o no respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Discutir sobre la existencia de factores, problemas para seguir el plan terapéutico que pueden explicar el tratamiento fallido. Evaluar la presencia de una patología subyacente. Considerar optar por las otras alternativas de respuesta inadecuada. 	BPC
Pregunta 7. En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, ¿se debería utilizar la terapia electroconvulsiva?	
<p>En pacientes adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, sugerimos ofrecer la terapia electroconvulsiva, tomando en cuenta las características del paciente.</p>	Recomendación condicional a favor

	Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)
<p>Considere la terapia electroconvulsiva para el tratamiento de episodio depresivo severo si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El paciente acepta la terapia electroconvulsiva en preferencia a otros tratamientos. • Se necesita una respuesta rápida (por ejemplo, si la depresión constituye una amenaza contra la vida porque la persona no está comiendo o bebiendo). • Otros tratamientos no han sido exitosos. 	BPC
<p>Considere la terapia electroconvulsiva por vía ambulatoria si es que se cumple todo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo de suicidio. • Enfermedad relativamente menos severa. • No alteración en el nivel nutricional o de hidratación del paciente. • Enfermedades médicas concomitantes no significativas. • Bajo riesgo anestésico. • Adecuado soporte familiar /cuidadores con la capacidad de proveer un transporte al hospital y del hospital a su domicilio. • Capacidad para cumplir con los preparativos para la terapia electroconvulsiva como ayunos y las indicaciones medicamentosas. • No evidencia de alteración cognitiva durante el curso de la terapia electroconvulsiva. <p>En caso de no cumplirse con todos los criterios, considere la hospitalización.</p>	BPC
<p>Considere realizar la terapia electroconvulsiva para personas con episodio depresivo severo en sesiones de 2 a 3 veces por semana, en función de la situación clínica, hasta lograr disminución de los síntomas depresivos.</p>	BPC

Recomendación basada en evidencias o buenas prácticas clínicas (BPC).

*Los enunciados de tamizaje de episodio depresivo fueron establecidos en la GPC para el Tamizaje y el Manejo del Episodio Depresivo Leve en el Primer Nivel de Atención, 2019 (1).

Tabla N°1. Instrumento de tamizaje de episodio depresivo – Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

Instrumento de tamizaje de episodio depresivo: Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)				
A. Datos del paciente				
• Nombre del paciente:				
• Número de historia clínica:				
• Fecha de atención:				
B. Tamizaje del episodio depresivo				
Durante los últimos 14 días, ¿con qué frecuencia le han molestado los siguientes problemas? (Marque con una "X")	Nunca	Varios días (1 a 6 días)	Más de la mitad de los días (7 a 11 días)	Casi todos los días (12 más días)
	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
1. Tener poco interés o placer en hacer las cosas				
2. Sentirse desanimado(a), deprimido(a), o sin esperanza				
3. Con problemas en dormirse o en mantenerse dormido(a), o en dormir demasiado				
4. Sentirse cansado(a) o tener poca energía sin motivo que lo justifique				
5. Tener poco apetito o comer en exceso				
6. Sentir mal acerca de sí mismo(a) o sentir que es un(a) fracasado(a) o que se ha fallado a sí mismo o a su familia				
7. Tener dificultad para concentrarse en las cosas que hace como leer el periódico o mirar televisión				
8. Se mueve o habla tan lentamente que otra gente se podría dar cuenta o de lo contrario, está tan agitado(a) o inquieto(a) que se mueve mucho más de lo acostumbrado				
9. Se le han ocurrido pensamientos de que sería mejor estar muerto(a) o de que quisiera hacerse daño de alguna forma buscando morir				
C. Sumatoria de puntajes				
Sumatoria de puntajes				
D. Resultado del tamizaje				
<ul style="list-style-type: none"> • Sumatoria de puntajes de las columnas ≥ 10 puntos: Tamizaje positivo para episodio depresivo. <ul style="list-style-type: none"> ○ Puntaje de 10-14: episodio depresivo leve ○ Puntaje de 15-19: episodio depresivo moderado ○ Puntaje de 20-27: episodio depresivo severo • Sumatoria de puntajes de las columnas < 10 puntos: Tamizaje negativo para episodio depresivo. 				

Fuente: Guía de Práctica Clínica para el Tamizaje y el Manejo del Episodio Depresivo Leve en el Primer Nivel de Atención, 2019 (1).

Tabla N° 2. Características de los antidepresivos en EsSalud, dosis e incremento gradual de dosis inicial en caso de no respuesta.

Grupo farmacológico	Antidepresivo	Presentación (Petitorio EsSalud 2022)	Dosis inicial†	Incremento gradual de la dosis inicial en caso de no respuesta	Dosis máxima*‡	Dosis inicial en adultos mayores	Efectos adversos frecuentes
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)	Fluoxetina (clorhidrato)	Tableta de 20 mg	20 mg por día	20 mg cada dos semanas	80 mg por día	10 mg por día	Disminución de la libido sexual, ansiedad, sequedad de mucosas, náuseas, alteración del sueño, disminución de peso
	Sertralina (hidrocloruro)	Tableta de 50 mg	50 mg por día	25-50 mg cada semana	200 mg por día	25 mg por día	Disminución de la libido sexual, diarrea, ansiedad, sequedad de mucosa, náuseas, aumento de peso
Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN)	Venlafaxina XR (XR: liberación prolongada)	Cápsula de 75 mg	75 mg por día	75 mg cada semana	225 mg por día §	75 mg por día	Disminución de la libido sexual, náuseas, vómitos
Antidepresivos Atípicos (AA)	Mirtazapina	Tableta de 30 mg	15 mg por día (antes de dormir)	15 mg cada semana	45 mg por día	7.5 mg por día (antes de dormir)	Incremento del apetito, ganancia de peso, disturbio del sueño
Antidepresivos Tricíclicos (AT)	Amitriptilina	Tableta de 25 mg	25-50 mg por día (una sola dosis antes de dormir o en dosis divididas)	25-50 mg cada semana	300 mg por día †	10-25 mg por día (antes de dormir)	Mioclonías, disfunción eréctil, diaforesis, arritmias (consideraciones en pacientes con antecedente de cardiopatías)
	Clomipramina (clorhidrato)	Tableta de 25 mg	25-50 mg por día (antes de dormir)	50 mg cada 1-3 días	250 mg por día	10-25 mg por día (antes de dormir)	

*Dosis máxima permitida del antidepresivo y no necesariamente la dosis requerida para el manejo del episodio depresivo moderado o severo.

† Considerar que la dosis de amitriptilina no suele ser mayor de 150 mg para el manejo del episodio depresivo.

‡ Rango de dosis aprobada por la FDA y EMA, adaptado de la RS de Cipriani 2018 (2).

§ En caso solo se cuente con venlafaxina con liberación inmediata, considerar que la dosis máxima es hasta 375 mg/día.

Fuente: Adaptado de la GPC del Departamento de Defensa de Estados Unidos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor 2022 (3), la GPC de para el Tamizaje y el Manejo del Episodio Depresivo Leve en el Primer Nivel de Atención de EsSalud 2019 (1), y la RS de Cipriani 2018 (2).

Tabla N° 3. Opciones de psicoterapias para el manejo en pacientes con episodio depresivo moderado o severo.

