

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 CALLIRGOS
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación
IETSU - ESSALUD

NIT 3800 13 240



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

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

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

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, Álvaro 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).....	7
II.	Flujogramas	17
	Flujograma 1. Manejo del episodio depresivo moderado	17
	Flujograma 2. Manejo del episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos	18
	Flujograma 3. Manejo farmacológico de la respuesta inadecuada a un antidepresivo	19
III.	Generalidades	20
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	20
	Objetivo y población de la GPC	20
	Usuarios y ámbito de la GPC	20
IV.	Métodos	21
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía	21
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	22
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces	22
	d. Búsqueda de GPC previas.....	23
	e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO	24
	i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:	25
	ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:.....	25
	iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	25
	f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.....	26
	i. Evaluación de riesgo de sesgo.....	26
	ii. Evaluación de la certeza de la evidencia	26
	g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.	27
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	28
	i. Revisión externa al GEG.	29
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	30
	Pregunta 1. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿se debería brindar solo tratamiento farmacológico o añadir psicoterapia?.....	30
	Pregunta 2. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué fármacos antidepresivos se deberían usar como manejo inicial?	42
	Pregunta 3. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué psicoterapia se debería usar como manejo inicial?	58
	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?.....	75

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?	93
Pregunta 6. En adultos que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué fármaco no antidepresivo se debería añadir?	108
Pregunta 7. En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, ¿se debería utilizar la terapia electroconvulsiva?.....	141
VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	151
VII. Referencias.....	152

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DEL EPISODIO DEPRESIVO MODERADO Y EPISODIO DEPRESIVO SEVERO SIN SÍNTOMAS PSICÓTICOS
VERSIÓN EN EXTENSO
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. • 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). 	BPC

<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>	Recomendación condicional a favor

<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 	Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)
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.	BPC
Utilizar manuales oficiales de psicoterapia para orientar la forma, duración y finalización de estas intervenciones (como el manual de Beck para TCC).	BPC
Considerar las características de las psicoterapias presentadas en la Tabla N° 3 para determinar su aplicación en el paciente.	BPC
Considerar las psicoterapias en formato grupal para fortalecer la red de apoyo de los pacientes.	BPC
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.	BPC
Si un paciente no ha respondido en absoluto al menos en la 6ta sesión de psicoterapia, discuta con ellos sobre: <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. 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.	BPC
Si un paciente alcanzó la remisión de síntomas, dar de alta. De lo contrario, considerar las opciones de tratamiento de la respuesta inadecuada.	BPC
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?	
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.	Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)
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

<p>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.</p>	<p>BPC</p>
<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. 	<p>BPC</p>
<p>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?</p>	
<p>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>	<p>Recomendación condicional a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<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.</p>	<p>BPC</p>
<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 venlafaxina como una alternativa de manejo.</p>	<p>BPC</p>
<p>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.</p>	<p>BPC</p>
<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. • Considerar optar por las otras alternativas de respuesta inadecuada. 	<p>BPC</p>
<p>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>	

<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 (aripirazol, 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>	<p>BPC</p>
<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>	<p>BPC</p>
<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. 	<p>BPC</p>
<p>Pregunta 7. En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, ¿se debería utilizar la terapia electroconvulsiva?</p>	
<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>	<p>Recomendación condicional a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja</p>

	(⊕⊖⊖⊖)
Considere la terapia electroconvulsiva para el tratamiento de episodio depresivo severo si: <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
Considere la terapia electroconvulsiva por vía ambulatoria si es que se cumple todo lo siguiente: <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. En caso de no cumplirse con todos los criterios, considere la hospitalización.	BPC
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.	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.

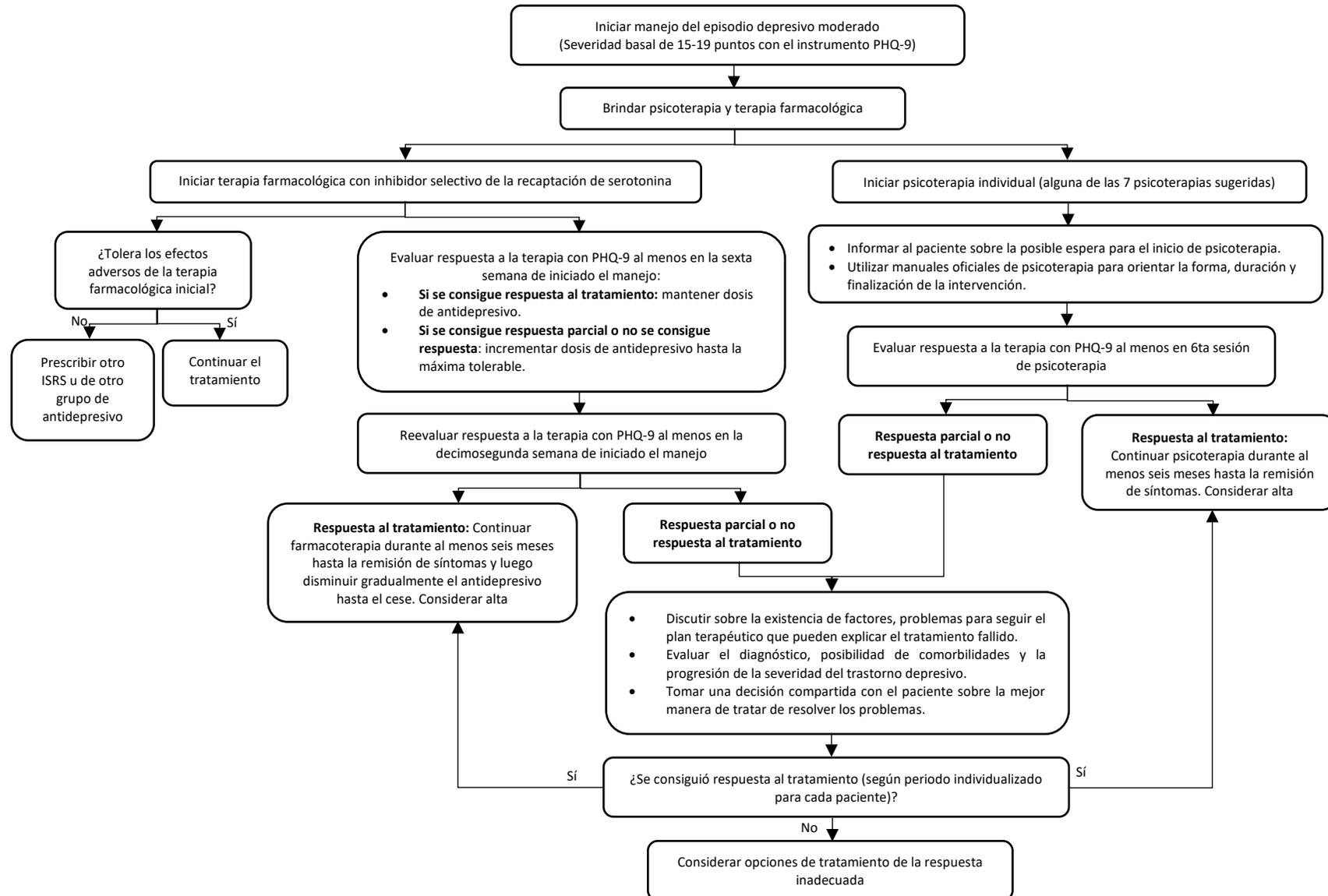
*Se muestran las psicoterapias sin orden de prioridad.

† 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.

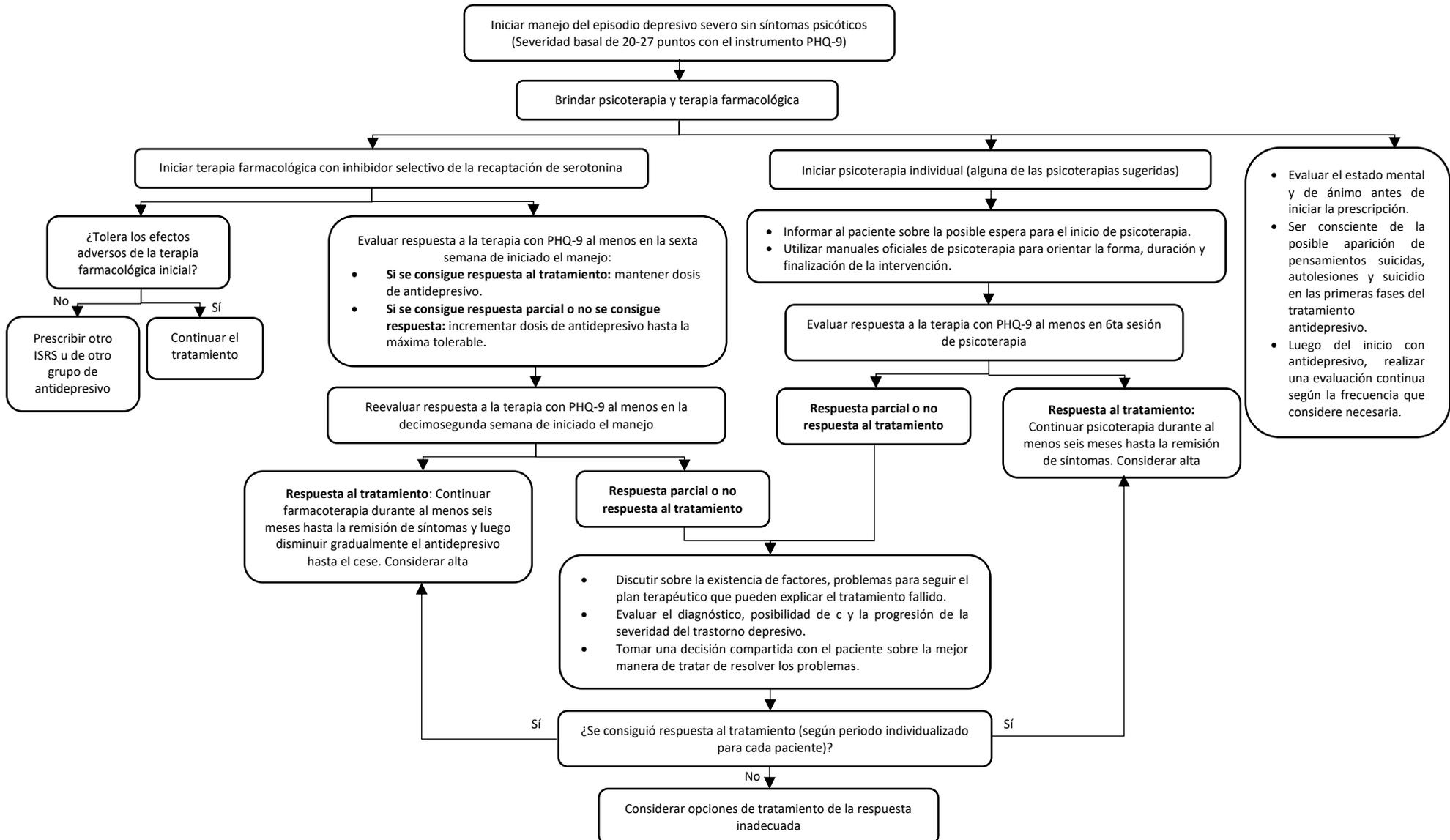
Fuente: Adaptado de la GPC NICE 2022 (4) y en consenso con el GEG de la presente guía.

II. Flujogramas

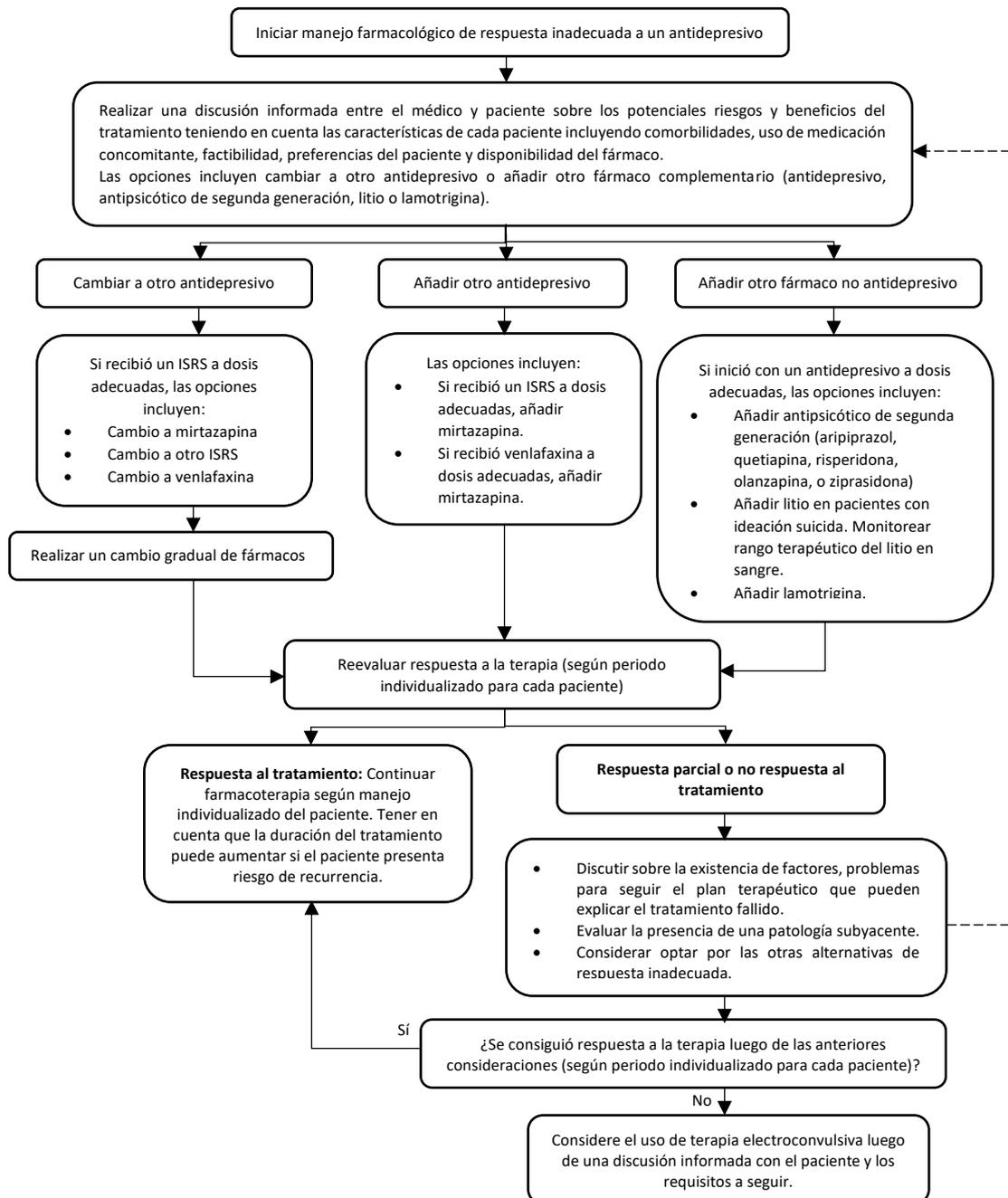
Flujograma 1. Manejo del episodio depresivo moderado



Flujograma 2. Manejo del episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos



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



III. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

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.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en Episodio Depresivo Moderado y Episodio Depresivo Sin Síntomas Psicóticos.

El GEG se conformó con fecha de 14 de diciembre del 2023 y mediante Resolución de IETSI N° 135–IETSI-ESSALUD-2023.