Tipo de psicoterapia*	Administración	Características	Otras consideraciones
Terapia cognitivo conductual (TCC)	<ul style="list-style-type: none"> Intervención individual a cargo de un psiquiatra o psicólogo con formación en psicoterapia†. Suele constar de 16 sesiones regulares, aunque pueden necesitarse sesiones adicionales. Se administra según los manuales de tratamiento actuales. 	<ul style="list-style-type: none"> Se centra en cómo interactúan los pensamientos, creencias actitudes, sentimientos y comportamiento, y enseña habilidades para afrontar situaciones de la vida de forma diferente. Se centra en resolver los problemas actuales. 	<ul style="list-style-type: none"> Puede ser útil para las personas con pensamientos negativos o patrones de conducta poco útiles que desean cambiar. La persona debe estar dispuesta a completar deberes para casa.
Terapia de activación conductual	<ul style="list-style-type: none"> Intervención individual a cargo de un psiquiatra o psicólogo con formación en psicoterapia†. Suele constar de 12 a 16 sesiones regulares, aunque pueden necesitarse sesiones adicionales. Se administra según los manuales de tratamiento actuales. 	<ul style="list-style-type: none"> Se centra en identificar la relación entre las actividades de una persona y su estado de ánimo. Ayuda a la persona a reconocer patrones y a planificar cambios prácticos que reduzcan la evitación y se centren en comportamientos relacionados con la mejora del estado de ánimo. Se centra en resolver los problemas actuales. No se dirige directamente a sentimientos. 	<ul style="list-style-type: none"> Puede ser útil para las personas con retraimiento social, realizan menos cosas, inactividad, o ha seguido un cambio de circunstancias o de rutina. La persona debe estar dispuesta a completar deberes para casa.
Terapia de resolución de problemas	<ul style="list-style-type: none"> Intervención individual a cargo de un psiquiatra o psicólogo con formación en psicoterapia†. Suele constar de 6 a 12 sesiones regulares, aunque pueden necesitarse sesiones adicionales. Se administra según los manuales de tratamiento actuales. 	<ul style="list-style-type: none"> Se centra en identificar problemas, generar soluciones, seleccionar la mejor opción, desarrollar un plan y evaluar si ha ayudado a resolver el problema. Se centra en resolver los problemas actuales. 	<ul style="list-style-type: none"> Puede ser útil para las personas que quieren afrontar dificultades actuales y mejorar las experiencias futuras. La persona debe estar dispuesta a completar deberes para casa.
Terapias cognitivo-conductuales de la tercera ola	<ul style="list-style-type: none"> Intervención individual a cargo de un psiquiatra o psicólogo con formación en psicoterapia†. Suele constar de 8 sesiones regulares para TCC basada en la atención plena y 12 a 16 sesiones para la terapia de aceptación y compromiso, aunque pueden ser necesarias sesiones adicionales. Se administra según los manuales de tratamiento actuales. 	<ul style="list-style-type: none"> Se centra en los aspectos contextuales de la conducta y cómo adaptarla hacia algo más saludable, en lugar de eliminarla. La terapia de aceptación y compromiso se centra en reducir la evitación experiencial y aumentar el comportamiento basado en valores. La TCC basada en la atención plena se centra en ser consciente de los sentimientos y pensamientos para buscar un afrontamiento positivo. Se centra en resolver los problemas actuales. 	<ul style="list-style-type: none"> Puede ser útil para pacientes con pensamientos de rumiación y evitación de determinadas situaciones o supresión de pensamientos. La persona debe estar dispuesta a completar deberes para casa.
Psicoterapia interpersonal (TIP)	<ul style="list-style-type: none"> Intervención individual a cargo de un psiquiatra o psicólogo con formación en psicoterapia†. Suele constar de 16 sesiones regulares, aunque pueden ser necesarias sesiones adicionales. Se administran según los manuales de tratamiento actuales. 	<ul style="list-style-type: none"> Se centra en identificar cómo las relaciones interpersonales o las circunstancias están relacionadas con los sentimientos de depresión, explorar las emociones y cambiar las respuestas interpersonales. Se centra en resolver los problemas actuales. El objetivo es cambiar los patrones de relación en lugar de dirigirse directamente a los pensamientos depresivos asociados. 	<ul style="list-style-type: none"> Puede ser útil para personas con depresión asociada a dificultades interpersonales, especialmente para adaptarse a transiciones en las relaciones, pérdidas o cambios en los roles interpersonales. Requiere la voluntad de examinar las relaciones interpersonales.
Terapia psicodinámica a corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> Intervención individual a cargo de un psiquiatra o psicólogo con formación en psicoterapia†. Suele constar de 16 sesiones regulares, aunque pueden ser necesarias sesiones adicionales. 	<ul style="list-style-type: none"> Se centra en reconocer sentimientos difíciles en relaciones significativas y situaciones estresantes, y en identificar cómo pueden repetirse los patrones. Se centra tanto en el insight como en el afecto. 	<ul style="list-style-type: none"> Puede ser útil para personas con dificultades emocionales y de desarrollo en las relaciones que contribuyen a su depresión. Puede ser menos adecuado para personas que no quieran

	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliza un protocolo validado específicamente desarrollado para la depresión. 	<ul style="list-style-type: none"> • Relación entre terapeuta y persona con depresión está enfocado en apoyo al trabajo a través de conflictos actuales. 	<p>centrarse en sus propios sentimientos, o que no deseen o no se sientan preparadas para hablar de relaciones cercanas y/o familiares.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centrarse en experiencias dolorosas en relaciones cercanas y/o familiares podría ser inicialmente angustioso.
Terapia de revisión de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Intervención individual a cargo de un psiquiatra o psicólogo con formación en psicoterapia†. • Suele constar de 8 sesiones regulares, aunque pueden ser necesarias sesiones adicionales. • Se administran según los manuales de tratamiento actuales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se centra en recordar eventos y experiencias pasadas con la intención de llegar a comprender que la propia vida ha sido y sigue siendo significativa y positiva. • Es importante explorar todas las fases evolutivas hasta llegar al momento presente donde se realiza una síntesis de toda la vida. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede ser útil para paciente que necesitan apoyo para hacer frente a las adversidades de la vida.

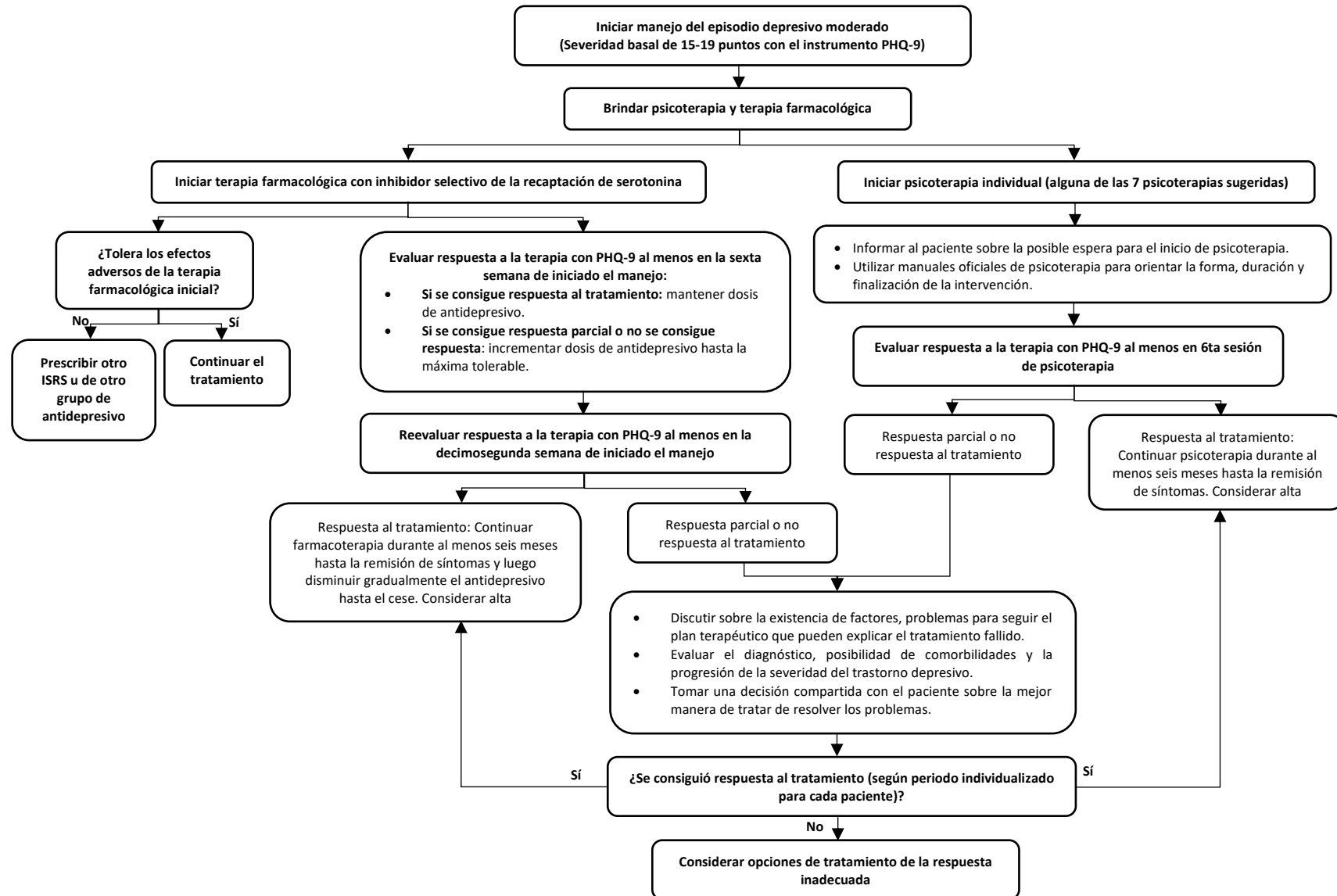
*Se muestran las psicoterapias sin orden de prioridad.

† El EsSI (Servicio de Salud Inteligente de EsSalud) solo permite la codificación de psicoterapia (90804 o 90806 o 90806.05 o 90806.06 o 90832 o 90834 o 90837 o 90860 o 96100.11) para médicos psiquiatras y psicólogos.

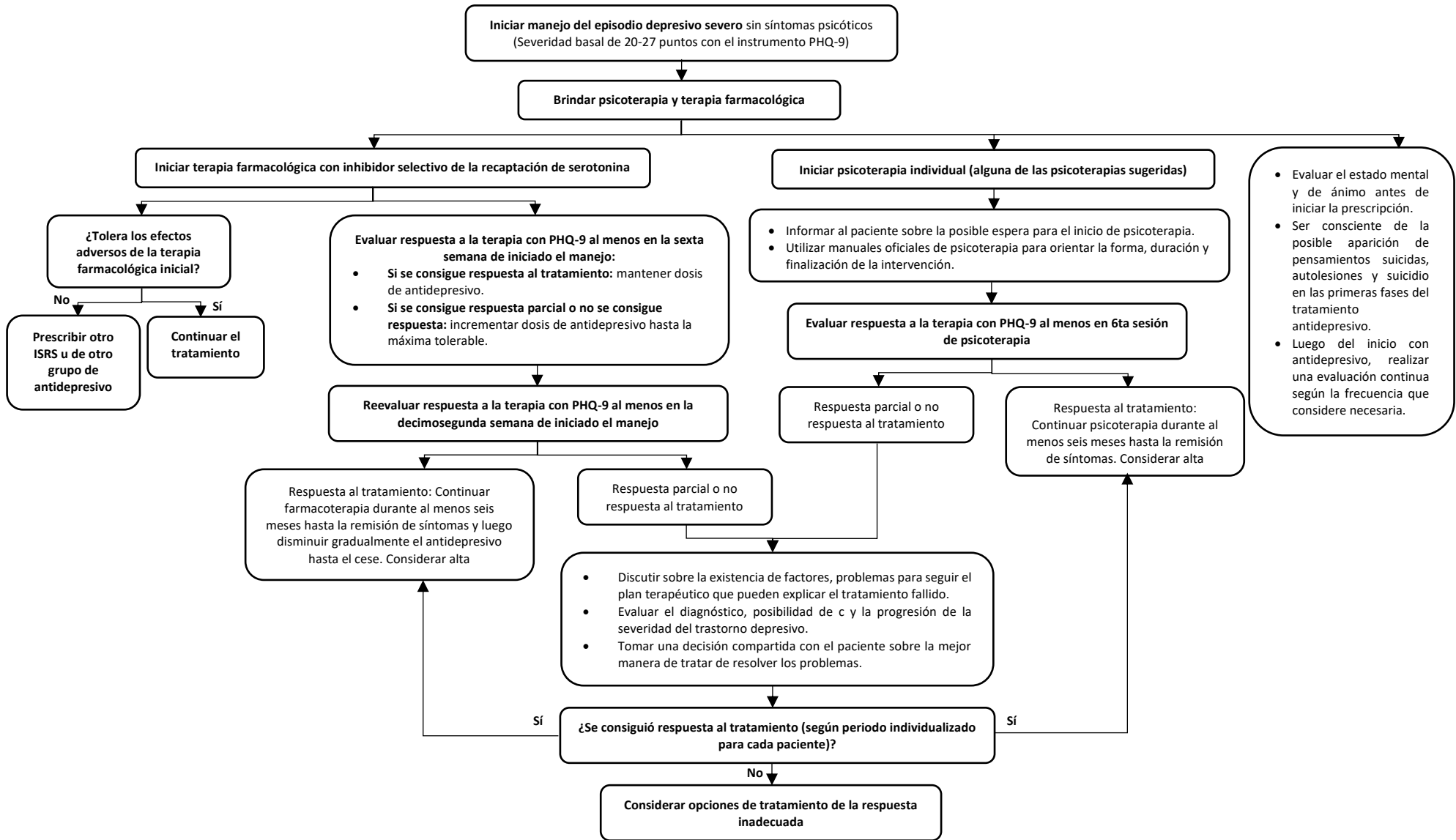
Fuente: Adaptado de la GPC NICE 2022 (4) y en consenso con el GEG de la presente guía.