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol - profesión	Funciones
Gavilán Villanueva, José Luis	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Lima, EsSalud	Líder de la guía Especialista Clínico – Médico psiquiatra	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Fernández Infante, Omar Fernando	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – Médico psiquiatra	
Quispe Baltazar, Patricia Roxana Zarela	Hospital I Lampa, Juliaca, EsSalud	Especialista Clínico – Médico psiquiatra	
Castro Moscoso, Andrea Paola	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – Médico psiquiatra	
Aybar Cachay, Nery Ricardo	Hospital II-E Huariaca, Cerro de Pasco, EsSalud	Especialista Clínico – Médico psiquiatra	
Caycho Solís, Jessica Gisela	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Lima, EsSalud	Licenciada en Psicología	
Tipacti Tafur, Rina Roxina	Centro de Atención Primaria III	Licenciada en Psicología	

	Independencia, Lima, EsSalud		
Brañez Condorena, Ana Lida	IETSI, Lima, EsSalud	Metodóloga – Médica cirujana	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las versiones finales de la GPC.
Nateros Baldeon, Percy Fernando	IETSI, Lima, EsSalud	Metodólogo – Médico cirujano	
Rivera Torrejon, Oscar Orlando	IETSI, Lima, EsSalud	Metodólogo – Médico cirujano	
Zeta Ruiz, Nieves del Milagro	IETSI, Lima, EsSalud	Selección de recomendaciones trazadoras – Médica cirujana	Coordinación para la selección de recomendaciones trazadoras y formulación de indicadores para la medición de la adherencia de la GPC.
Salvador Salvador, Stefany	IETSI, Lima, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.
Santos Sánchez, Vladimir	IETSI, Lima, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC. Asimismo, afirmaron no tener ningún tipo de relación financiera o laboral ni haber recibido financiación alguna por cualquier actividad (en el ámbito profesional, académico o científico) de alguna institución o empresa que pueda tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC; en los últimos 48 meses previos a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención (o exposición) definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Para ello, durante febrero del 2023 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones.
- La población de la GPC fue adultos con episodio depresivo moderado o episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos.
- El ámbito de la GPC fue manejo.
- La GPC fue publicada desde inicios de los tiempos hasta febrero del 2023.
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura.
- Presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>) (9). El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (10).

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se identificaron 5 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II:

- Qaseem A, Owens DK, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Tufte J, Cross JT Jr, Wilt TJ; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Crandall CJ, Balk E, Cooney TG, Fitterman N, Hicks LA, Lin JS, Maroto M, Obley AJ, Tice JA, Yost J. Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adults in the Acute Phase of Major Depressive Disorder: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023;176(2):239-252. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2023;176(8):1143-1144. (11)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline [NG222] Depression in adults: treatment and management. Published: 29 June 2022. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222> (4)
- McQuaid JR, Buelt A, Capaldi V, Fuller M, Issa F, Lang AE, Hoge C, Oslin DW, Sall J, Wiechers IR, Williams S. 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. *Ann Intern Med.* 2022;175(10):1440-1451. (3)
- Vargas G, Gallegos C, Salgado C, Salazar M, Huamán K, Bonilla C, et al. Guía de práctica clínica basada en evidencias para el tratamiento de depresión en adultos en un hospital especializado en salud mental. Lima, Perú. *An. Fac. med.* 2019;80(1): 123-130. (12)

- Ministerio de Salud del Gobierno de Chile. Guía Clínica: Para el tratamiento de la Depresión en personas mayores de 15 años: Actualización en Psicoterapia. Santiago: MINSAL, 2017. (13)

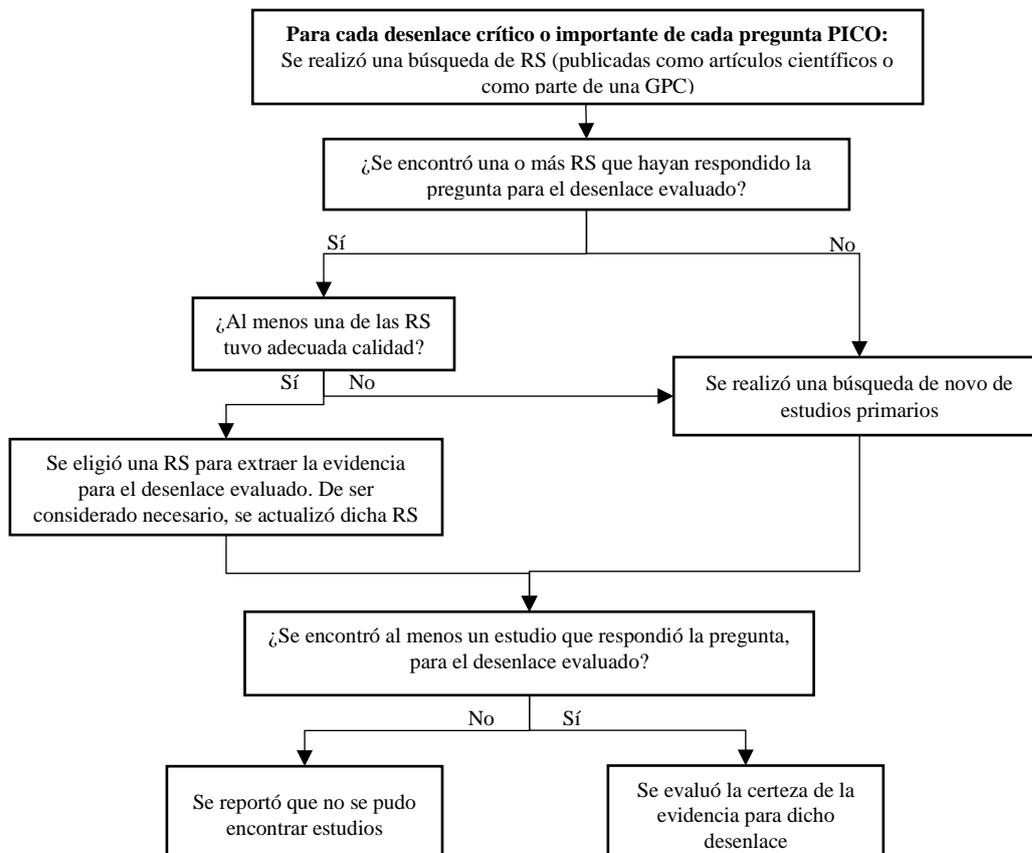
Sin embargo, el GEG consideró que, debido a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de novo.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo **II-d (búsqueda de GPC previas)**.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en la base de datos PubMed. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en Pubmed. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (14) modificada por IETSI-EsSalud, la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada).
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios).
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia).

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Pubmed desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios

encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (15)
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (16)
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (17)

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto,

relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (18). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

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.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (19, 20) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (21).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica) y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Asistentes a la reunión de validación de expertos.

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Joel Hernando Espinola Lozano	Hospital Alta Complejidad de La Libertad “Virgen de la Puerta”. Red Asistencial La Libertad. EsSalud	Médico especialista en Psiquiatría
Rosa Elena Casso Legua	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Red Prestacional Rebagliati. EsSalud	Médico especialista en Psiquiatría
Edda Ofelia Berrios Salas	Centro de Atención Primaria III Metropolitano Tacna. Red Asistencial Tacna. EsSalud	Licenciada en Psicología
Edwin Venegas Cáceres	Policlínico de Complejidad Creciente “Las Américas”. Red Asistencial Apurímac. EsSalud	Licenciado en Psicología
Elías Carrascal Cavalier	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Red Prestacional Almenara. EsSalud	Licenciado en Psicología
Violeta Alvarado Ríos	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Red Prestacional Almenara. EsSalud	Licenciada en Psicología
Wendy Elena del Carpio Motta	Hospital I Espinar. Red Asistencial Cusco. EsSalud	Licenciada en Psicología
Linda Coral Castillo Ávalos	Policlínico de Complejidad Creciente Metropolitano del Callao. Red Prestacional Sabogal. EsSalud	Licenciada en Psicología
Ana Martha Crosby Crosby	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Red Prestacional Rebagliati. EsSalud	Licenciada en Psicología
Johana Lourdes Ramírez Rosillo	Hospital Carlos Cortez Jiménez. Red Asistencial Tumbes. EsSalud	Licenciada en Psicología
Karin Milagros Cuavoy Salas	Policlínico San Sebastián. Red Asistencial Cusco. EsSalud	Licenciada en Psicología

Validación con tomadores de decisiones.

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Jorge Elías Cabello Gómez	Gerencia Central de Prestaciones de Salud. EsSalud
Flor Azucena Medina Sánchez	Gerencia de Operaciones Territoriales. EsSalud

i. Revisión externa al GEG.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- **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.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

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

Introducción

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 (22). Por ello, es frecuente que se añada el tratamiento psicoterapéutico para ayudar a la recuperación y prevenir la recaída y la recurrencia.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
1.1	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo	Farmacoterapia y psicoterapia / Solo farmacoterapia	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Remisión de síntomas • Capacidad funcional global • Deterioro funcional Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuación por efectos adversos • Síntomas depresivos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontró que la GPC NICE 2022 (4) realizó una RS sobre esta pregunta. A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
RS de la GPC NICE 2022	13/14	Marzo 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos (7 ECA) • Remisión de síntomas (4 ECA) • Discontinuación por efectos adversos (4 ECA) • Capacidad funcional global (1 ECA) • Deterioro funcional (1 ECA)

*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Capacidad funcional global:
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4).
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2022 (4) presentó 1 ECA (n=82). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos que reciben tratamiento de primera línea para un nuevo episodio de depresión moderado o severo, definido por un diagnóstico de depresión según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), el Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue antidepresivos más terapias cognitivas y cognitivo conductuales individuales.
 - **El comparador** fue antidepresivos.
 - **El desenlace** de capacidad funcional fue definido como el reporte de la capacidad funcional en la Escala de Evaluación Global (GAS) que es una escala de 1 (aparentemente enfermo) a 100 puntos (aparentemente sano).
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2021).

- Deterioro funcional:
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4).
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2022 (4) presentó 1 ECA (n=68). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos que reciben tratamiento de primera línea para un nuevo episodio de depresión moderado o severo, definido por un diagnóstico de depresión según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue antidepresivos más terapias cognitivas y cognitivo conductuales individuales.
 - **El comparador** fue antidepresivos.
 - **El desenlace** de deterioro funcional fue definido como el reporte del deterioro funcional en la Escala de Ajuste Social y Laboral (WSAS) que es una escala de 0 (deterioro bajo) a 40 puntos (deterioro alto).
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2021).

- Síntomas depresivos:
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4).
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2022 (4) realizó un MA de 7 ECA (n=406). Estos tuvieron las siguientes características:

- **La población** fueron adultos que reciben tratamiento de primera línea para un nuevo episodio de depresión moderado o severo, definido por un diagnóstico de depresión según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión.
- **El escenario clínico** fue ambulatorio.
- **La intervención** fue antidepresivos más terapias cognitivas y cognitivo conductuales individuales.
- **El comparador** fue antidepresivos.
- **El desenlace** de síntomas depresivos a partir de 3 meses de seguimiento fue definido como la presencia de síntomas depresivos según una escala validada de depresión (no detallan la escala evaluada).
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2021).

- Remisión de síntomas:
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4).
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2022 (4) realizó un MA de 4 ECA (n=349). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos que reciben tratamiento de primera línea para un nuevo episodio de depresión moderado o severo, definido por un diagnóstico de depresión según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue antidepresivos más terapias cognitivas y cognitivo conductuales individuales.
 - **El comparador** fue antidepresivos.
 - **El desenlace** de remisión de síntomas fue definido como la presencia de síntomas luego de la administración de los tratamientos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2021).

- Discontinuación por efectos adversos:
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4).
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2022 (4) realizó un MA de 4 ECA (n=154). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos que reciben tratamiento de primera línea para un nuevo episodio de depresión moderado o severo, definido por un diagnóstico de depresión según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue antidepresivos más terapias cognitivas y cognitivo conductuales individuales.
 - **El comparador** fue antidepresivos.

- **El desenlace** de discontinuación por efectos adversos fue definido como el abandono del tratamiento ante la presencia de efectos adversos relacionados a la administración de los tratamientos.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2021).

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings - SoF*):

Población: Adultos con episodio depresivo moderado o severo Intervención: Antidepresivos más terapias cognitivas y cognitivo conductuales individuales Comparador: Antidepresivos Autores: Ana Brañez-Condorena Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Capacidad funcional global: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Deterioro funcional: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Síntomas depresivos: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Remisión de síntomas: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Discontinuación por efectos adversos: RS de la GPC NICE 2022 (4) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Farmacoterapia + psicoterapia	Comparación: Solo farmacoterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Capacidad funcional global (3 meses de seguimiento) <i>Según la Escala de Evaluación Global (GAS): 1 (aparentemente enfermo) a 100 puntos (aparentemente sano).</i>	CRÍTICO	1 ECA (n= 82)	Media: 70.2 puntos	Media: 62.8 puntos	-	DME: 0.41 desviaciones estándar más (de 0.06 menos a 0.89 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar farmacoterapia más psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia, podría ser que no modifiquemos la capacidad funcional global.
Deterioro funcional (24 semanas de seguimiento) <i>Según la Escala de Ajuste Social y Laboral (WSAS): 0 (deterioro bajo) a 40 puntos (deterioro alto).</i>	CRÍTICO	1 ECA (n= 68)	Media: 11.8 puntos	Media: 9.9 puntos	-	DME: 0.32 desviaciones estándar más (de 0.18 menos a 0.82 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar farmacoterapia más psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia, podría ser que no modifiquemos el deterioro funcional.
Síntomas depresivos (a partir de 3 meses de seguimiento) <i>No se detalla la escala validada</i>	IMPORTANTE	7 ECA (n= 406)	No reportado por la RS	No reportado por la RS	-	DME: 0.58 desviaciones estándar menos (de 1.03 menos a 0.13 menos)	⊕⊕○○ MUY BAJA ^{a,c,d}	Al brindar farmacoterapia más psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia, podría ser que mejoremos los síntomas depresivos a partir de 3 meses de seguimiento en 0.58 desviaciones estándar menos, aunque la evidencia es incierta.
Remisión de síntomas (a partir de 3 meses de seguimiento)	CRÍTICO	4 ECA (n= 349)	79/159 (49.7%)	65/190 (34.2%)	RR: 1.39 (1.08 a 1.80)	133 más por 1000 (de 27 más a 274 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	Por cada 1000 personas a las que brindemos farmacoterapia más psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia, podría ser que mejoremos la remisión de síntomas en 133 pacientes (IC 95%: +27 a +274).
Discontinuación por efectos adversos (a partir de 3 meses de seguimiento)	IMPORTANTE	4 ECA (n= 154)	2/114 (1.8%)	13/140 (9.3%)	RR 0.36 (0.06 a 2.33)	59 menos por 1000 (de 87 menos a 124 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	Al brindar farmacoterapia más psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por efectos adversos.