II. Flujogramas

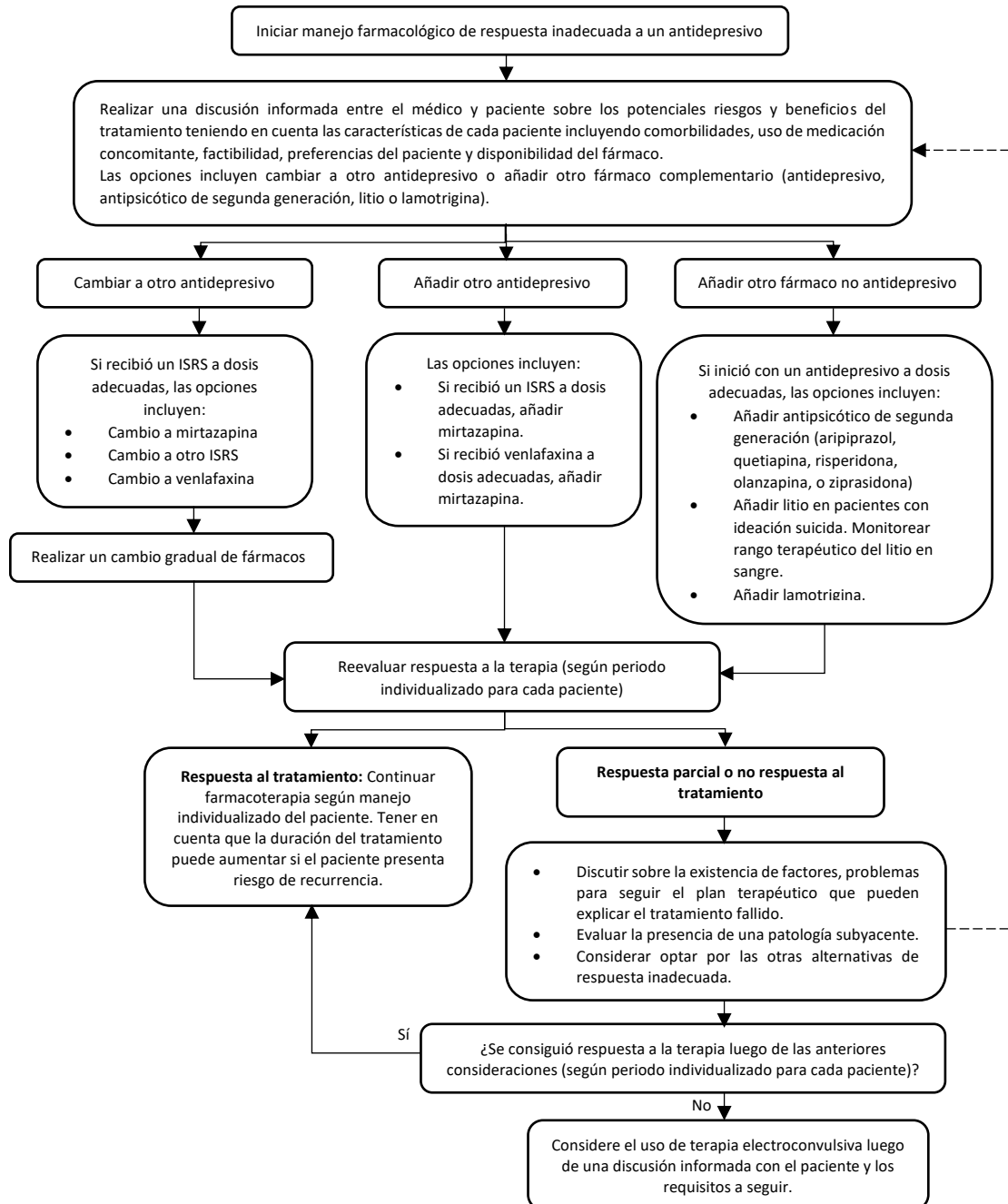
Flujograma 1. Manejo del episodio depresivo moderado



Flujograma 2. Manejo del episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos



Flujograma 3. Manejo farmacológico de la respuesta inadecuada a un antidepresivo



III. Generalidades

Introducción

La depresión es un importante problema de salud pública mundial (5). Esta condición aumenta el riesgo de suicidio, el riesgo de complicaciones de comorbilidades, el uso de los servicios de salud y los costos de atención, y la mortalidad general (6). La Organización Mundial de la Salud estima que el 5% de los adultos sufren de depresión a nivel mundial (6). En el Perú, la prevalencia de síntomas depresivos moderados y severos en adultos en el año 2018 fue del 3.9% y 2.5%, respectivamente (7).

En el episodio depresivo, la persona experimenta un primer y único episodio de estado deprimido durante al menos dos semanas y puede clasificarse en leve, moderado o severo, en función de la severidad de los síntomas y el impacto en la vida cotidiana de la persona (6). El uso del cuestionario Patient Health Questionnaire (PHQ-9) se utiliza frecuentemente para la evaluación de la severidad de los síntomas depresivos en población peruana (7, 8).

El manejo adecuado de los casos de episodio depresivo moderado o severo reducirían la mortalidad y las complicaciones de estas condiciones ya que la disminución de la severidad y duración de un episodio depresivo aumentaría la mejoría y disminuiría la recaída (5, 6). Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones para el manejo ambulatorio del episodio depresivo moderado y episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos, con el fin de contribuir a reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, y reducir las complicaciones de los pacientes con esta condición.

- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes adultos con episodio depresivo moderado asegurados a EsSalud.
 - Pacientes adultos con episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos asegurados a EsSalud.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con episodio depresivo moderado y del paciente con episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos.

- Las recomendaciones serán aplicadas por médicos psiquiatras, médicos residentes de psiquiatría, médicos gestores, y psicólogos con formación en psicoterapia que han sido formados, a partir del segundo nivel de atención de EsSalud. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud.
- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de atención ambulatoria de psiquiatría y de salud mental, en lo que corresponda desde el segundo nivel de atención de EsSalud.

Proceso o procedimiento a estandarizar

- Nombre y código CIE-10
 - Episodio depresivo moderado (F32.1)
 - Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos (F32.2)

IV. Metodología

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión “in extenso”, la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html).

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

a. Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):

Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos, médicos psiquiatras y psicólogos.

b. Formulación de preguntas:

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 7 preguntas clínicas, cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (o *outcomes*) de interés.

c. Búsqueda y selección de la evidencia:

Para cada pregunta PICO, durante abril a noviembre del 2023, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable según el instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-II* (AMSTAR II) modificado por EsSalud (9), se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

d. Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos:

Para cada desenlace de cada pregunta PICO, se evaluó la certeza de la evidencia siguiendo la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (10).

Asimismo, se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace (diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos, o diferencias de medias para desenlaces numéricos). Para el cálculo de las diferencias de riesgos, se consideró que la incidencia del desenlace en el grupo control fue la reportada por el cuerpo de la evidencia, salvo se mencione lo contrario para alguna pregunta.

e. Formulación de las recomendaciones:

El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, usando los marcos *Evidence to Decision* (EtD) de la metodología GRADE (11, 12). Para ello, tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes, 4) Equidad, 5) Factibilidad de las opciones en EsSalud, y 6) Uso de recursos. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG, por consenso o por mayoría simple, formuló cada recomendación, asignándole una fuerza (fuerte o condicional) y una certeza de la evidencia (alta, moderada, baja, o muy baja) (**Tabla N° 4**).

Tabla N° 4. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación

Enunciado	Significado
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos seguros que al dar la intervención en lugar del comparador, causaremos/evitaremos/aumentaremos/disminuiremos/no modificaremos cierto desenlace.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente causaremos/evitaremos/aumentaremos/disminuiremos/no modificaremos cierto desenlace.
Baja (⊕⊕○○)	Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que causemos/evitemos/aumentemos/disminuyamos/no modifiquemos cierto desenlace.
Muy baja (⊕○○○)	Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que causemos/evitemos/aumentemos/disminuyamos/no modifiquemos cierto desenlace, aunque la evidencia es incierta.
Certeza de una recomendación	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe seguirse en todos los casos, salvo excepciones puntuales y bien justificadas. Se usó el término “ Recomendamos ”
Recomendación condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación se seguirá en la gran mayoría de casos, aunque podría ser oportuno no aplicarlas en algunos casos, siempre que esto sea justificado. Se usó el término “ Sugerimos ”

f. Formulación de buenas prácticas clínicas:

El GEG formuló buenas prácticas clínicas (BPC), usualmente en base a su experiencia clínica o a adopciones de otras guías o protocolos.

g. Revisión por expertos externos:

La presente GPC fue revisada en reuniones con especialistas representantes de otras instituciones y tomadores de decisiones de EsSalud. Asimismo, su versión extensa fue enviada por vía electrónica a expertos externos para su revisión. Cuando fue pertinente, el GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

h. Actualización de la GPC:

La presente GPC tiene una vigencia de cinco años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión.

V. Recomendaciones

La presente GPC abordó 7 preguntas clínicas, y se formularon 9 recomendaciones (9 condicionales), 28 BPC, y 3 flujogramas (**Tablas 1, 2 y 3; Figuras 1, 2 y 3**).

Pregunta 1. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿se debería brindar solo tratamiento farmacológico o añadir psicoterapia?

En pacientes con depresión moderada a severa, la tasa de respuesta a la monoterapia antidepressiva inicial es del 60% y solo se producen remisiones de los síntomas en aproximadamente 40% de pacientes luego de la administración de antidepressivos (13). Por ello, es frecuente que se añada el tratamiento psicoterapéutico para ayudar a la recuperación y prevenir la recaída y la recurrencia.

Evidencia: Encontramos que la GPC NICE 2022 (4) realizó una RS, se seleccionó esta RS por su calidad metodológica, ser reciente y reportar los desenlaces de interés.

Beneficios: En adultos con episodio depresivo moderado o severo, si a 1000 personas brindamos farmacoterapia más psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia, podría ser que modifiquemos la remisión de síntomas en 133 pacientes (+27 a +274), y los síntomas depresivos a partir de 3 meses de seguimiento en 0.58 desviaciones estándar menos (-0.06 a -0.89), aunque la evidencia es incierta. Sin embargo, podría ser que no modifiquemos la capacidad funcional global, el deterioro funcional, y la discontinuación por efectos adversos.

Daños: En adultos con episodio depresivo moderado o severo, si a 1000 personas brindamos farmacoterapia más psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por efectos adversos.

Recomendación: En adultos con episodio depresivo moderado o severo, los beneficios de brindar la farmacoterapia con psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia se consideraron pequeños (puesto que el **tamaño de los efectos** para síntomas depresivos fue inciertos, el **tamaño de los efectos** para remisión de síntomas fue pequeño, y el **tamaño de los efectos** para el resto de los desenlaces no se consideró importante) y los daños se consideraron triviales (puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por efectos adversos). El panel decidió acotar en la recomendación que se debería valorar la disponibilidad de recursos que cuenta el establecimiento de salud antes de indicar psicoterapia a un paciente con depresión. Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la farmacoterapia con psicoterapia. Debido a que la certeza general de la evidencia fue **baja**, esta recomendación fue **condicional**.

Pregunta 2. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué fármacos antidepressivos se deberían usar como manejo inicial?

Varias clases de fármacos antidepressivos se pueden utilizar para el manejo de primera línea para el episodio depresivo moderado o severo, los cuales según su mecanismo de acción se clasifican en: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepressivos atípicos (AA), antidepressivos tricíclicos (AT),

e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (14). EsSalud cuenta con los siguientes antidepresivos: fluoxetina, sertralina (ISRS); venlafaxina (IRSN); mirtazapina (AA); amitriptilina y clomipramina (AT). En la práctica habitual, los médicos psiquiatras disponen de una gama de antidepresivos y necesitan realizar la elección del fármaco para cada paciente, teniendo en cuenta los síntomas del cuadro depresivo, interacciones farmacológicas, disponibilidad del fármaco, comorbilidades, eventos adversos y preferencias del paciente (14-16).

Evidencia: Encontramos que la RS Cipriani 2018 (2) evaluó las comparaciones entre los diferentes antidepresivos, se seleccionó esta RS por tener el mayor número de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y reportar los desenlaces de interés.

Beneficios: Esta RS encontró que, en personas con episodio depresivo moderado o severo, todos los antidepresivos con los que cuenta EsSalud (fluoxetina, sertralina, mirtazapina, venlafaxina, clomipramina y amitriptilina) tuvieron mayor respuesta y remisión de síntomas que el placebo. La amitriptilina, mirtazapina y venlafaxina tuvieron mayor respuesta que la fluoxetina, sin embargo, el efecto fue pequeño.

Daños: Esta RS encontró que, en personas con episodio depresivo moderado o severo, la aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa) fue similar entre la mayoría de antidepresivos a excepción de la clomipramina, la cual fue la menos aceptable, este efecto fue moderado. Con respecto a la discontinuación por eventos adversos, la amitriptilina, clomipramina y venlafaxina tuvieron mayor efecto. Los estimados puntuales para ISRS (fluoxetina y sertralina) fueron los mayores, lo cual sugiere que podrían ser más aceptables en comparación con los demás antidepresivos.

Recomendación: En adultos con episodio depresivo moderado o severo, al evaluar las comparaciones entre los antidepresivos de interés, se encontró diferencias pequeñas en el desenlace de respuesta, por lo cual se consideró que no favorecía de manera significativa a un antidepresivo frente a los demás. Para daños (aceptabilidad y discontinuación por eventos adversos), el GEG consideró que el balance podría favorecer al grupo de antidepresivos ISRS (fluoxetina y sertralina) y no favorecería al uso de clomipramina ni amitriptilina. Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de los antidepresivos ISRS. Debido a que la certeza de evidencia fue **muy baja**, a que puede haber otros factores que influyeran en la elección del antidepresivo inicial como las preferencias del paciente, la presencia de contraindicaciones, comorbilidades, interacciones con otros fármacos, disponibilidad del antidepresivo, y la presencia de eventos adversos, se decidió emitir una recomendación **condicional**.

Pregunta 3. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué psicoterapia se debería usar como manejo inicial?

Junto con los antidepresivos, la psicoterapia forma parte del manejo de primera línea para episodio depresivo moderado o severo (17). Actualmente, existen diversos tipos de psicoterapia, cada una con técnicas diferentes y unas más estudiadas que otras como la terapia cognitivo conductual (18). En EsSalud se aplican diversos tipos de psicoterapia dependiendo principalmente de la capacitación previa del terapeuta, por lo cual es necesario identificar cuáles deberían usarse para el manejo de pacientes con episodio depresivo moderado o severo.

Evidencia: Encontramos que la RS de Cuijpers 2021 (19) evaluó las comparaciones entre las diferentes psicoterapias, se seleccionó esta RS por ser reciente y reportar los desenlaces de interés.