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo; **DME:** Diferencia de medias estandarizadas.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó un nivel de riesgo de sesgo: Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo.
- b. Se disminuyó un nivel de imprecisión: el ECA incluyó <100 participantes.
- c. Se disminuyó un nivel de inconsistencia: La heterogeneidad estadística fue alta ($I^2=78\%$) y hubo heterogeneidad clínica entre los estudios.
- d. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta.
- e. Se disminuyó un nivel de imprecisión: Los extremos del intervalo de confianza son relativamente amplos.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 1: En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿se debería brindar solo tratamiento farmacológico o añadir psicoterapia?	
Población:	Población adulta con episodio depresivo moderado o severo sin síntomas psicóticos
Intervención:	Farmacoterapia más psicoterapia
Comparador:	Psicoterapia
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos • Remisión de síntomas • Discontinuación por efectos adversos • Capacidad funcional global • Deterioro funcional
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	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 incierto, 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)
Capacidad funcional global (3 meses de seguimiento)	1 ECA (n= 82)	-	DME: 0.41 desviaciones estándar más (de 0.06 menos a 0.89 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}		
Deterioro funcional (24 semanas de seguimiento)	1 ECA (n= 68)	-	DME: 0.32 desviaciones estándar más (de 0.18 menos a 0.82 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}		
Síntomas depresivos (a partir de 3 meses de seguimiento)	7 ECA (n= 406)	-	DME: 0.58 desviaciones estándar menos (de 1.03 menos a 0.13 menos)	⊕⊕○○ MUY BAJA _{a,c,d}		
Remisión de síntomas (a partir de 3 meses de seguimiento)	4 ECA (349)	RR: 1.39 (1.08 a 1.80)	133 más por 1000 (de 27 más a 274 más)	⊕⊕○○ BAJA _{a,d}		
Discontinuación por efectos adversos (a partir de 3 meses de seguimiento)	4 ECA (154)	RR 0.36 (0.06 a 2.33)	59 menos por 1000 (de 87 menos a 124 más)	⊕⊕○○ BAJA _{a,d}		
<p>En resumen, en <i>personas con episodio depresivo moderado o severo</i>, por cada 1000 personas a las que brindemos farmacoterapia y psicoterapia en lugar de brindar psicoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por cada 1000 personas a las que brindemos farmacoterapia más psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia, podría ser 						

	<p>que modifiquemos la remisión de síntomas en 133 pacientes (IC 95%: +27 a +274).</p> <ul style="list-style-type: none"> Al brindar farmacoterapia más psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia, podría ser que modifiquemos los síntomas depresivos a partir de 3 meses de seguimiento en 0.58 desviaciones estándar menos, aunque la evidencia es incierta. En contraste, podría ser que no modifiquemos la capacidad funcional global, el deterioro funcional, y la discontinuación por efectos adversos. 																			
Daños:																				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																	
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Discontinuación por efectos adversos (a partir de 3 meses de seguimiento)</td> <td>4 ECA (154)</td> <td>RR 0.36 (0.06 a 2.33)</td> <td>59 menos por 1000 (de 87 menos a 124 más)</td> <td>⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}</td> </tr> </tbody> </table> <p>En resumen, en personas con episodio depresivo moderado o severo, por cada 1000 personas a las que brindemos farmacoterapia y psicoterapia en lugar de brindar psicoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> Al brindar farmacoterapia más psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por efectos adversos. 	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Discontinuación por efectos adversos (a partir de 3 meses de seguimiento)	4 ECA (154)	RR 0.36 (0.06 a 2.33)	59 menos por 1000 (de 87 menos a 124 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	En adultos con episodio depresivo moderado o severo, los daños de brindar la farmacoterapia con psicoterapia en lugar de solo farmacoterapia se consideraron triviales (puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por efectos adversos).								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																
Discontinuación por efectos adversos (a partir de 3 meses de seguimiento)	4 ECA (154)	RR 0.36 (0.06 a 2.33)	59 menos por 1000 (de 87 menos a 124 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}																
Certeza de la evidencia:																				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																	
<input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Capacidad funcional global (3 meses de seguimiento)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Deterioro funcional (24 semanas de seguimiento)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Síntomas depresivos (a partir de 3 meses de seguimiento)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕⊕○○ MUY BAJA ^{a,c,d}</td> </tr> <tr> <td>Remisión de síntomas (a partir de 3 meses de seguimiento)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por efectos adversos (a partir de 3 meses de seguimiento)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}</td> </tr> </tbody> </table> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de riesgo de sesgo: Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de imprecisión: el ECA incluyó <100 participantes.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de inconsistencia: La heterogeneidad estadística fue alta (I²=78%) y hubo heterogeneidad clínica entre los estudios.</p> <p>d. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta.</p> <p>e. Se disminuyó un nivel de imprecisión: Los extremos del intervalo de confianza son relativamente amplios.</p>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Capacidad funcional global (3 meses de seguimiento)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Deterioro funcional (24 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Síntomas depresivos (a partir de 3 meses de seguimiento)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ MUY BAJA ^{a,c,d}	Remisión de síntomas (a partir de 3 meses de seguimiento)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	Discontinuación por efectos adversos (a partir de 3 meses de seguimiento)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	Se consideró que, en general, los desenlaces críticos tuvieron una certeza baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza "baja".
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza																		
Capacidad funcional global (3 meses de seguimiento)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}																		
Deterioro funcional (24 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}																		
Síntomas depresivos (a partir de 3 meses de seguimiento)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ MUY BAJA ^{a,c,d}																		
Remisión de síntomas (a partir de 3 meses de seguimiento)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}																		
Discontinuación por efectos adversos (a partir de 3 meses de seguimiento)	IMPORTANTE	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}																		
Desenlaces importantes para los pacientes:																				
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																	

<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	Desenlaces (tiempo de seguimiento)		Importancia	El GEG consideró que un desenlace importante no evaluado fue la duración del tratamiento, así como la adherencia al tratamiento. Sin embargo, se consideró que la remisión y síntomas depresivos serían importantes para todos los pacientes con depresión.														
	Capacidad funcional global (3 meses de seguimiento)		CRÍTICO															
	Deterioro funcional (24 semanas de seguimiento)		CRÍTICO															
	Síntomas depresivos (a partir de 3 meses de seguimiento)		IMPORTANTE															
	Remisión de síntomas (a partir de 3 meses de seguimiento)		CRÍTICO															
	Discontinuación por efectos adversos (a partir de 3 meses de seguimiento)		IMPORTANTE															
Balance de los efectos:																		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																		
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece a la intervención.															
Uso de recursos:																		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																		
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: Farmacoterapia y psicoterapia</th> <th>Comparador: Farmacoterapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td> <td rowspan="4"> No tenemos datos. Pero en Essalud existen las terapias individuales (duración de 45 min/semanal-quincenal) y las terapias grupales (duración de dos horas, se emplean varias técnicas y el grupo lo conforman de 10 a 20 personas/semanal). Sobre las terapias farmacológicas, los costos dependerán del tipo y dosis de fármaco prescrito, y las citas al establecimiento de la salud. Estos costos se consideraron moderados. </td> <td rowspan="4"> Se requiere citas cada dos semanas al inicio y luego citas mensuales. Los costos de la farmacoterapia dependerán del tipo y dosis de fármaco prescrito, y las citas al establecimiento de la salud. </td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diferencia</td> <td colspan="2"> El GEG consideró que la intervención incurriría en costos moderados frente al comparador. </td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: Farmacoterapia y psicoterapia	Comparador: Farmacoterapia	Presentación	No tenemos datos. Pero en Essalud existen las terapias individuales (duración de 45 min/semanal-quincenal) y las terapias grupales (duración de dos horas, se emplean varias técnicas y el grupo lo conforman de 10 a 20 personas/semanal). Sobre las terapias farmacológicas, los costos dependerán del tipo y dosis de fármaco prescrito, y las citas al establecimiento de la salud. Estos costos se consideraron moderados .	Se requiere citas cada dos semanas al inicio y luego citas mensuales. Los costos de la farmacoterapia dependerán del tipo y dosis de fármaco prescrito, y las citas al establecimiento de la salud.	Costo unitario	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	Duración del esquema	Costo total tratamiento por persona:			Diferencia	El GEG consideró que la intervención incurriría en costos moderados frente al comparador.		A partir de esta información, el GEG consideró que los costos de implementación de la psicoterapia más farmacoterapia son moderados debido a la mayor demanda de recursos para la implementación de la psicoterapia.	
	Intervención: Farmacoterapia y psicoterapia	Comparador: Farmacoterapia																
Presentación	No tenemos datos. Pero en Essalud existen las terapias individuales (duración de 45 min/semanal-quincenal) y las terapias grupales (duración de dos horas, se emplean varias técnicas y el grupo lo conforman de 10 a 20 personas/semanal). Sobre las terapias farmacológicas, los costos dependerán del tipo y dosis de fármaco prescrito, y las citas al establecimiento de la salud. Estos costos se consideraron moderados .	Se requiere citas cada dos semanas al inicio y luego citas mensuales. Los costos de la farmacoterapia dependerán del tipo y dosis de fármaco prescrito, y las citas al establecimiento de la salud.																
Costo unitario																		
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)																		
Duración del esquema																		
Costo total tratamiento por persona:																		
Diferencia	El GEG consideró que la intervención incurriría en costos moderados frente al comparador.																	
Equidad:																		
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?																		
Definiciones																		

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> • <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> 		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduce la equidad ○ Probablemente incremente la equidad ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ● Probablemente reduce la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que acceder a un fármaco es más sencillo que acceder a psicoterapia, ya que para esta última se requiere realizar una evaluación y referencia que demanda tiempo. Por lo que realizar psicoterapia, se consideró que la equidad probablemente se reduzca.</p>
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que la implementación de farmacoterapia y psicoterapia sería aceptable para el personal de salud y para los pacientes.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Sí ● Probablemente sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que la psicoterapia muchas veces no está disponible en los establecimientos de la periferie. Si se opta por brindar la intervención, deberán realizarse esfuerzos para aumentar su disponibilidad en estos lugares.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que la psicoterapia requiere de personal de salud capacitados en brindarla y que trabajen en los diferentes establecimientos del Perú. Además, requiere establecimientos equipados con un espacio para las terapias. Si se opta por brindar la intervención, deberán realizarse esfuerzos por capacitar al personal de salud correspondiente.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención probablemente sí sea factible.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: 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). Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de la farmacoterapia con psicoterapia.</p> <p>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.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>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.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Baja ⊕⊕○○</p>

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

Introducción

Varias clases de fármacos antidepresivos 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), antidepresivos atípicos (AA), antidepresivos tricíclicos (AT), e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (23). 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 (23-25). Es necesario evaluar los efectos de los diferentes antidepresivos y si se debe preferir el uso de alguno sobre las demás.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
2.1	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo	Comparaciones entre Fluoxetina, Sertralina, Mirtazapina, Venlafaxina, Amitriptilina, Clomipramina	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> Eficacia (respuesta al tratamiento) Aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa) Discontinuación por eventos adversos Remisión de síntomas

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG, y hayan sido publicadas desde el 2018.

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Cipriani 2018 (2) que realizó un MA en red respecto a las comparaciones entre los diferentes antidepresivos. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

- Se incluyó estudios realizados en adultos con trastorno depresivo mayor leve a severo y tuvo como objetivo evaluar 21 antidepresivos en comparación a placebo u otro antidepresivo como monoterapia oral. 409 (78%) de los 522 estudios fueron financiados por empresas farmacéuticas.
- La gran mayoría de los pacientes presentaron un trastorno depresivo mayor de moderado a severo con una puntuación media de severidad basal en la Escala de

Calificación de la Depresión de Hamilton de 17-ítems (HDRS-17) de 25.7 puntos (desviación estándar 3.97) en 464 (89%) de los 522 estudios.

- Solo se incluyeron datos de fármacos antidepresivos dentro del rango terapéutico:

Fármaco	Dosis autorizada: dosis aprobada por la FDA y EMA (mg/día)	Dosis aceptada: Rango aceptado/recomendado en las principales GPC, incluida la dosis inicial por la FDA (mg/día)		
		Rango aceptado	Aceptado pero inferior a rango aceptado	Aceptado pero superior a rango autorizado
Amitriptilina	75-200	50*-300	50-74	201-300
Clomipramina	30-250	10-300	10-29	251-300
Fluoxetina	20-80	10-80	10-19	-
Mirtazapina	15-45	15-45	-	-
Sertralina	50-200	50-200	-	-
Venlafaxina	75-375	75-375	-	-

FDA: Food and Drug Administration, EMA: European Medicines Agency, GPC: Guía de Práctica Clínica

* Dosis inicial en la FDA, que normalmente debe aumentarse.

Fuente: Adaptado de la RS de Cipriani 2018 (2)

- Todos los antidepresivos de interés (fluoxetina, sertralina, mirtazapina, venlafaxina, amitriptilina, clomipramina) tenían al menos un ECA comparado con placebo y se compararon con al menos otro antidepresivo activo.

RS	Puntaje en AMSTAR-2 **	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Cipriani 2018*	13/14	Desde el inicio de los tiempos a enero del 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Total: 522 ECA • Comparaciones directas de interés: 194 ECA 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia (respuesta al tratamiento) • Aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa) • Remisión de síntomas • Discontinuación por eventos adversos

*RS con MA en red. ** El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**

Debido a que la fecha de búsqueda fue de 2016, el GEG consideró contactar a Cipriani sobre la actualización de la RS con nuevos estudios encontrados luego de la fecha de búsqueda. El autor nos comunicó que “se hallaron algunos nuevos estudios que comparen antidepresivos versus placebo, sin embargo, las conclusiones continúan vigentes”. Por ello se decidió no realizar una nueva búsqueda y utilizar la RS de Cipriani (2018).

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Eficacia (respuesta al tratamiento):
 - Para este desenlace se contó con la RS de Cipriani 2018 (2). En esta RS se incluyeron ECA doble ciego que hayan evaluado uno de los seis antidepresivos como monoterapia oral para depresión en adultos.
 - Para este desenlace, la RS de Cipriani 2018 (2) realizó un MA en red (ECA = 522) y presentó las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos mayores de 18 años con trastorno depresivo mayor diagnosticado según criterios operacionalizados estándar (criterios de Feighner, Criterios Diagnósticos de Investigación, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-5 y CIE-10). Se excluyeron los estudios que incluían un 20% o más de participantes con trastorno bipolar, depresión psicótica o depresión resistente al tratamiento; o pacientes con una enfermedad médica concomitante grave.
 - El **escenario clínico** fue ambulatorio, hospitalario, ambos u otros.
 - La **intervención** fue monoterapia de un antidepresivo vía oral dentro del rango terapéutico.
 - El **comparador** fue monoterapia de otro antidepresivo vía oral dentro del rango terapéutico o placebo.
 - El **desenlace** de eficacia se evaluó mediante la tasa de respuesta al tratamiento, el cual fue definido como el número total de pacientes que tuvieron una reducción mayor o igual a 50% del puntaje total entre el inicio y la semana 8 (rango de 4 a 12 semanas) en una escala estandarizada de valoración de la depresión por un observador (HDRS-17 u otra escala de calificación estandarizada, si no se utilizó la HDRS-17).
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cipriani 2018 debido a que fue la RS con MA en red más reciente con mayor número de ECA y pacientes que evaluó el desenlace de interés.

- Aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa):
 - Para este desenlace se contó con la RS de Cipriani 2018 (2). En esta RS se incluyeron ECA doble ciego que hayan evaluado uno de los seis antidepresivos como monoterapia oral para depresión en adultos.
 - Para este desenlace, la RS de Cipriani 2018 (2) realizó un MA en red (ECA = 522) y presentó las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos mayores de 18 años con trastorno depresivo mayor diagnosticado según criterios operacionalizados estándar (criterios de Feighner, Criterios Diagnósticos de Investigación, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-5 y CIE-10). Se excluyeron los estudios que incluían un 20% o más de participantes con trastorno bipolar, depresión psicótica o depresión resistente al tratamiento; o pacientes con una enfermedad médica concomitante grave.