Beneficios: Esta RS encontró que, en personas con episodio depresivo moderado o severo, las psicoterapias (terapia cognitivo conductual, activación conductual, resolución de problemas, terapias de la tercera ola, terapia interpersonal, terapia psicodinámica y terapia de revisión de vida) tuvieron mayor respuesta y remisión de síntomas que el asesoramiento de apoyo no directivo. Los efectos deseados en respuesta al tratamiento se consideraron entre pequeños e inciertos. Además, las psicoterapias tuvieron mayor respuesta a largo plazo que el asesoramiento de apoyo no directivo.

Daños: En personas con episodio depresivo moderado o severo, la elección de una de las opciones de psicoterapia en comparación con el resto de las evaluadas podría no modificar la aceptabilidad o discontinuación por cualquier causa.

Recomendación: En adultos con episodio depresivo moderado o severo, los beneficios de brindar algún tipo de psicoterapia en lugar de asesoramiento de apoyo no directivo fueron mejores (**el tamaño de los efectos** para respuesta al tratamiento fue entre pequeños e inciertos, y **el tamaño de los efectos** para el resto de los desenlaces no se consideró importante) y los daños se consideraron triviales (puesto que podría no haber modificaciones en el abandono del tratamiento por todas las causas). Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de alguna de las siete psicoterapias evaluadas. El panel decidió acotar en la recomendación que se debería valorar la disponibilidad de recursos que cuenta el establecimiento de salud antes de indicar psicoterapia a un paciente con depresión. Debido a que la certeza general de la evidencia fue **muy baja**, esta recomendación fue **condicional**.

Pregunta 4. En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué combinación de dos fármacos antidepresivos se debería usar?

A pesar de contar con fármacos para tratar depresión mayor, solo el 30-50% de pacientes con un episodio depresivo mayor unipolar logran la remisión de síntomas con el tratamiento de primera línea ofrecido con monoterapia con ISRS (17). Se puede buscar combinaciones de fármacos, generalmente de mecanismos de acción diferente, para lograr un mejor desenlace clínico.

Adición de mirtazapina a la monoterapia con ISRS versus continuar con la monoterapia con ISRS

Evidencia: Encontramos que la GPC NICE 2022 (4) realizó una RS, se seleccionó esta RS por su calidad metodológica, ser reciente y reportar los desenlaces de interés.

Beneficios: En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas, si 1000 personas reciben terapia combinada en lugar de monoterapia, podría ser que aumentemos la remisión de síntomas en 75 pacientes (+10 a +153) y la respuesta al tratamiento en 78 pacientes (+25 a +139), podría ser que disminuyamos la sintomatología depresiva en 0.26 desviaciones estándar menos (-0.44 a -0.09), podría ser que aumentemos el funcionamiento global en 0.92 desviaciones estándar más

(+0.10 a +1.72), aunque la evidencia es incierta. Sin embargo, podría ser que no modifiquemos la calidad de vida.

Daños: En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas, si 1000 personas reciben terapia combinada en lugar de monoterapia, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos, aunque la evidencia es incierta.

Recomendación: En adultos con episodio depresivo moderado o severo, los beneficios de brindar la terapia combinada adicionando mirtazapina a un ISRS en lugar de solo continuar con el ISRS se consideraron pequeños ya que, si bien **el tamaño de los efectos** para la remisión de síntomas fue estadísticamente significativo y clínicamente importante, **el tamaño de los efectos** para la disminución de la sintomatología depresiva como el aumento de la respuesta al tratamiento solo fueron estadísticamente significativos pero no clínicamente importantes, además, **el tamaño de efecto** la funcionalidad global, a pesar de ser clínica y estadísticamente significativo, proviene de evidencia incierta. Los daños se consideraron triviales puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos. Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la terapia combinada con mirtazapina y un ISRS. Debido a que la certeza general de la evidencia fue **muy baja**, esta recomendación fue **condicional**.

Adición de mirtazapina a la monoterapia con venlafaxina versus continuar con la monoterapia con venlafaxina

Evidencia: Se realizó una búsqueda sistemática para responder esta pregunta, sin encontrar RS. Se encontraron dos ECA: Carpenter 2002 (20) y Kessler 2018 (21). La población de estos dos ECA fueron pacientes adultos con episodio depresivo mayor que tuvieron al menos 4 semanas de monoterapia con ISRS o IRSN. Solo el 10% en Kessler 2018 (21) y el 11% en Carpenter 2002 (20) recibieron el antidepresivo de interés (venlafaxina). Estos estudios no brindaron estimados por separado para este desenlace en el subgrupo que recibió venlafaxina. Debido a las características de los dos ECA encontrados, se consideró que no se podría tomar decisiones en base a sus resultados. Por ello, se decidió emitir una BPC al respecto.

Justificación de la BPC: En personas con episodio depresivo moderado o severo que no han respondido al tratamiento con venlafaxina en monoterapia, el GEG consideró que se adicione mirtazapina a la terapia, considerando de manera individualizada toda la información disponible del paciente incluyendo comorbilidades, uso de medicación concomitante, factibilidad, preferencias del paciente y disponibilidad del fármaco en el establecimiento de salud.

Esto va de acuerdo con lo recomendado por las GPC del ACP 2023 (22), NICE 2022 (4) y la herramienta de toma de decisiones basada en evidencias UpToDate® (23). Así mismo, está respaldado por la evidencia indirecta proporcionada por la RS de Henssler 2022 (24) que muestra la eficacia de la combinación de dos antidepresivos, especialmente de uno que inhiba la recaptación de monoaminas junto con un antagonista del receptor α_2 adrenérgico, en pacientes que no respondieron al tratamiento previo sin modificar el número de retiros por cualquier causa o por efectos adversos.

Pregunta 5. En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué opción de cambio a otro antidepresivo se debería usar?

Cuando los pacientes no responden suficientemente al tratamiento con el antidepresivo inicial a dosis adecuadas, una de las opciones de segundo paso es el cambio de antidepresivo (4, 25, 26). Esta opción consiste en pasar de un antidepresivo ineficaz a un nuevo antidepresivo de una misma clase (por ejemplo, de un ISRS a otro ISRS) o diferente (por ejemplo, de un ISRS a un ISRN), luego de asegurarse de que la dosis del antidepresivo inicial ha sido adecuada y el paciente ha tenido adherencia (25).

Cambio a mirtazapina versus continuar con el mismo ISRS

Evidencia: Encontramos que la GPC NICE 2022 (4) realizó una RS, se seleccionó esta RS por su calidad metodológica, ser reciente y reportar los desenlaces de interés.

Beneficios: En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas, si 1000 personas cambian a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS, podría ser que aumentemos la remisión de síntomas en 61 pacientes (+11 a +120), aunque la evidencia es incierta. Sin embargo, podría ser que no modifiquemos la sintomatología depresiva, aunque la evidencia es incierta; probablemente no modifiquemos la sintomatología depresiva a los 4 meses ni la remisión de síntomas a los 4 meses, y podría que no modifiquemos la respuesta al tratamiento.

Daños: En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas, si 1000 personas cambian a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa, aunque la evidencia es incierta. No se encontró evidencia para el desenlace de discontinuación por efectos adversos.