- El **escenario clínico** fue ambulatorio, hospitalario, ambos u otros.
- La **intervención** fue monoterapia de un antidepresivo vía oral dentro del rango terapéutico.
- El **comparador** fue monoterapia de otro antidepresivo vía oral dentro del rango terapéutico o placebo.
- El **desenlace** de aceptabilidad al tratamiento se evaluó como la discontinuación del tratamiento por cualquier causa, medida como la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por cualquier motivo durante las primeras 8 semanas de tratamiento (rango de 4 a 12 semanas).
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cipriani 2018 debido a que fue la RS más reciente con mayor número de ECA que evaluó el desenlace de interés.
- Remisión de síntomas:
 - Para este desenlace se contó con la RS de Cipriani 2018 (2). En esta RS se incluyeron ECA doble ciego que hayan evaluado uno de los seis antidepresivos como monoterapia oral para depresión en adultos.
 - Para este desenlace, la RS de Cipriani 2018 (2) realizó un MA en red (ECA = 522) y presentó las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos mayores de 18 años con trastorno depresivo mayor diagnosticado según criterios operacionalizados estándar (criterios de Feighner, Criterios Diagnósticos de Investigación, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-5 y CIE-10). Se excluyeron los estudios que incluían un 20% o más de participantes con trastorno bipolar, depresión psicótica o depresión resistente al tratamiento; o pacientes con una enfermedad médica concomitante grave.
 - El **escenario clínico** fue ambulatorio, hospitalario, ambos u otros.
 - La **intervención** fue monoterapia de un antidepresivo vía oral dentro del rango terapéutico.
 - El **comparador** fue monoterapia de otro antidepresivo vía oral dentro del rango terapéutico o placebo.
 - El **desenlace** de remisión de síntomas fue definido como el número total de pacientes que tuvieron una remisión de los síntomas depresivos entre el inicio y la semana 8 (intervalo de 4 a 12 semanas) en una escala de calificación estandarizada para la depresión (HDRS-17 u otra escala de calificación estandarizada, si no se utilizó la HDRS-17).
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cipriani 2018 debido a que fue la RS más reciente con mayor número de ECA que evaluó el desenlace de interés.
- Discontinuación por eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó con la RS de Cipriani 2018 (2). En esta RS se incluyeron ECA doble ciego que hayan evaluado uno de los seis antidepresivos como monoterapia oral para depresión en adultos.

- Para este desenlace, la RS de Cipriani 2018 (2) realizó un MA en red (ECA = 522) y presentó las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos mayores de 18 años con trastorno depresivo mayor diagnosticado según criterios operacionalizados estándar (criterios de Feighner, Criterios Diagnósticos de Investigación, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-5 y CIE-10). Se excluyeron los estudios que incluían un 20% o más de participantes con trastorno bipolar, depresión psicótica o depresión resistente al tratamiento; o pacientes con una enfermedad médica concomitante grave.
 - El **escenario clínico** fue ambulatorio, hospitalario, ambos u otros.
 - La **intervención** fue monoterapia de un antidepresivo vía oral dentro del rango terapéutico.
 - El **comparador** fue monoterapia de otro antidepresivo vía oral dentro del rango terapéutico o placebo.
 - El **desenlace** de discontinuación del tratamiento por eventos adversos fue definido como la proporción de pacientes que abandonaron el estudio prematuramente por la presencia de eventos adversos durante las primeras 8 semanas de tratamiento (rango de 4 a 12 semanas).
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cipriani 2018 debido a que fue la RS más reciente con mayor número de ECA que evaluó el desenlace de interés.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: pacientes adultos (≥ 18 años) con depresión mayor (89% de los ECA con depresión moderada a severa) Intervención: monoterapia con amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, mirtazapina, sertralina o venlafaxina Comparador: monoterapia con los antidepresivos antes mencionados Autores: Ana Brañez-Condorena Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: RS Cipriani 2018 (2) • Aceptabilidad: RS Cipriani 2018 (2) • Remisión de síntomas: RS Cipriani 2018 (2) • Discontinuación por eventos adversos: RS Cipriani 2018 (2) 							
Desenlaces: OR (95% CrI)	Remisión de síntomas						
Eficacia (respuesta)	Amitriptilina	1.17 (0.92-1.51)	1.35 (1.17-1.55)	1.19 (0.98-1.44)	1.30 (1.11 -1.52)	1.16 (0.99-1.35)	1.98 (1.73-2.25)
	1.24 (0.98-1.58) GRADE: Baja	Clomipramina	1.15 (0.92-1.44)	1.01 (0.78-1.32)	1.11 (0.87-1.40)	0.99 (0.78-1.25)	1.68 (1.34-2.10)
	1.25 (1.06-1.48) GRADE: Baja	1.00 (0.81-1.24) GRADE: Muy Baja	Fluoxetina	0.88 (0.75-1.04)	0.96 (0.84-1.11)	0.86 (0.77-0.96)	1.46 (1.34-1.60)
	0.97 (0.77-1.21) GRADE: Moderada	0.78 (0.60-1.01) GRADE: Moderada	0.78 (0.64-0.94) GRADE: Moderada	Mirtazapina	1.09 (0.90-1.32)	0.97 (0.82-1.16)	1.66 (2.41-1.95)
	1.11 (0.92-1.35) GRADE: Moderada	0.90 (0.71-1.13) GRADE: Baja	0.89 (0.76-1.05) GRADE: Muy Baja	1.15 (0.93-1.43) GRADE: Moderada	Sertralina	0.89 (0.77-1.04)	1.52 (1.34-1.73)
	1.05 (0.87-1.27) GRADE: Baja	0.85 (0.67-1.06) GRADE: Baja	0.84 (0.73-0.97) GRADE: Baja	1.09 (0.89-1.33) GRADE: Moderada	0.94 (0.78-1.13) GRADE: Moderada	Venlafaxina	1.70 (1.54-1.89)
	2.13 (1.89-2.41)	1.49 (1.21-1.85)	1.52 (1.40-1.66)	1.89 (1.64-2.20)	1.67 (1.49-1.87)	1.78 (1.61-1.96)	Placebo

CrI: Intervalo de credibilidad; OR: Odds Ratio; GRADE: Certeza de la evidencia según GRADE.

Los valores son OR con intervalos de confianza del 95%. Las negritas y subrayadas destacan las diferencias significativas.

OR >1 significa que la intervención definida por columnas tiene más respuesta al tratamiento que la definida por filas (es decir, el primero en orden alfabético).

OR >1 significa que la intervención definida por filas tiene más remisión de síntomas al tratamiento que la definida por columnas (es decir, el primero en orden alfabético).

Explicaciones de la certeza de evidencia según GRADE (solo se reportó en el desenlace de eficacia y aceptabilidad entre comparaciones de los antidepresivos):

- Se proporcionan las explicaciones en los anexos de la RS de Cipriani 2018 (2).
- Se diferenció de manera visual los cuatro tipos de certeza: Alta (verde), Moderada (amarillo), Baja (naranja), Muy baja (rojo)

Interpretación: Considerando que la evidencia presenta una certeza muy baja (no concluyente):

- Los antidepresivos de interés 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.
- La amitriptilina y venlafaxina tuvieron mayor remisión de síntomas que la fluoxetina.
- La amitriptilina tuvo mayor remisión de síntomas que la sertralina.
- La mayoría de las comparaciones no encuentran diferencias.

Población: pacientes adultos (≥ 18 años) con depresión mayor (89% de ECAs con depresión moderada a severa) Intervención: monoterapia con amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, mirtazapina, sertralina o venlafaxina Comparador: monoterapia con los antidepresivos antes mencionados Autores: Ana Brañez-Condorena Bibliografía: <ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: RS Cipriani 2018 (2) • Aceptabilidad: RS Cipriani 2018 (2) • Remisión de síntomas: RS Cipriani 2018 (2) • Discontinuación por eventos adversos: RS Cipriani 2018 (2) 							
Desenlaces: OR (95% CrI)	Discontinuación por eventos adversos						
Aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa)	Amitriptilina	0.70 (0.46-1.05)	1.70 (1.36-2.34)	1.41 (1.06-1.87)	1.54 (1.19 - 2.01)	1.05 (0.82-1.35)	1.98 (1.73-2.25)
	0.79 (0.60-1.05) GRADE: Baja	Clomipramina	2.34 (1.67-3.58)	2.01 (1.32-3.09)	2.20 (1.47-3.32)	1.50 (1.02-2.24)	4.44 (3.07-6.50)
	1.18 (0.99-1.42) GRADE: Baja	1.49 (1.16-1.90) GRADE: Baja	Fluoxetina	0.82 (0.64-1.07)	0.91 (0.71-1.16)	0.62 (0.51-0.75)	1.82 (1.56-2.13)
	1.12 (0.89-1.42) GRADE: Moderada	1.41 (1.05-1.91) GRADE: Moderada	0.95 (0.77-1.16) GRADE: Moderada	Mirtazapina	1.10 (0.81-1.49)	0.75 (0.57-0.98)	2.21 (1.74-2.81)
	1.20 (0.97-1.47) GRADE: Moderada	1.51 (1.15-1.96) GRADE: Baja	1.01 (0.84-1.21) GRADE: Baja	1.06 (0.84-1.35) GRADE: Moderada	Sertralina	0.68 (0.52-0.89)	2.01 (1.61-2.52)
	1.02 (0.83-1.26) GRADE: Baja	1.29 (0.99-1.67) GRADE: Baja	0.87 (0.74-1.01) GRADE: Baja	0.91 (0.73-1.13) GRADE: Moderada	0.86 (0.70-1.05) GRADE: Moderada	Venlafaxina	2.95 (2.49-3.51)
	0.95 (0.83-1.08)	1.30 (1.01-1.68)	0.88 (0.80-0.96)	0.99 (0.85-1.15)	0.96 (0.85-1.08)	1.04 (0.93-1.15)	Placebo

CrI: Intervalo de credibilidad; OR: Odds Ratio; GRADE: Certeza de la evidencia según GRADE.

Los valores son OR con intervalos de confianza del 95%. Las negritas y subrayadas destacan las diferencias significativas.

OR >1 significa que la intervención definida por columnas tiene más discontinuación por cualquier causa que la definida por filas (es decir, el primero en orden alfabético).

OR >1 significa que la intervención definida por filas tiene más discontinuación por eventos adversos que la definida por columnas.

Explicaciones de la certeza de evidencia según GRADE (solo se reportó en el desenlace de eficacia y aceptabilidad entre comparaciones de los antidepresivos):

- Se proporcionan las explicaciones en los anexos de la RS de Cipriani 2018 (2).
- Se diferenció de manera visual los cuatro tipos de certeza: Alta (verde), Moderada (amarillo), Baja (naranja), Muy baja (rojo)

Interpretación: Considerando que la evidencia presenta una certeza baja:

- La fluoxetina sería más aceptable que el placebo.
- La mayoría de los antidepresivos de interés serían tan aceptables como el placebo, a excepción de la clomipramina, la cual fue la menos aceptable, este efecto fue moderado.
- La aceptabilidad fue similar entre los antidepresivos de interés excepto la clomipramina, este efecto fue moderado.
- Todos los antidepresivos de interés presentaron mayor discontinuación por eventos adversos que el placebo.
- La amitriptilina y clomipramina tuvo más discontinuación por eventos adversos que el resto de los antidepresivos de interés.
- La venlafaxina tuvo más discontinuación por eventos adversos que la fluoxetina, mirtazapina y sertralina.
- La mayoría de las comparaciones no encuentran diferencias.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 2: En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué fármacos antidepresivos se deberían usar como manejo inicial?	
Población:	Población adulta con episodio depresivo moderado o severo sin síntomas psicóticos
Intervención:	Monoterapia con amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, mirtazapina, sertralina o venlafaxina
Comparador:	Monoterapia con los antidepresivos antes mencionados
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia Aceptabilidad Remisión de síntomas Discontinuación por eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:																																																																					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																																																																					
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																																																			
<p>O Todas las alternativas causan beneficios similares</p> <p>● Algunas alternativas causan más beneficios (mencionar cuáles): <u>amitriptilina, mirtazapina y venlafaxina</u></p>	<p>Desenlaces OR (95% CI)</p> <p>Remisión de síntomas</p> <table border="1"> <tr> <td>Amitriptilina</td> <td>3.37 (0.91-9.03)</td> <td>Clomipramina</td> <td>1.35 (0.77-2.35)</td> <td>Fluoxetina</td> <td>1.29 (0.99-1.64)</td> <td>Mirtazapina</td> <td>1.80 (1.11-2.92)</td> <td>Sertralina</td> <td>1.19 (0.99-1.43)</td> <td>Venlafaxina</td> <td>3.90 (1.75-8.29)</td> </tr> <tr> <td>OR (95% CI)</td> </tr> <tr> <td>0.27 (0.17-0.43)</td> <td>0.78 (0.50-1.21)</td> <td>0.78 (0.64-0.95)</td> </tr> </table> <p>Eficacia (respuesta)</p> <table border="1"> <tr> <td>1.11 (0.87-1.41)</td> <td>0.90 (0.71-1.13)</td> </tr> <tr> <td>0.91 (0.77-1.07)</td> <td>0.81 (0.67-0.98)</td> </tr> <tr> <td>2.81 (1.88-4.21)</td> <td>1.01 (0.71-1.45)</td> </tr> </table> <p>En resumen, en <i>personas con episodio depresivo moderado o severo</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Los antidepresivos de interés 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. La amitriptilina y venlafaxina tuvieron mayor remisión de síntomas que la fluoxetina. La amitriptilina tuvo mayor remisión de síntomas que la sertralina. En contraste, la mayoría de las comparaciones no encuentran diferencias. 	Amitriptilina	3.37 (0.91-9.03)	Clomipramina	1.35 (0.77-2.35)	Fluoxetina	1.29 (0.99-1.64)	Mirtazapina	1.80 (1.11-2.92)	Sertralina	1.19 (0.99-1.43)	Venlafaxina	3.90 (1.75-8.29)	OR (95% CI)	0.27 (0.17-0.43)	0.78 (0.50-1.21)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	1.11 (0.87-1.41)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.91 (0.77-1.07)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	2.81 (1.88-4.21)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	<p>El GEG consideró que la amitriptilina, mirtazapina y venlafaxina tuvieron mayor respuesta que la fluoxetina, sin embargo, el efecto fue pequeño. Los efectos deseados en respuesta al tratamiento se consideraron entre pequeños e inciertos, dependiendo de cada comparación. No se obtuvo la certeza de los efectos deseados en el desenlace de remisión de síntomas porque la RS seleccionada no lo evaluó y no se contaba con la data suficiente para valorarla. El tamaño de los efectos para el resto de los desenlaces y comparaciones no se consideró importante.</p>										
Amitriptilina	3.37 (0.91-9.03)	Clomipramina	1.35 (0.77-2.35)	Fluoxetina	1.29 (0.99-1.64)	Mirtazapina	1.80 (1.11-2.92)	Sertralina	1.19 (0.99-1.43)	Venlafaxina	3.90 (1.75-8.29)																																																										
OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)																																																											
0.27 (0.17-0.43)	0.78 (0.50-1.21)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)	0.78 (0.64-0.95)																																																											
1.11 (0.87-1.41)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)																																																											
0.91 (0.77-1.07)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)																																																											
2.81 (1.88-4.21)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)																																																											
Daños:																																																																					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																																																																					
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																																																			
<p>O Todas las alternativas causan daños similares</p> <p>● Algunas alternativas causan más daños (mencionar cuáles): <u>amitriptilina, clomipramina, venlafaxina</u></p>	<p>Desenlaces OR (95% CI)</p> <p>Discontinuación por eventos adversos</p> <table border="1"> <tr> <td>Amitriptilina</td> <td>0.76 (0.46-1.05)</td> <td>Clomipramina</td> <td>1.01 (0.58-1.76)</td> <td>Fluoxetina</td> <td>1.41 (0.96-2.07)</td> <td>Mirtazapina</td> <td>1.34 (1.14-1.57)</td> <td>Sertralina</td> <td>1.09 (0.92-1.27)</td> <td>Venlafaxina</td> <td>1.08 (1.73-2.26)</td> </tr> <tr> <td>OR (95% CI)</td> </tr> <tr> <td>0.76 (0.46-1.05)</td> <td>1.01 (0.58-1.76)</td> <td>1.41 (0.96-2.07)</td> <td>1.34 (1.14-1.57)</td> <td>1.09 (0.92-1.27)</td> <td>1.08 (1.73-2.26)</td> <td>0.76 (0.46-1.05)</td> <td>1.01 (0.58-1.76)</td> <td>1.41 (0.96-2.07)</td> <td>1.34 (1.14-1.57)</td> <td>1.09 (0.92-1.27)</td> </tr> </table> <p>Acceptabilidad (discontinuación por cualquier causa)</p> <table border="1"> <tr> <td>1.11 (0.87-1.41)</td> <td>0.90 (0.71-1.13)</td> </tr> <tr> <td>1.01 (0.71-1.45)</td> </tr> <tr> <td>1.01 (0.71-1.45)</td> </tr> </table> <p>En resumen, en <i>personas con episodio depresivo moderado o severo</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> La fluoxetina sería más aceptable que el placebo. La mayoría de los antidepresivos de interés serían tan aceptables como el placebo, a excepción de la clomipramina, la cual fue la menos aceptable, este efecto fue moderado. La aceptabilidad fue similar entre los antidepresivos de interés excepto la clomipramina, este efecto fue moderado. Todos los antidepresivos de interés presentaron mayor discontinuación por eventos adversos que el placebo. 	Amitriptilina	0.76 (0.46-1.05)	Clomipramina	1.01 (0.58-1.76)	Fluoxetina	1.41 (0.96-2.07)	Mirtazapina	1.34 (1.14-1.57)	Sertralina	1.09 (0.92-1.27)	Venlafaxina	1.08 (1.73-2.26)	OR (95% CI)	0.76 (0.46-1.05)	1.01 (0.58-1.76)	1.41 (0.96-2.07)	1.34 (1.14-1.57)	1.09 (0.92-1.27)	1.08 (1.73-2.26)	0.76 (0.46-1.05)	1.01 (0.58-1.76)	1.41 (0.96-2.07)	1.34 (1.14-1.57)	1.09 (0.92-1.27)	1.11 (0.87-1.41)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	<p>El GEG consideró que la discontinuación por cualquier causa fue similar entre la mayoría de ellos a excepción de la clomipramina, para la cual se consideró que el efecto en la tasa de abandono fue moderado. Al evaluar la discontinuación por eventos adversos, el GEG consideró que la amitriptilina, clomipramina y venlafaxina tuvieron mayor efecto. Los efectos deseados en discontinuación por cualquier causa se consideraron entre moderados y pequeños, dependiendo de cada comparación. No se obtuvo la certeza de los efectos deseados en el desenlace de discontinuación por eventos adversos porque la RS seleccionada no lo evaluó y no se</p>										
Amitriptilina	0.76 (0.46-1.05)	Clomipramina	1.01 (0.58-1.76)	Fluoxetina	1.41 (0.96-2.07)	Mirtazapina	1.34 (1.14-1.57)	Sertralina	1.09 (0.92-1.27)	Venlafaxina	1.08 (1.73-2.26)																																																										
OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)																																																											
0.76 (0.46-1.05)	1.01 (0.58-1.76)	1.41 (0.96-2.07)	1.34 (1.14-1.57)	1.09 (0.92-1.27)	1.08 (1.73-2.26)	0.76 (0.46-1.05)	1.01 (0.58-1.76)	1.41 (0.96-2.07)	1.34 (1.14-1.57)	1.09 (0.92-1.27)																																																											
1.11 (0.87-1.41)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)	0.90 (0.71-1.13)																																																											
1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)																																																											
1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)	1.01 (0.71-1.45)																																																											

	<ul style="list-style-type: none"> La amitriptilina y clomipramina tuvo más discontinuación por eventos adversos que el resto de los antidepresivos de interés. La venlafaxina tuvo más discontinuación por eventos adversos que la fluoxetina, mirtazapina y sertralina. En contraste, la mayoría de las comparaciones no encuentran diferencias. 	contaba con la data suficiente para valorarla. El tamaño de los efectos para el resto de los desenlaces y comparaciones no se consideró importante.															
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																	
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales														
<ul style="list-style-type: none"> Muy baja Baja Moderada Alta <ul style="list-style-type: none"> No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eficacia o respuesta</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td>Aceptabilidad o discontinuación por cualquier causa</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Remisión de síntomas</td> <td>CRÍTICO</td> <td>No se detalla</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por eventos adversos</td> <td>CRÍTICO</td> <td>No se detalla</td> </tr> </tbody> </table> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia: (solo se reportó en los desenlaces de eficacia y aceptabilidad)</p> <p>a. Se proporcionan las explicaciones en los anexos de la RS de Cipriani 2018.</p> <p>Entre los desenlaces críticos (eficacia o respuesta, aceptabilidad o discontinuación por cualquier causa) se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja)</p>	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza	Eficacia o respuesta	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA	Aceptabilidad o discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA	Remisión de síntomas	CRÍTICO	No se detalla	Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO	No se detalla	Se consideró que, los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza "muy baja".
Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza															
Eficacia o respuesta	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA															
Aceptabilidad o discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA															
Remisión de síntomas	CRÍTICO	No se detalla															
Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO	No se detalla															
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																	
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales														
<ul style="list-style-type: none"> No Probablemente no Probablemente sí Sí 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eficacia o respuesta</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Aceptabilidad o discontinuación por cualquier causa</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Remisión de síntomas</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por eventos adversos</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Eficacia o respuesta	CRÍTICO	Aceptabilidad o discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO	Remisión de síntomas	CRÍTICO	Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO	El GEG consideró que se contó con evidencia para todos los desenlaces críticos e importantes considerados.					
Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia																
Eficacia o respuesta	CRÍTICO																
Aceptabilidad o discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO																
Remisión de síntomas	CRÍTICO																
Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO																
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
<ul style="list-style-type: none"> Todas las alternativas tienen similar perfil de beneficios/daños Algunas alternativas tienen un mejor perfil de beneficios/daños (mencionar cuáles): <u>El balance de daños podría favorecer a fluoxetina y sertralina.</u> 		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, no hubo diferencias importantes en los efectos de los antidepresivos evaluados, a excepción del balance de la clomipramina que presentó menos aceptabilidad y más discontinuación por eventos adversos. Para el balance de daños (aceptabilidad y discontinuación por eventos adverso), el GEG consideró que el balance podría favorecer al grupo de antidepresivos ISRS (fluoxetina y sertralina).															

		Se consideró que el balance no favorecía de manera significativa a un grupo farmacológico frente a los demás.																																																																					
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente?																																																																							
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																																																					
<p>o Todas las alternativas tienen costos relativamente similares</p> <p>• Algunas alternativas son visiblemente más costosas o menos costosas que otras (mencionar cuáles): <u>venlafaxina es más costosa y mirtazapina es la menos costosa</u></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Consideraciones</th> <th>Características</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Fluoxetina</td> <td>Presentación</td> <td>Tableta 20 mg</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/ 0.09</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td>40 mg/día (serían 2 tabletas al día)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td>3 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td>$S/ 0.09 * 2 * 90 = S/ 16.2$</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Sertralina</td> <td>Presentación</td> <td>Tableta 50 mg</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/ 0.09</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td>100 mg/día (serían 2 tabletas al día)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td>3 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td>$S/ 0.09 * 2 * 90 = S/ 16.2$</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Venlafaxina</td> <td>Presentación</td> <td>Tableta de liberación prolongada 75 mg</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/ 0.58</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td>75 mg/día (sería 1 tableta al día)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td>3 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td>$S/ 0.58 * 1 * 90 = S/ 52.2$</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Mirtazapina</td> <td>Presentación</td> <td>Tableta 30 mg</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/ 0.18</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td>15mg/día (sería ½ tableta al día)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td>3 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td>$S/ 0.18 * 0.5 * 90 = S/ 8.1$</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Amitriptilina</td> <td>Presentación</td> <td>Tableta 25 mg</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/ 0.10</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td>75 mg/día (serían 3 tabletas al día)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td>3 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td>$S/ 0.10 * 3 * 90 = S/ 27$</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Clomipramina</td> <td>Presentación</td> <td>Tableta 20 mg</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/ 0.22</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td>20 mg/día (sería 1 tableta al día)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td>3 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td>$S/ 0.22 * 1 * 90 = S/ 19.8$</td> </tr> </tbody> </table>	Fármaco	Consideraciones	Características	Fluoxetina	Presentación	Tableta 20 mg	Costo unitario	S/ 0.09	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	40 mg/día (serían 2 tabletas al día)	Duración del esquema	3 meses	Costo total tratamiento por persona:	$S/ 0.09 * 2 * 90 = S/ 16.2$	Sertralina	Presentación	Tableta 50 mg	Costo unitario	S/ 0.09	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	100 mg/día (serían 2 tabletas al día)	Duración del esquema	3 meses	Costo total tratamiento por persona:	$S/ 0.09 * 2 * 90 = S/ 16.2$	Venlafaxina	Presentación	Tableta de liberación prolongada 75 mg	Costo unitario	S/ 0.58	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	75 mg/día (sería 1 tableta al día)	Duración del esquema	3 meses	Costo total tratamiento por persona:	$S/ 0.58 * 1 * 90 = S/ 52.2$	Mirtazapina	Presentación	Tableta 30 mg	Costo unitario	S/ 0.18	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	15mg/día (sería ½ tableta al día)	Duración del esquema	3 meses	Costo total tratamiento por persona:	$S/ 0.18 * 0.5 * 90 = S/ 8.1$	Amitriptilina	Presentación	Tableta 25 mg	Costo unitario	S/ 0.10	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	75 mg/día (serían 3 tabletas al día)	Duración del esquema	3 meses	Costo total tratamiento por persona:	$S/ 0.10 * 3 * 90 = S/ 27$	Clomipramina	Presentación	Tableta 20 mg	Costo unitario	S/ 0.22	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	20 mg/día (sería 1 tableta al día)	Duración del esquema	3 meses	Costo total tratamiento por persona:	$S/ 0.22 * 1 * 90 = S/ 19.8$	<p>El GEG consideró que los costos de implementación de la venlafaxina son moderados y de la mirtazapina son pequeños en comparación a los demás antidepressivos. Los costos de los demás antidepressivos son similares entre sí.</p>
	Fármaco	Consideraciones	Características																																																																				
	Fluoxetina	Presentación	Tableta 20 mg																																																																				
		Costo unitario	S/ 0.09																																																																				
		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	40 mg/día (serían 2 tabletas al día)																																																																				
		Duración del esquema	3 meses																																																																				
		Costo total tratamiento por persona:	$S/ 0.09 * 2 * 90 = S/ 16.2$																																																																				
	Sertralina	Presentación	Tableta 50 mg																																																																				
		Costo unitario	S/ 0.09																																																																				
		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	100 mg/día (serían 2 tabletas al día)																																																																				
		Duración del esquema	3 meses																																																																				
		Costo total tratamiento por persona:	$S/ 0.09 * 2 * 90 = S/ 16.2$																																																																				
	Venlafaxina	Presentación	Tableta de liberación prolongada 75 mg																																																																				
		Costo unitario	S/ 0.58																																																																				
		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	75 mg/día (sería 1 tableta al día)																																																																				
		Duración del esquema	3 meses																																																																				
		Costo total tratamiento por persona:	$S/ 0.58 * 1 * 90 = S/ 52.2$																																																																				
	Mirtazapina	Presentación	Tableta 30 mg																																																																				
		Costo unitario	S/ 0.18																																																																				
		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	15mg/día (sería ½ tableta al día)																																																																				
		Duración del esquema	3 meses																																																																				
		Costo total tratamiento por persona:	$S/ 0.18 * 0.5 * 90 = S/ 8.1$																																																																				
	Amitriptilina	Presentación	Tableta 25 mg																																																																				
		Costo unitario	S/ 0.10																																																																				
		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	75 mg/día (serían 3 tabletas al día)																																																																				
		Duración del esquema	3 meses																																																																				
		Costo total tratamiento por persona:	$S/ 0.10 * 3 * 90 = S/ 27$																																																																				
	Clomipramina	Presentación	Tableta 20 mg																																																																				
Costo unitario		S/ 0.22																																																																					
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)		20 mg/día (sería 1 tableta al día)																																																																					
Duración del esquema		3 meses																																																																					
Costo total tratamiento por persona:		$S/ 0.22 * 1 * 90 = S/ 19.8$																																																																					
Fuente: Petitorio EsSalud (hasta Resolución N° 10-2022)																																																																							
Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?																																																																							
<u>Definiciones</u>																																																																							

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> • <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> 		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>O Todas las alternativas son igualmente equitativas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algunas alternativas son visiblemente más equitativas que otras (mencionar cuáles): <u>fluoxetina y sertralina</u> 		<p>El GEG consideró que el uso de la fluoxetina y sertralina probablemente tenga impacto en la equidad ya que se puede brindar en un centro de primer nivel de atención para los pacientes que tienen escaso acceso a un centro de alto nivel de complejidad.</p>
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>O Todas las alternativas son igualmente aceptables.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algunas alternativas son visiblemente más aceptables que otras (mencionar cuáles): <u>fluoxetina y sertralina.</u> 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que los profesionales de la salud aceptarían recomendar cualquiera de los antidepresivos.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que los pacientes aceptarían la fluoxetina y sertralina, y no tanto los antidepresivos tricíclicos por presentar más incomodidad y menos tolerabilidad por eventos adversos.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>O Todas las alternativas son igualmente factibles.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algunas alternativas son visiblemente más factibles que otras (mencionar cuáles): <u>fluoxetina y sertralina.</u> 		<p>El GEG consideró que sí es factible brindar fluoxetina y sertralina en establecimientos de todos los niveles de atención.</p> <p>Sobre la mirtazapina, se debe considerar el efecto en el aumento de peso y su mayor interacción medicamentosa.</p> <p>Con respecto a los antidepresivos tricíclicos, considerar las interacciones medicamentosas y la presencia de eventos adversos, principalmente cardíacos.</p>

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: 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.</p> <p>Fuerza: El GEG consideró que debido a que la certeza de evidencia fue muy baja, a que puede haber otros factores que influyen 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.</p>	<p>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).</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>En personas con episodio depresivo moderado o severo, el GEG consideró que se debe tener en cuenta el uso del resto de antidepresivos (otro ISRS, venlafaxina, mirtazapina o AT) como alternativa de tratamiento ante la falta de tolerabilidad con el ISRS que se decida iniciar. Se debe de considerar características importantes como las comorbilidades y preferencias del paciente, la presencia de contraindicaciones, interacciones con otros fármacos, la disponibilidad del antidepresivo y el perfil de adherencia al antidepresivo.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó recomendaciones sobre manejo de depresión moderada a severa.</p>	<p>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.</p>