Recomendación: En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento con un ISRS (fluoxetina o sertralina) a dosis adecuadas, los beneficios de cambiar a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS se consideraron pequeños (puesto que el **tamaño de los efectos** para remisión de síntomas fue pequeño, y el **tamaño de los efectos** para el resto de los desenlaces no se consideró importante) y los daños se consideraron triviales (puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa). Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso del cambio a mirtazapina. El panel decidió acotar en la recomendación que se debería valorar la disponibilidad del fármaco que cuenta el establecimiento de salud antes de indicarlo a un paciente con depresión. Debido a que la certeza general de la evidencia fue **muy baja**, esta recomendación fue **condicional**.

Cambio a otro ISRS versus continuar con el mismo ISRS

Evidencia: Se realizó una búsqueda sistemática para responder esta pregunta, sin encontrar RS ni ECA. Por ello, se decidió emitir una BPC al respecto.

Justificación de la BPC: El GEG consideró que se cambie a otro ISRS considerando de manera individualizada toda la información disponible del paciente incluyendo comorbilidades, uso de medicación concomitante, preferencias del paciente, tolerancia al nuevo fármaco y disponibilidad del fármaco en el establecimiento de salud. Esto va de acuerdo con lo recomendado por las GPC RANZCP 2020 (26) y CANMAT 2016 (27), y la herramienta de toma de decisiones basada en evidencias UpToDate® (28).

Cambio a venlafaxina versus continuar con un ISRS

Evidencia: Se realizó una búsqueda sistemática para responder esta pregunta, sin encontrar RS ni ECA. Por ello, se decidió emitir una BPC al respecto.

Justificación de la BPC: El GEG consideró que se cambie a venlafaxina considerando de manera individualizada toda la información disponible del paciente incluyendo comorbilidades, uso de medicación concomitante, preferencias del paciente, tolerancia al nuevo fármaco y disponibilidad del fármaco en el establecimiento de salud. Esto va de acuerdo con lo recomendado por las GPC RANZCP 2020 (26) y CANMAT 2016 (27), y la herramienta de toma de decisiones basada en evidencias UpToDate® (28).

Pregunta 6. En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, qué fármaco no antidepresivo se debería añadir?

Para los pacientes que no lo logren la respuesta con un antidepresivo, se puede optar por opciones de tratamiento como agregar un antipsicótico de segunda generación, agregar litio, o agregar lamotrigina a la terapia con fármaco antidepresivo. EsSalud cuenta con litio, lamotrigina y los siguientes antipsicóticos: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, y ziprasidona. Una de las preocupaciones al brindar una combinación de fármacos es el desarrollo de efectos adversos importantes que podrían disminuir la adherencia al esquema brindado (29).

Agregar un antipsicótico al tratamiento con un antidepresivo versus continuar solo con un antidepresivo

Evidencia: Encontramos que la RS de Yan 2022 (30) evaluó las comparaciones entre la adición diferentes antipsicóticos de segunda generación a la monoterapia con ISRS o IRSN, se seleccionó esta RS por ser reciente y reportar los desenlaces de interés.

Beneficios: En adultos con episodio depresivo moderado o severo no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, el agregar un antipsicótico de segunda generación a la terapéutica tuvo mayor respuesta y remisión que placebo, pero no hubo diferencias entre los antipsicóticos. Los efectos deseados se consideraron pequeños.

Daños: En adultos con episodio depresivo moderado o severo no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, la discontinuación por cualquier causa no mostró diferencias al comparar antipsicóticos con placebo, excepto quetiapina. Aripiprazol, quetiapina y ziprasidona mostraron más discontinuación por eventos adversos que placebo.

Recomendación: En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, para los desenlaces de respuesta al tratamiento y remisión de síntomas, adicionar un antipsicótico comparado con adicionar placebo, todos los antipsicóticos alcanzaron significancia estadística o fueron marginalmente significativos (ziprasidona) y el **tamaño de efecto** en ambos desenlaces se consideró pequeño. El **tamaño de efecto** en los desenlaces de daño se consideró trivial puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa y la dosis de antipsicótico utilizada influiría bastante en la discontinuación por efectos adversos. Por ello, se emitió una recomendación **a favor** de la adición de un antipsicótico de segunda generación al

tratamiento con un antidepresivo. Debido a que la certeza general de la evidencia fue **muy baja**, esta recomendación fue **condicional**.

Agregar litio al tratamiento con un antidepresivo versus continuar solo con un antidepresivo

Evidencia: Encontramos que la GPC NICE 2022 (4) realizó una RS, se seleccionó esta RS por su calidad metodológica, ser reciente y reportar los desenlaces de interés.

Beneficios: En adultos con episodio depresivo moderado o severo no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, si 1000 personas adicionan litio al tratamiento con un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la sintomatología depresiva, la remisión de síntomas ni la respuesta al tratamiento, aunque la evidencia es incierta.

Daños: En adultos con episodio depresivo moderado o severo no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, si 1000 personas adicionan litio al tratamiento con un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos, aunque la evidencia es incierta.

Recomendación: En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, los beneficios de adicionar litio al tratamiento con un antidepresivo en lugar de solo continuar con el antidepresivo se consideraron triviales ya que los **tamaños de efecto** de los desenlaces respuesta al tratamiento y remisión de síntomas fueron clínicamente importantes pero no estadísticamente significativos, además, **el tamaño de efecto** para la disminución de la sintomatología depresiva no fue ni clínica ni estadísticamente significativo. Los daños se consideraron desconocidos puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos pero la evidencia es incierta. Por este motivo, se emitió una recomendación **en contra** de la adición de litio en pacientes con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un antidepresivo. Debido a que la certeza general de la evidencia fue **muy baja**, esta recomendación fue **condicional**.

Justificación de las BPC relevantes: Debido a los resultados obtenidos, la necesidad de dosajes continuos y los efectos adversos asociados al tratamiento con litio, el GEG decidió restringir su uso solo a pacientes que presenten ideación suicida. Esto coincide con la GPC de evaluación y manejo de pacientes con riesgo de suicidio del Departamento de Defensa de Estados Unidos 2019 (31) que sugiere el uso de litio para reducir el riesgo de muerte por suicidio en pacientes con trastornos del ánimo, y con los hallazgos de la RS de Cipriani 2013 (32) que muestran que el uso de litio reduce el número de suicidios en pacientes con depresión unipolar comparado con placebo.

Agregar lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo versus continuar solo con un antidepresivo

Evidencia: Encontramos que la GPC NICE 2022 (4) realizó una RS, se seleccionó esta RS por su calidad metodológica, ser reciente y reportar los desenlaces de interés.

Beneficios: En adultos con episodio depresivo moderado o severo no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, si 1000 personas adicionan lamotrigina al

tratamiento con un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo, podría ser que mejoremos la sintomatología depresiva en 2.11 desviaciones estándar menos (-3.28 a -0.94) y aumentemos la respuesta al tratamiento en 296 pacientes (+8 a +907). No se encontró evidencia para el desenlace de remisión de síntomas.

Daños: En adultos con episodio depresivo moderado o severo no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, si 1000 personas adicionan lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos, aunque la evidencia es incierta.

Recomendación: En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, los beneficios de adicionar lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo en lugar de solo continuar con el antidepresivo se consideraron pequeños ya que los **tamaños de efecto** de los desenlaces sintomatología depresiva y respuesta al tratamiento fueron clínicamente importantes y estadísticamente significativos. Los daños se consideraron desconocidos puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos pero la evidencia es incierta. Por este motivo, se emitió una recomendación **a favor** de la adición de lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo. Debido a que la certeza general de la evidencia fue **muy baja**, esta recomendación fue **condicional**.