<p>El GEG consideró importante enfatizar que los médicos psiquiatras deben estar alertas ante un caso de episodio depresivo severo ante el gran riesgo que presentan estos pacientes de atentar contra sus vidas ya que se afecta por completo todas sus actividades de la vida diaria. Es importante realizar un seguimiento continuo del inicio del manejo farmacológico para evitar el avance de su enfermedad y el sufrimiento de la persona.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó recomendaciones en manejo de depresión severa y las consideraciones que se debe ante este tipo de pacientes.</p>	<p>Al prescribir un antidepresivo en un paciente con episodio depresivo severo considere:</p> <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. • 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>El GEG consideró que se debe medir de manera objetiva la severidad de los síntomas con el instrumento PHQ-9 y evaluar la respuesta a la terapia para monitorear el progreso del paciente a fin de replantar la conducta terapéutica de manera oportuna, en caso sea necesario.</p> <p>Esta definición se realizó por la GPC de Episodio Depresivo Leve 2019 de IETSI-EsSalud (1) con el PHQ-9 que se utiliza frecuentemente para la evaluación de la severidad de los síntomas depresivos en población peruana (7, 8). El GEG consideró utilizar la definición para la presente GPC.</p>	<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.
<p>El GEG consideró proponer un punto de corte de 6 semanas de tratamiento a partir del cual se evalúe la respuesta a la terapia farmacológica. Si el paciente respondió al tratamiento, mantener la dosis del antidepresivo prescrito y continuar con la terapia farmacológica.</p> <p>La GPC de NICE 2022 (4) menciona que este efecto se da entre la cuarta a sexta semana. Se consideró que en nuestro contexto la evaluación de la respuesta sea al menos entre la sexta semana.</p>	<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>
<p>El GEG consideró importante brindar información sobre las dosis mínimas y máximas permitidas según entidades regulatorias internacionales como la Food and Drug Administration (FDA) y el European Medicines Agency (EMA), presencia de efectos adversos, dosis inicial en adultos mayores, e</p>	<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</p>

<p>información sobre el incremento gradual de dosis inicial de los antidepresivos disponibles en EsSalud en caso de no respuesta en pacientes con episodio depresivo moderado o severo.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) y la GPC del Departamento de Defensa de Estados Unidos 2022 (3) que brindaron recomendaciones sobre manejo de depresión moderada a severa.</p>	<p>presencia de eventos adversos del paciente, hasta la máxima dosis tolerable (Tabla N° 2).</p>
<p>En personas con episodio depresivo moderado o severo, el GEG consideró que se debe evaluar, al menos a las 12 semanas de medicación, los factores personales, sociales, ambientales, condiciones físicas, otras condiciones de salud mental del paciente y problemas relacionados a la continuación del tratamiento antidepresivo ante la falta de respuesta de mejoría del episodio depresivo en el paciente.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó recomendaciones sobre manejo de depresión moderada a severa.</p>	<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>
<p>El GEG consideró que, al finalizar las semanas de terapia farmacológica, se debe determinar si el paciente logró la remisión de los síntomas y se debe considerar continuar la farmacoterapia durante al menos seis meses luego de lograr la remisión hacia una reducción gradual de la dosis del antidepresivo hasta el cese.</p> <p>Esto es acorde con lo mencionado por la GPC de NICE 2022 (4) y CANMAT 2016 (26) que brindó recomendaciones sobre manejo de depresión moderada a severa.</p>	<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>
<p>El GEG consideró precisar en caso no se consiga respuesta a la terapia o no se logre la remisión, el GEG consideró que se debe tener en cuenta las opciones de tratamiento de la respuesta inadecuada luego de una discusión informada entre el médico y el paciente, ya que, las diferentes opciones presentan diversas características que se</p>	<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</p>

<p>tienen que considerar de manera individualizada por cada paciente.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó estas alternativas ante una respuesta inadecuada al tratamiento de un antidepresivo, sin priorizar una u otra.</p>	<p>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.
---	--

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).

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

Introducción

Junto con los antidepresivos, la psicoterapia forma parte del manejo de primera línea para episodio depresivo moderado o severo (27). Sin embargo, la mayoría de estos estudios se basan en la comparación de tipos diferentes de psicoterapias versus atención habitual, lista de espera o placebo (28). Actualmente, existen diversos tipos de psicoterapia, cada una con técnicas diferentes y unas más estudiadas que otras como la terapia cognitivo conductual (29). Es necesario evaluar los efectos de las diferentes psicoterapias para la depresión y si se debe preferir el uso de alguna sobre las demás.

Actualmente, 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.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
3.1	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo	Psicoterapias / Otras psicoterapias	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Eficacia (respuesta al tratamiento) • Aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa) • Respuesta al tratamiento a largo plazo • Remisión de síntomas

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Cuijpers 2021 (30) que realizó un MA en red respecto a las comparaciones entre ocho diferentes tipos genéricos de psicoterapia teniendo en cuenta las siguientes definiciones establecidas según consenso de expertos (29):

Tipos genéricos de psicoterapia	Características	Tipos específicos de terapia
1. Terapia cognitivo conductual (TCC)	<ul style="list-style-type: none"> ○ El terapeuta se centra en el impacto que los pensamientos disfuncionales actuales del paciente tienen en su comportamiento actual y en su funcionamiento futuro. ○ El objetivo es evaluar, cuestionar y modificar las creencias disfuncionales del paciente (reestructuración cognitiva) donde se enseñan a los pacientes nuevas formas de afrontar las situaciones estresantes. 	<ul style="list-style-type: none"> A. TCC según el manual de Beck: es el manual más utilizado para la TCC. B. Curso "Afrontar la depresión": manual que se desarrolló a finales de la década de 1970. C. Autoayuda guiada con el libro "Sentirse bien" de David Burns: el paciente leía el libro y recibía retroalimentación y apoyo semanales por parte de un tutor.
2. Terapia de activación conductual	<ul style="list-style-type: none"> ○ El registro de actividades agradables y el aumento de las interacciones positivas entre una persona y su entorno son los elementos centrales del tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> A. Programación de actividades placenteras: primer tipo de activación conductual. B. Activación conductual contextual: se basa en el componente de activación conductual de la terapia cognitivo-conductual.
3. Terapia de resolución de problemas	<ul style="list-style-type: none"> ○ Se incluye los siguientes elementos: definición de problemas personales, generación de múltiples soluciones para cada problema, selección de la mejor solución, elaboración de un plan sistemático para esta solución y evaluación de si la solución ha resuelto el problema. 	<ul style="list-style-type: none"> A. Terapia de resolución de problemas ampliada: se centra también en cambiar aquellas actitudes o creencias que pueden interferir en los intentos de participar en las tareas de resolución de problemas restantes. Suele llevarse en un formato de grupo de 10 o más sesiones. B. Terapia breve de resolución de problemas: Se centra en los elementos centrales de la resolución de problemas. Suele llevarse en 9 sesiones o menos C. Terapia de autoexamen: se suele utilizar en un formato de autoayuda guiada.
4. Terapias cognitivo-conductuales de la tercera ola	<ul style="list-style-type: none"> ○ Abandonan o sólo utilizan con cautela las intervenciones cognitivas orientadas al contenido y el uso de modelos de déficit de habilidades para delinear los mecanismos centrales de mantenimiento de los trastornos abordados. ○ Se utilizó evidencia en dos tipos de terapia: La terapia de aceptación y compromiso y la TCC basada en la atención plena/ terapia cognitiva basada en mindfulness. 	<ul style="list-style-type: none"> A. Terapia de aceptación y compromiso: se centra en reducir la evitación experiencial y aumentar el comportamiento basado en valores. B. TCC basada en la atención plena/ terapia cognitiva basada en mindfulness: combina ejercicios de meditación o de atención plena con técnicas de reestructuración cognitiva.
5. Psicoterapia interpersonal (TIP)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Es una psicoterapia manual breve y muy estructurada que aborda los problemas interpersonales de la depresión, excluyendo todos los demás focos de atención clínica. 	<ul style="list-style-type: none"> A. TIP completa: Suele llevarse en 11 sesiones o más. B. TIP breve: el asesoramiento interpersonal es una de las versiones breves. Suele llevarse en 10 sesiones o menos.
6. Terapia psicodinámica a corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> ○ El terapeuta se centra en el pasado del paciente, los conflictos no resueltos, las relaciones históricas y el impacto que tienen en el funcionamiento actual del paciente. ○ Además, los terapeutas exploran los deseos, sueños y fantasías del paciente. ○ El objetivo es mejorar la comprensión, la conciencia y el entendimiento del paciente sobre los conflictos repetitivos (intrapersonales e interpersonales). 	No se identificó
7. Asesoramiento o terapia de apoyo no directivo	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cualquier terapia no estructurada sin técnicas psicológicas específicas como ayudar a las personas a ventilar sus experiencias y emociones, y ofrecer empatía. ○ No está orientada a la búsqueda de soluciones ni a la adquisición de nuevas habilidades. 	No se identificó

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Se basa en el supuesto de que el alivio de los problemas personales puede lograrse a través de la discusión con los demás. 	
8. Terapia de revisión de vida	<ul style="list-style-type: none"> ○ Se utiliza la reminiscencia como proceso de rememoración del pasado que, según la hipótesis, resuelve los conflictos del pasado y equilibra la propia vida. ○ Los terapeutas utilizan la reminiscencia como tratamiento específico de la depresión en personas mayores. ○ Los pacientes trabajan a través de los recuerdos de todas las fases de su vida con el objetivo de reevaluar su vida, resolver conflictos o evaluar respuestas adaptativas de afrontamiento. 	No se identificó

A continuación, se resumen las características generales de la RS encontrada:

- Se incluyó estudios realizados en adultos con episodio depresivo de leve a severo y tuvo como objetivo evaluar diversas psicoterapias en comparación a lista de espera, atención habitual y placebo de pastillas.
- Las psicoterapias se podían administrar individualmente, en grupos, por teléfono o como tratamiento guiado basado en Internet. Se excluyeron las intervenciones no guiadas sin contacto humano entre el paciente y el terapeuta. No se reportó los resultados según la forma de administración.
- El número de sesiones fue menos de 8 (34.4%), entre 8-12 (46.5%) y más de 12 (19.0%). No se reportó los resultados según el número de sesiones.
- Se incluyeron 331 ECA. La TCC fue la terapia más examinada (221 ECA) y se comparó directamente con todos los demás tipos de psicoterapia, excepto, la terapia de revisión de vida. La terapia menos examinada fue la terapia de revisión de vida (13 ECA) y solo se comparó directamente con el asesoramiento o terapia de apoyo no directivo y con la terapia de resolución de problemas.

RS*	Puntaje en AMSTAR-2**	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Cuijpers 2021	11/14	Desde 1996 a enero del 2020	Total: 331 ECA	<ul style="list-style-type: none"> ● Eficacia (respuesta al tratamiento) ● Aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa) ● Respuesta al tratamiento a largo plazo ● Remisión de síntomas

*RS con MA en red. ** El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Eficacia (respuesta al tratamiento):
 - Para este desenlace se contó con la RS de Cuijpers 2021 (30). En esta RS se incluyeron ECA que hayan evaluado uno de los ocho tipos principales de psicoterapia para la depresión en adultos.
 - Para este desenlace, la RS de Cuijpers 2021 (30) realizó un MA en red (ECA = 331). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con trastorno depresivo mayor leve a severo diagnosticado según entrevista diagnóstica según DSM, CIE o criterios similares, o por puntuación por encima de un umbral en una medida de autoinforme de síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión. Se incluyeron los estudios de trastornos mentales o físicos comórbidos. Se excluyeron los estudios sobre pacientes hospitalizados y estudios de tratamiento de mantenimiento.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio, clínico, y otros.
 - **La intervención** fue uno de los ocho tipos principales de psicoterapia para la depresión en adultos.
 - **El comparador** fue otro tipo principal de psicoterapia o uno de los tres tipos de condiciones de control: lista de espera, atención habitual y placebo de pastillas.
 - **El desenlace** de eficacia se evaluó mediante la tasa de respuesta al tratamiento, el cual fue definido como el número total de pacientes que tuvieron una reducción mayor o igual a 50% del puntaje total de una escala de depresión. Se evaluó al término de todas las sesiones de la psicoterapia.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cuijpers 2021 debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2020).
- Aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa):
 - Para este desenlace se contó con la RS de Cuijpers 2021 (30). En esta RS se incluyeron ECA que hayan evaluado uno de los ocho tipos principales de psicoterapia para la depresión en adultos.
 - Para este desenlace, la RS de Cuijpers 2021 (30) realizó un MA en red (ECA = 331). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con trastorno depresivo mayor leve a severo diagnosticado según entrevista diagnóstica según DSM, CIE o criterios similares, o por puntuación por encima de un umbral en una medida de autoinforme de síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión. Se incluyeron los estudios de trastornos mentales o físicos comórbidos. Se excluyeron los estudios sobre pacientes hospitalizados y estudios de tratamiento de mantenimiento.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio, clínico, y otros.

- **La intervención** fue uno de los ocho tipos principales de psicoterapia para la depresión en adultos.
- **El comparador** fue otro tipo principal de psicoterapia o uno de los tres tipos de condiciones de control: lista de espera, atención habitual y placebo de pastillas.
- **El desenlace** de aceptabilidad al tratamiento se evaluó como la discontinuación del tratamiento por cualquier causa, medida como la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por cualquier motivo.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cuijpers 2021 debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2020).
- Respuesta al tratamiento a largo plazo:
 - Para este desenlace se contó con la RS de Cuijpers 2021 (30). En esta RS se incluyeron ECA que hayan evaluado uno de los ocho tipos principales de psicoterapia para la depresión en adultos.
 - Para este desenlace, la RS de Cuijpers 2021 (30) realizó un MA en red (ECA = 331). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con trastorno depresivo mayor leve a severo diagnosticado según entrevista diagnóstica según DSM, CIE o criterios similares, o por puntuación por encima de un umbral en una medida de autoinforme de síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión. Se incluyeron los estudios de trastornos mentales o físicos comórbidos. Se excluyeron los estudios sobre pacientes hospitalizados y estudios de tratamiento de mantenimiento.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio, clínico, y otros.
 - **La intervención** fue uno de los ocho tipos principales de psicoterapia para la depresión en adultos.
 - **El comparador** fue otro tipo principal de psicoterapia o uno de los tres tipos de condiciones de control: lista de espera, atención habitual y placebo de pastillas.
 - **El desenlace** de respuesta al tratamiento a largo plazo se evaluó mediante la tasa de respuesta al tratamiento a los 12 (\pm 6) meses, el cual fue definido como el número total de pacientes que tuvieron una reducción mayor o igual a 50% del puntaje total de una escala de depresión al término de todas las sesiones de la psicoterapia.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cuijpers 2021 debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2020).
- Remisión de síntomas:
 - Para este desenlace se contó con la RS de Cuijpers 2021 (30). En esta RS se incluyeron ECA que hayan evaluado uno de los ocho tipos principales de psicoterapia para la depresión en adultos.
 - Para este desenlace, la RS de Cuijpers 2021 (30) realizó un MA en red (ECA = 331). Estos tuvieron las siguientes características:

- **La población** fueron adultos con trastorno depresivo mayor leve a severo diagnosticado según entrevista diagnóstica según DSM, CIE o criterios similares, o por puntuación por encima de un umbral en una medida de autoinforme de síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión. Se incluyeron los estudios de trastornos mentales o físicos comórbidos. Se excluyeron los estudios sobre pacientes hospitalizados y estudios de tratamiento de mantenimiento.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio, clínico, y otros.
 - **La intervención** fue uno de los ocho tipos principales de psicoterapia para la depresión en adultos.
 - **El comparador** fue otro tipo principal de psicoterapia o uno de los tres tipos de condiciones de control: lista de espera, atención habitual y placebo de pastillas.
 - **El desenlace** de remisión de síntomas se evaluó considerando la siguiente jerarquía de definiciones:
 - Ausencia de diagnóstico de trastorno depresivo mayor.
 - Puntuación por debajo de un punto de corte específico de un instrumento validado para depresión.
 - Otros (por ejemplo: cambio significativo, etc).
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Cuijpers 2021 debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2020).

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings - SoF*):

Población: pacientes adultos (≥ 18 años) con trastorno depresivo mayor de cualquier severidad Intervención: ocho tipos principales de psicoterapia Comparador: otro tipo principal de psicoterapia o uno de los tres tipos de condiciones de control: lista de espera, atención habitual y placebo de pastillas. Autores: Ana Brañez-Condorena Bibliografía por cada desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: RS Cuijpers 2021 (30) • Aceptabilidad: RS Cuijpers 2021 (30) • Remisión de síntomas: RS Cuijpers 2021 (30) • Respuesta al tratamiento a largo plazo: RS Cuijpers 2021 (30) 									
Desenlaces: OR (95% CrI)	Remisión de síntomas								
Eficacia (Respuesta)	Terapia cognitivo conductual	1.14 (0.79-1.63)	1.10 (0.78-1.56)	1.03 (0.69-1.54)	0.88 (0.63-1.23)	0.74 (0.52-1.06)	0.59 (0.42-0.83)	0.71 (0.33-1.52)	0.58 (0.33-1.52)
	1.20 (0.90-1.61) GRADE: Baja	Activación conductual	0.97 (0.61-1.54)	0.90 (0.55-1.49)	0.78 (0.49-1.24)	0.65 (0.41-1.05)	0.52 (0.33-0.82)	0.63 (0.27-1.43)	0.51 (0.27-0.99)
	0.99 (0.75-1.31) GRADE: Baja	0.83 (0.57-1.20) GRADE: Baja	Resolución de problemas	0.93 (0.56-1.55)	0.80 (0.51-1.27)	0.67 (0.42-1.08)	0.54 (0.35-0.83)	0.65 (0.29-1.42)	0.53 (0.30-0.93)
	1.02 (0.76-1.38) GRADE: Baja	0.85 (0.58-1.25) GRADE: Muy Baja	1.03 (0.70-1.51) GRADE: Muy Baja	Terapias de la tercera ola*	0.86 (0.52-1.44)	0.72 (0.43-1.22)	0.58 (0.33-0.96)	0.69 (0.30-1.59)	0.57 (0.28-1.13)
	1.00 (0.76-1.31) GRADE: Baja	0.83 (0.57-1.22) GRADE: Baja	1.00 (0.70-1.44) GRADE: Muy Baja	0.98 (0.66-1.45) GRADE: Muy Baja	Terapia interpersonal	0.84 (0.53-1.33)	0.67 (0.44-1.02)	0.81 (0.36-1.82)	0.66 (0.35-1.24)
	0.89 (0.62-1.29) GRADE: Baja	0.74 (0.47-1.17) GRADE: Baja	0.90 (0.58-1.40) GRADE: Baja	0.88 (0.55-1.40) GRADE: Muy Baja	0.90 (0.58-1.39) GRADE: Muy Baja	Terapia psicodinámica	0.80 (0.52-1.22)	0.96 (0.42-2.19)	0.78 (0.42-1.48)
	0.58 (0.45-0.75) GRADE: Muy Baja	0.49 (0.34-0.70) GRADE: Baja	0.59 (0.42-0.82) GRADE: Muy Baja	0.57 (0.39-0.84) GRADE: Muy Baja	0.59 (0.42-0.83) GRADE: Baja	0.65 (0.43-0.99) GRADE: Muy Baja	Asesoramiento de apoyo no directivo	1.20 (0.53-2.73)	0.98 (0.52-1.86)
	1.47 (0.87-2.49) GRADE: Muy Baja	1.23 (0.68-2.20) GRADE: Muy Baja	1.48 (0.85-2.60) GRADE: Muy Baja	1.45 (0.81-2.60) GRADE: Muy Baja	1.48 (0.83-2.63) GRADE: Muy Baja	1.65 (0.88-3.10) GRADE: Muy Baja	2.52 (1.43-4.45) GRADE: Baja	Terapia de revisión de vida	0.82 (0.32-2.07)
	0.53 (0.34-0.83) GRADE: Baja	0.44 (0.26-0.74) GRADE: Baja	0.53 (0.34-0.85) GRADE: Baja	0.52 (0.30-0.89) GRADE: Muy Baja	0.53 (0.32-0.88) GRADE: Baja	0.59 (0.33-1.05) GRADE: Muy Baja	0.91 (0.55-1.50) GRADE: Muy Baja	0.36 (0.18-0.71) GRADE: Muy Baja	Píldora placebo

CrI: Intervalo de credibilidad; OR: Odds Ratio; GRADE: Certeza de la evidencia según GRADE.

*Terapia de aceptación y compromiso, y TCC basada en la atención plena/ terapia cognitiva basada en mindfulness.

Los valores son OR con intervalos de confianza del 95%. Las negritas y subrayadas destacan las diferencias significativas.

OR <1 significa que la intervención definida por filas tiene menos respuesta al tratamiento que la definida por columnas.

OR <1 significa que la intervención definida por columnas tiene menos remisión de síntomas al tratamiento que la definida por filas.

Explicaciones de la certeza de evidencia según GRADE (solo se reportó en el desenlace de respuesta al tratamiento):

- Se proporcionan las explicaciones en los anexos de la RS de Cuijpers 2021.
- Se diferenció de manera visual los cuatro tipos de certeza: Alta (verde), Moderada (amarillo), Baja (naranja), Muy baja (rojo)

Interpretación: Considerando que la evidencia presenta una certeza muy baja (no concluyente):

- Las psicoterapias tuvieron mayor respuesta al tratamiento que el asesoramiento de apoyo no directivo.
- La mayoría de las psicoterapias tuvieron mayor remisión de síntomas que el asesoramiento de apoyo no directivo.
- Las psicoterapias tuvieron mayor respuesta al tratamiento que la píldora placebo excepto terapia psicodinámica y asesoramiento de apoyo no directivo.
- La mayoría de las comparaciones no encuentran diferencias.

Población: pacientes adultos (≥ 18 años) con trastorno depresivo mayor de cualquier severidad

Intervención: ocho tipos principales de psicoterapia

Comparador: otro tipo principal de psicoterapia o uno de los tres tipos de condiciones de control: lista de espera, atención habitual y placebo de pastillas.

Autores: Ana Brañez-Condorena

Bibliografía:

- **Eficacia:** RS Cuijpers 2021 (30)
- **Aceptabilidad:** RS Cuijpers 2021 (30)
- **Remisión de síntomas:** RS Cuijpers 2021 (30)
- **Respuesta al tratamiento a largo plazo:** RS Cuijpers 2021 (30)

Desenlaces: OR (95% CrI)	Respuesta al tratamiento a largo plazo								
	Aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa)	Terapia cognitivo conductual	0.97 (0.62-1.52)	1.69 (1.08-2.66)	0.77 (0.46-1.30)	1.35 (0.92-1.99)	1.02 (0.63-1.66)	0.78 (0.56-1.09)	0.90 (0.19-4.33)
1.07 (0.78-1.46)		Activación conductual	1.75 (0.97-3.14)	0.80 (0.43-1.49)	1.40 (0.78-2.49)	1.05 (0.55-2.02)	0.81 (0.46-1.40)	0.93 (0.18-4.75)	
1.05 (0.79-1.40)		0.99 (0.66-1.47)	Resolución de problemas	0.46 (0.23-0.90)	0.80 (0.45-1.41)	0.60 (0.32-1.14)	0.46 (0.27-0.79)	0.53 (0.10-2.71)	
0.99 (0.69-1.42)		0.93 (0.59-1.46)	0.94 (0.61-1.46)	Terapias de la tercera ola*	1.75 (0.93-3.31)	1.32 (0.65-2.67)	1.01 (0.55-1.86)	1.16 (0.22-6.05)	
0.92 (0.69-1.42)		0.86 (0.57-1.30)	0.87 (0.59-1.28)	0.93 (0.59-1.46)	Terapia interpersonal	0.75 (0.41-1.38)	0.58 (0.36-0.94)	0.67 (0.13-3.33)	
1.38 (0.99-1.92)		1.20 (0.84-1.99)	1.31 (0.85-2.00)	1.39 (0.86-2.25)	1.50 (0.98-2.29)	Terapia psicodinámica	0.76 (0.44-1.33)	0.88 (0.17-4.52)	
1.04 (0.76-1.42)		0.98 (0.65-1.47)	0.99 (0.68-1.44)	1.05 (0.66-1.67)	1.13 (0.77-1.68)	0.76 (0.49-1.17)	Asesoramiento de apoyo no directivo	1.15 (0.24-5.48)	
0.82 (0.49-1.39)		0.77 (0.43-1.40)	0.78 (0.45-1.36)	0.83 (0.45-1.53)	0.90 (0.50-1.61)	0.60 (0.33-1.10)	0.79 (0.44-1.41)	Terapia de revisión de vida	
1.38 (0.84-2.27)		1.30 (0.73-2.29)	1.31 (0.75-2.30)	1.39 (0.76-2.56)	1.50 (0.86-2.62)	1.00 (0.57-1.76)	1.33 (0.75-2.36)	1.68 (0.82-3.43)	Píldora placebo

CrI: Intervalo de credibilidad; OR: Odds Ratio

*Terapia de aceptación y compromiso, y TCC basada en la atención plena/ terapia cognitiva basada en mindfulness

Los valores son OR con intervalos de confianza del 95%. Las negritas y subrayadas destacan las diferencias significativas.

OR <1 significa que la intervención definida por filas tiene menos aceptabilidad que la definida por columnas.

OR <1 significa que la intervención definida por columnas tiene menos respuesta al tratamiento a largo plazo que la definida por filas.

Interpretación: Considerando que la evidencia presenta una certeza muy baja (no concluyente):

- La terapia de resolución de problemas tuvo mayor respuesta al tratamiento a largo plazo que la terapia cognitivo conductual y las terapias de la tercera ola.
- Las psicoterapias tuvieron mayor respuesta al tratamiento a largo plazo que el asesoramiento de apoyo no directivo.
- La mayoría de las comparaciones no encuentran diferencias.

Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?												
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales										
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Respuesta al tratamiento</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Aceptabilidad o tasa de abandono</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Remisión de síntomas</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Respuesta al tratamiento a largo plazo (media: 12 meses)</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Respuesta al tratamiento	CRÍTICO	Aceptabilidad o tasa de abandono	CRÍTICO	Remisión de síntomas	CRÍTICO	Respuesta al tratamiento a largo plazo (media: 12 meses)	CRÍTICO	El GEG consideró que se contó con evidencia para todos los desenlaces críticos e importantes considerados.
Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia											
Respuesta al tratamiento	CRÍTICO											
Aceptabilidad o tasa de abandono	CRÍTICO											
Remisión de síntomas	CRÍTICO											
Respuesta al tratamiento a largo plazo (media: 12 meses)	CRÍTICO											
Balance de los efectos: ¿Cuáles son las intervenciones que tienen un mejor balance de beneficios/daños? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)												
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Todas las alternativas tienen similar perfil de beneficios/daños ● Algunas alternativas tienen un mejor perfil de beneficios/daños (mencionar cuáles): <u>Las psicoterapias parecen ser superiores en comparación del asesoramiento de apoyo no directivo.</u> 		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance favorece a las psicoterapias en comparación del asesoramiento de apoyo no directivo.										
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de las intervenciones?												
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales										
<ul style="list-style-type: none"> ● Todas las alternativas tienen costos relativamente similares ○ Algunas alternativas son visiblemente más costosas que otras (mencionar cuáles): 	<p>Tiempo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En Essalud existen las terapias individuales (duración de 45 min/semanal-quincenal) y las terapias grupales (duración de dos horas, se emplean varias técnicas y el grupo lo conforman de 10 a 20 personas/semanal). • Cada psicoterapia requiere número diferentes de sesiones (de 12 a 20 sesiones aproximadamente). • Con respecto al nivel de atención según establecimiento, es diferente brindar atención en centro de atención primaria (duración de 20 min/paciente), sesiones ilimitadas y logro de objetivos a corto plazo) que en el hospital (duración de 45 min/paciente y sesiones limitadas). <p>Capacitación de terapeutas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El tiempo y costo invertido varía en cada una de las psicoterapias y es autofinanciado por el personal de salud interesado en formarse como terapeuta. El GEG considera que tener una capacitación en alguna psicoterapia es una inversión moderada propia del psicoterapeuta. • No hay variedad amplia de oportunidades para la capacitación en diferentes psicoterapias. Se ofertan algunas psicoterapias más (ejemplo: terapia cognitivo conductual) que otras (El GEG consideró que no hay muchas oportunidades de capacitación en las terapias de la tercera ola). • El costo de capacitación varía entre las psicoterapias (ejemplo: se considera a la terapia psicodinámica como “la más cara” porque requiere una capacitación previa de dos años y luego oficialmente la capacitación para ser psicoterapeuta) 	A partir de esta información, el GEG consideró que los costos de implementación de las diversas psicoterapias son igualmente costosos entre ellas debido a la mayor demanda de recursos para la implementación de la psicoterapia. Se consideró que para la implementación de estos tipos de terapias se deberá: contar con personal capacitado (cuenta con diplomados, segunda especialización o ha recibido capacitación específica en alguna psicoterapia), evaluar la capacidad del número y tiempo de atenciones en psicoterapias.										
Equidad: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir cada intervención?												
<p>Definiciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> • <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> 												
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales										
<ul style="list-style-type: none"> ● Todas las alternativas son igualmente equitativas ○ Algunas alternativas son visiblemente más 		El GEG consideró que acceder a alguna psicoterapia requiere realizar una evaluación y referencia que demanda tiempo (ejemplo: el psicólogo no puede realizar										

equitativas que otras (mencionar cuáles):		<p>referencias a mayor nivel de atención ya que el responsable de realizar las referencias es el servicio de medicina y, muchas veces, la citas a consultorio de medicina demoran varios días).</p> <p>El GEG consideró que la equidad está más en función de las brechas del sistema de salud y que no hay diferencias de equidad entre las psicoterapias per se.</p>
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>o Todas las alternativas son igualmente aceptables</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Algunas alternativas son visiblemente más aceptables que otras (mencionar cuáles): <u>la terapia cognitivo conductual.</u> 		<p>Personal de salud: El GEG consideró que la terapia cognitivo conductual presenta mayor aceptabilidad por los médicos psiquiatras ya que presentan más tendencia a prescribirla.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que los pacientes aceptarían recibir alguna psicoterapia sin preferir alguna por encima de otras.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<p>o Todas las alternativas son igualmente factibles</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Algunas alternativas son visiblemente más factibles que otras (mencionar cuáles): <u>las psicoterapias a corto plazo como la terapia cognitivo conductual y las terapias que se administran en formato grupal.</u> 		<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que la psicoterapia muchas veces no está disponible en los establecimientos de la periferia. Además, que sería más factible la implementación de psicoterapia de corto plazo (ejemplo: terapia cognitivo conductual, terapias con formatos grupales) para evaluar objetivos a corto plazo. Si se opta por brindar la intervención, deberán realizarse esfuerzos para aumentar su disponibilidad en estos lugares.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que la psicoterapia requiere de personal de salud capacitados en brindarla y que trabajen en los diferentes establecimientos del Perú. Además, requiere establecimientos equipados con un espacio para las terapias. El GEG resaltó que algunas psicoterapias se trabajarían mejor en establecimiento de mayor nivel de atención. Si se opta por brindar la intervención, deberán realizarse esfuerzos por capacitar al personal de salud correspondiente.</p>