Pregunta 7. En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, ¿se debería utilizar la terapia electroconvulsiva?

En pacientes con depresión que no hayan respondido con anterioridad al tratamiento farmacológico, la tasa de remisión es menor del 15% (33). Estos casos son algunos en los cuales se ha propuesto el uso de la terapia electroconvulsiva. A lo largo de los años, avances en la técnica y en la comprensión de sus efectos han permitido que sea aplicada de manera más segura y personalizada (34).

Evidencia: Encontramos una GPC que realizó una RS de NICE 2022 (4) y cuatro RS publicadas (35-38). Se decidió tomar como evidencia a la RS de UK ECT Review Group 2003 (35) para el desenlace de síntomas depresivos, a la RS de Dar 2023 (36) para el desenlace de recurrencia y recaída, y la RS de Dong 2018 (37) para los desenlaces de discontinuación por cualquier causa y eventos adversos.

Beneficios: En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, si a 1000 personas brindamos terapia electroconvulsiva en lugar de no brindarla, podría ser que disminuyamos los síntomas depresivos en 0.9 desviaciones estándar (-1.27 a -0.53). Sin embargo, podría ser que no modifiquemos la recurrencia y recaída, aunque la evidencia es incierta.

Daños: En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, si a 1000 personas brindamos terapia electroconvulsiva en lugar de no brindarla, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa ni eventos adversos, aunque la evidencia es incierta.

Recomendación: En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, los beneficios de brindar terapia electroconvulsiva en lugar de no brindarla se consideraron pequeños (puesto que el **tamaño de los efectos** para disminución de síntomas depresivos fue pequeño y el **tamaño de los efectos** para recurrencia y recaída fue incierto) y los daños se consideraron triviales (puesto que podría no haber modificaciones en el abandono de tratamiento ni eventos adversos). Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la terapia electroconvulsiva. Debido a que la certeza general de la evidencia fue **muy baja**, esta recomendación fue **condicional**.

VI. Referencias

1. Macciotta-Felices B, Morón-Corales C, Luna-Matos M, Gonzales-Madrid V, Melgarejo-Moreno A, Zafra-Tanaka JH, et al. Guía de práctica clínica para el tamizaje y manejo del episodio depresivo leve en el primer nivel de atención del Seguro Social del Perú (EsSalud). *Acta Médica Peruana*. 2020;37:536-47.
2. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10128):1357-66.
3. McQuaid JR, Buelt A, Capaldi V, Fuller M, Issa F, Lang AE, et al. 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. *Annals of internal medicine*. 2022;175(10):1440-51.
4. Depression in adults: treatment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 29. (NICE Guideline, No. 222.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583074/>
5. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10159):1789-858.
6. WHO. Fact sheets: Depression: World Health Organization; 2023 [Internet] Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
7. Hernández-Vásquez A, Vargas-Fernández R, Bendezu-Quispe G, Grendas LN. Depression in the Peruvian population and its associated factors: analysis of a national health survey. *Journal of affective disorders*. 2020;273:291-7.
8. Villarreal-Zegarra D, Barrera-Begazo J, Otazú-Alfaro S, Mayo-Puchoc N, Bazo-Alvarez JC, Huarcaya-Victoria J. Sensitivity and specificity of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9, PHQ-8, PHQ-2) and General Anxiety Disorder scale (GAD-7, GAD-2) for depression and anxiety diagnosis: a cross-sectional study in a Peruvian hospital population. *BMJ open*. 2023;13(9):e076193.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358:j4008.
10. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
11. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353:i2016.
12. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*. 2016;353:i2089.
13. Henssler J, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Trajectories of Acute Antidepressant Efficacy: How Long to Wait for Response? A Systematic Review and

- Meta-Analysis of Long-Term, Placebo-Controlled Acute Treatment Trials. *The Journal of clinical psychiatry*. 2018;79(3).
14. Kovich H, Kim W, Quaste AM. Pharmacologic Treatment of Depression. *American family physician*. 2023;107(2):173-81.
 15. Bayes A, Parker G. How to choose an antidepressant medication. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2019;139(3):280-91.
 16. Boyce P, Ma C. Choosing an antidepressant. *Australian prescriber*. 2021;44(1):12-5.
 17. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(1):28-40.
 18. Cuijpers P, Karyotaki E, de Wit L, Ebert DD. The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: A meta-analytic review. *Psychotherapy research : journal of the Society for Psychotherapy Research*. 2020;30(3):279-93.
 19. Cuijpers P, Quero S, Noma H, Ciharova M, Miguel C, Karyotaki E, et al. Psychotherapies for depression: a network meta-analysis covering efficacy, acceptability and long-term outcomes of all main treatment types. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2021;20(2):283-93.
 20. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biological psychiatry*. 2002;51(2):183-8.
 21. Kessler DS, MacNeill SJ, Tallon D, Lewis G, Peters TJ, Hollingworth W, et al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR). *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;363:k4218.
 22. Qaseem A, Owens DK, Etcheandia-Ikobaltzeta I, Tufte J, Cross JT, Jr., Wilt TJ, et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adults in the Acute Phase of Major Depressive Disorder: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2023;176(2):239-52.
 23. Thase M, Connolly KR. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression. In: *UpToDate*, Roy-Byrne PP (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on Nov 1, 2023).
 24. Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2022;79(4):300-12.
 25. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Australian prescriber*. 2016;39(3):76-83.
 26. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2021;55(1):7-117.
 27. Lam RW, Kennedy SH, Parikh SV, MacQueen GM, Milev RV, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Introduction and Methods. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2016;61(9):506-9.
 28. Hirsch M, Birnbaum RJ. Switching antidepressant medications in adults. In: *UpToDate*, Roy-Byrne PP (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on Nov 15, 2023).
 29. Nelson C. Unipolar depression in adults: Treatment with second-generation antipsychotics. In: *UpToDate*, Roy-Byrne P (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on December 9, 2023).

30. Yan Y, Yang X, Wang M, Chen B, Yin L, Ma X. Efficacy and acceptability of second-generation antipsychotics with antidepressants in unipolar depression augmentation: a systematic review and network meta-analysis. *Psychological medicine*. 2022;52(12):2224-31.
31. Sall J, Brenner L, Millikan Bell AM, Colston MJ. Assessment and Management of Patients at Risk for Suicide: Synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines. *Annals of internal medicine*. 2019;171(5):343-53.
32. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f3646.
33. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *The American journal of psychiatry*. 2021;178(5):383-99.
34. Kirov G, Jauhar S, Sienaert P, Kellner CH, McLoughlin DM. Electroconvulsive therapy for depression: 80 years of progress. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2021;219(5):594-7.
35. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9360):799-808.
36. Dar H, Vuthaluru K, Folajimi A, Maheshwari L, Shah J, Senaratne M, et al. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy for Preventing Relapse and Recurrence of Depression in Adults With Major Depressive Disorder: An Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cureus*. 2023;15(3):e35683.
37. Dong M, Zhu XM, Zheng W, Li XH, Ng CH, Ungvari GS, et al. Electroconvulsive therapy for older adult patients with major depressive disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2018;18(6):468-75.
38. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *The journal of ECT*. 2004;20(1):13-20.