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: 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.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</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 Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>En personas con episodio depresivo moderado o severo, el GEG consideró que se debe informar al paciente sobre alguna dificultad en brinda la psicoterapia y cuáles serían las alternativas de solución debido a que EsSalud presenta gran demora en brindar citas de atención y se necesita brindar la psicoterapia en intervalos regulares.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó recomendaciones sobre manejo de depresión moderada a severa.</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>En personas con episodio depresivo moderado o severo, el GEG consideró que se debe utilizar manuales oficiales de las diferentes terapias psicológicas para guiar el desarrollo de la intervención ya que cada psicoterapia presenta características diferente sobre la forma en brindar la psicoterapia, la duración y la finalización de la psicoterapia.</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>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó recomendaciones sobre manejo de depresión moderada a severa.</p>	
<p>En personas con episodio depresivo moderado o severo, el GEG consideró que se debe conocer las características de las diferentes psicoterapias brindadas como alternativas para manejo para determinar su aplicación en el paciente.</p> <p>El GEG consideró utilizar la información de la GPC NICE 2022 (4) sobre las opciones de tratamiento para depresión moderada a severa según la interpretación de su eficacia clínica, económica y consideración de aplicación.</p>	<p>Considerar las características de las psicoterapias presentadas en la Tabla N° 3 para determinar su aplicación en el paciente.</p>
<p>EL GEG consideró importante mencionar que muchas de las psicoterapias mencionadas son administradas, además, en formato grupal (como la terapia grupal con TCC o la terapia interpersonal grupal) para fortalecer la red de apoyo de los pacientes donde pueden compartir sus experiencias con personas que se identifican con ellos. Este formato se utiliza como complemento del formato individual de las psicoterapias para un grupo de pacientes. La RS de Cuijpers 2021 (30) incluyó al formato grupal de las psicoterapias evaluadas en la presente GPC donde se evidenció que las psicoterapias son mejores que placebo, pero no hay diferencias entre las psicoterapias. Además, la terapia grupal permite que más personas reciban tratamiento a un menor costo de personal.</p> <p>Esto coincide con la GPC de CANMAT 2016 (16) que indica que, ante la brecha existente de accesibilidad a psicoterapias, la psicoterapia de grupo podría mejorar el acceso al tratamiento en los pacientes con depresión.</p>	<p>Considerar las psicoterapias en formato grupal para fortalecer la red de apoyo de los pacientes.</p>
<p>El GEG consideró necesario precisar cuándo evaluar la respuesta al tratamiento psicoterapéutico. Diversas GPC (4, 26, 31, 32) han propuesto que se evalúe la respuesta a la terapia entre la sexta u octava semana.</p> <p>Debido a que no hay un consenso universal sobre a partir de qué número de sesión evaluar la respuesta temprana, el GEG consideró que se evalúe al menos a partir de la sexta sesión de psicoterapia. Además, si un paciente ha respondido en ese periodo de tiempo, se debe continuar con la psicoterapia y determinar si el paciente logró la remisión de síntomas al menos seis meses de psicoterapia.</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>En personas con episodio depresivo moderado o severo, el GEG consideró que, al menos en la 6ta sesión de psicoterapia, se debe evaluar los factores personales, sociales, ambientales, condiciones físicas, otras condiciones de salud mental del paciente y problemas relacionados a la continuación de las psicoterapias ante la falta de respuesta de mejoría del episodio depresivo en el paciente.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó recomendaciones sobre manejo de depresión moderada a severa.</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>El GEG consideró precisar en caso no se consiga respuesta a la terapia o no se logre la remisión, se debe tener en cuenta las opciones de tratamiento de la respuesta inadecuada luego de una discusión informada entre el médico y el paciente, ya que, las diferentes opciones presentan diversas características que se tienen que considerar de manera individualizada por cada paciente.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó estas alternativas ante una respuesta inadecuada.</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>

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. 	<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.

	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliza un protocolo validado específicamente desarrollado para la depresión. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se centra tanto en el insight como en el afecto. • Relación entre terapeuta y persona con depresión está enfocado en apoyo al trabajo a través de conflictos actuales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede ser menos adecuado para personas que no quieran centrarse en sus propios sentimientos, o que no deseen o no se sientan preparadas para hablar de relaciones cercanas y/o familiares. • 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.

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?

Introducción

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 (27). Se puede cambiar el antidepresivo utilizado como monoterapia o buscar combinaciones de fármacos, generalmente de mecanismos de acción diferente, para lograr un mejor desenlace clínico.

Entre las combinaciones de antidepresivos disponibles, resalta la adición de mirtazapina a las terapias de primera línea con inhibidores de la recaptación de serotonina tanto combinados con noradrenalina (venlafaxina) como selectivos (sertralina, fluoxetina). Una de las preocupaciones al brindar la terapia combinada con dos antidepresivos es el desarrollo de efectos adversos importantes que podrían disminuir la adherencia al esquema brindado, por lo tanto, es importante determinar la eficacia, y la discontinuación por cualquier causa y por efectos adversos de la terapia combinada antidepresiva ofrecida.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.1	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con ISRS a dosis adecuadas	ISRS + Mirtazapina/ ISRS	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Remisión • Respuesta • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por efectos adversos Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Calidad de vida • Funcionamiento global
4.2	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con venlafaxina a dosis adecuadas	Venlafaxina + Mirtazapina/ Venlafaxina	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Remisión • Respuesta • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por efectos adversos Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Funcionamiento global

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontró que la GPC NICE 2022 (4) realizó una RS sobre la PICO N°4.1. Esta RS comparó la adición de mirtazapina a pacientes que habían recibido monoterapia con ISRS o IRSN contra pacientes que continuaron con la monoterapia con ISRS o IRSN. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2*	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
RS de la GPC NICE 2022	14/14	Desde el inicio de los tiempos hasta junio de 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva (4 ECA) • Remisión (4 ECA) • Respuesta (4 ECA) • Discontinuación por cualquier causa (4 ECA) • Discontinuación por efectos adversos (2 ECA) • Calidad de vida (1 ECA) • Funcionamiento global (1 ECA)

*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**

Al no encontrarse ninguna RS sobre la PICO N° 4.2, se realizó una búsqueda *de novo* de ECA (**Anexo N°2**).

ECA*	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio
Carpenter 2002 (33)	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Respuesta al tratamiento • Remisión de síntomas • Discontinuación por cualquier causa
Kessler 2018 (34)	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Respuesta al tratamiento • Remisión de síntomas • Discontinuación por cualquier causa • Calidad de vida

*El riesgo de sesgo de cada estudio se detalla en el **Anexo N° 3**

Evidencia por cada desenlace:

PICO 4.1: Adición de mirtazapina a la monoterapia con ISRS versus continuar con la monoterapia con ISRS

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sintomatología depresiva:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC de NICE 2022 (4) que realizó un MA de 4 ECA (13, 33-35) (n = 1657). De los 4 ECA, 2 incluyeron pacientes que recibieron solo ISRS. En los demás, el 89.6% y el 80.7% de pacientes recibieron ISRS, el resto fueron tratados con IRSN. Estos tuvieron las siguientes características:

- **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un ISRS a dosis máxima recomendada o tolerada.
- **El escenario clínico** fue ambulatorio.
- **La intervención** fue la adición de mirtazapina a la monoterapia con ISRS o IRSN.
- **El comparador** fue continuar con la monoterapia con ISRS o IRSN.
- **El desenlace** de sintomatología depresiva fue definido como la presencia de síntomas depresivos según las siguientes escalas validadas de depresión: *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9), HRSD-17 y *Beck Depression Inventory-Second Edition* (BDI-II).
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
- Remisión de síntomas:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC de NICE 2022 (4) que realizó un MA de 4 ECA (13, 33-35) (n = 1730). De los 4 ECA, 2 incluyeron pacientes que recibieron solo ISRS. En los demás, el 89.6% y el 80.7% de pacientes recibieron ISRS, el resto fueron tratados con IRSN. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un ISRS a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de mirtazapina a la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El desenlace** de remisión de síntomas fue definido como la presencia de síntomas medido como un puntaje menor de 8 en la HRSD-17, un puntaje menor de 4 en el PHQ-9, o un puntaje menor de 10 en el BDI-II.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
- Respuesta al tratamiento:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC de NICE 2022 (4) que realizó un MA de 4 ECA (13, 33-35) (n = 1730). De los 4 ECA, 2 incluyeron pacientes que recibieron solo ISRS. En los demás, el 89.6% y el 80.7% de pacientes recibieron ISRS, el resto fueron tratados con IRSN. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de

- depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un ISRS a dosis máxima recomendada o tolerada.
- **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de mirtazapina a la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El desenlace** de respuesta al tratamiento fue definido como una reducción mayor o igual del 50% en el puntaje obtenido en las escalas de depresión de HRSD-17, PHQ-9 o BDI-II.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
- **Discontinuación por cualquier causa:**
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC de NICE 2022 (4) que realizó un MA de 4 ECA (13, 33-35) (n = 1730). De los 4 ECA, 2 incluyeron pacientes que recibieron solo ISRS. En los demás, el 89.6% y el 80.7% de pacientes recibieron ISRS, el resto fueron tratados con IRSN. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un ISRS a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de mirtazapina a la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El desenlace** de discontinuación por cualquier causa fue definido como la proporción de casos que abandonaron el tratamiento por cualquier motivo.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
 - **Discontinuación por eventos adversos:**
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC de NICE 2022 (4) que realizó un MA de 2 ECA (13, 33)(n = 162) en uno de ellos el 80.7% de pacientes recibió ISRS y el resto IRSN. Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un ISRS a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de mirtazapina a la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con ISRS o IRSN.

- **El desenlace** de discontinuación por eventos adversos fue definido como la proporción de casos que abandonaron el tratamiento ante la presencia de efectos adversos relacionados a la administración de los tratamientos.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
- **Calidad de vida:**
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC de NICE 2022 (4) que incluyó 1 ECA (34) (n = 429) en el que el 89.4% pacientes recibieron ISRS y el resto IRSN. Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un ISRS a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de mirtazapina a la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El desenlace** de calidad de vida fue definido como el reporte de la calidad de vida utilizando el cuestionario *EuroQol 5-Dimensions 5-Levels* (EQ-5D-5L).
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
- **Funcionamiento global:**
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC de NICE 2022 (4) que incluyó 1 ECA (33) (n = 26) en el que el 89.4% de pacientes recibieron ISRS, el resto IRSN. Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un ISRS a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de mirtazapina a la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El desenlace** de funcionamiento global fue definido como el reporte del funcionamiento global utilizando la Escala de Evaluación Global (GAS) que es una escala de 1 (aparentemente enfermo) a 100 puntos (aparentemente sano).
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).

PICO 4.2: Adición de mirtazapina a la monoterapia con venlafaxina versus continuar con la monoterapia con venlafaxina

- Sintomatología depresiva:
 - Debido a que ninguna de las RS incluyó este desenlace, durante octubre del 2023 se realizó una búsqueda de novo de ECA (**Anexo N°2**). En dicha búsqueda se encontraron 2 ECA para el desenlace de sintomatología depresiva: Carpenter 2002 (33) y Kessler 2018 (34).
 - 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. Más del 80% de la población de ambos ECA recibió un ISRS como antidepresivo en monoterapia, solo el 10% en Kessler 2018 (34) y el 11% en Carpenter 2002 (33) 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.

- Remisión de síntomas:
 - Debido a que ninguna de las RS incluyó este desenlace, durante octubre del 2023 se realizó una búsqueda de novo de ECA (**Anexo N°2**). En dicha búsqueda se encontraron 2 ECA para el desenlace de remisión de síntomas: Carpenter 2002 (33) y Kessler 2018 (34).
 - 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. Más del 80% de la población de ambos ECA recibió un ISRS como antidepresivo en monoterapia, solo el 10% en Kessler 2018 (34) y el 11% en Carpenter 2002 (33) 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.

- Respuesta al tratamiento:
 - Debido a que ninguna de las RS incluyó este desenlace, durante octubre del 2023 se realizó una búsqueda de novo de ECA (**Anexo N°2**). En dicha búsqueda se encontraron 2 ECA para el desenlace de respuesta al tratamiento: Carpenter 2002 (33) y Kessler 2018 (34).
 - 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. Más del 80% de la población de ambos ECA recibió un ISRS como antidepresivo en monoterapia, solo el 10% en Kessler 2018 (34) y el 11% en Carpenter 2002 (33) 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.

- Discontinuación por cualquier causa:
 - Debido a que ninguna de las RS incluyó este desenlace, durante octubre del 2023 se realizó una búsqueda de novo de ECA (**Anexo N°2**). En dicha búsqueda se encontraron 2 ECA para el desenlace de discontinuación por cualquier causa: Carpenter 2002 (33) y Kessler 2018 (34).

- 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. Más del 80% de la población de ambos ECA recibió un ISRS como antidepresivo en monoterapia, solo el 10% en Kessler 2018 (34) y el 11% en Carpenter 2002 (33) 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.
- Discontinuación por efectos adversos:
 - Debido a que ninguna de las RS incluyó este desenlace, durante octubre del 2023 se realizó una búsqueda de novo de ECA (**Anexo N°2**). En dicha búsqueda se encontró 1 ECA para el desenlace de discontinuación por efectos adversos: Carpenter 2002 (33).
 - La población de este ECA fue pacientes adultos con episodio depresivo mayor (DSM-IV) y síntomas depresivos persistentes (HDRS >12 puntos) a pesar de al menos 4 semanas de monoterapia a dosis máxima recomendada o tolerada con ISRS/IRSN. El 80.7% de la población recibió ISRS como monoterapia y solo el 11% recibió venlafaxina. Para este desenlace, no se brindó estimados por separado para el subgrupo que recibió venlafaxina. Debido a las características del ECA encontrado, se consideró que no se podría tomar decisiones en base a su resultado.
- Funcionamiento global:
 - Debido a que ninguna de las RS incluyó este desenlace, durante octubre del 2023 se realizó una búsqueda de novo de ECA (**Anexo N°2**). En dicha búsqueda se encontró 1 ECA para el desenlace de funcionamiento global: Carpenter 2002 (33).
 - La población de este ECA fue pacientes adultos con episodio depresivo mayor (DSM-IV) y síntomas depresivos persistentes (HDRS >12 puntos) a pesar de al menos 4 semanas de monoterapia a dosis máxima recomendada o tolerada con ISRS/IRSN. El 80.7% de la población recibió ISRS como monoterapia y solo el 11% recibió venlafaxina. Para este desenlace, no se brindó estimados por separado para el subgrupo que recibió venlafaxina. Debido a las características del ECA encontrado, se consideró que no se podría tomar decisiones en base a su resultado.
- Calidad de vida:
 - Debido a que ninguna de las RS incluyó este desenlace, durante octubre del 2023 se realizó una búsqueda de novo de ECA (**Anexo N°2**). En dicha búsqueda se encontró 1 ECA para el desenlace de calidad de vida: Kessler 2018 (34).
 - La población de este ECA fue pacientes adultos con depresión (CIE-10) que tuvieron al menos 6 semanas de monoterapia con ISRS/IRSN, adherentes, con un BDI-II de 14 o más puntos. El 89.6% de la población recibió ISRS como monoterapia y solo el 10% recibió venlafaxina. Para este desenlace, no se brindó estimados por separado para el subgrupo que recibió venlafaxina. Debido a las características del ECA encontrado, se consideró que no se podría tomar decisiones en base a su resultado.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings - SoF*):

PICO 4.1: Adición de mirtzapina a la monoterapia con ISRS versus continuar con la monoterapia con ISRS

Población: Adultos con episodio depresivo moderado o severo Intervención: Adicionar mirtzapina a un antidepresivo (terapia combinada) Comparador: Continuar con antidepresivo (monoterapia) Autores: Fernando Nateros Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Remisión de síntomas: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Respuesta al tratamiento: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Discontinuación por cualquier causa: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Discontinuación por efectos adversos: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Calidad de vida: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Funcionamiento global: RS de la GPC NICE 2022 (4) 								
Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención:	Comparación:	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
			ISRS + mirtzapina	ISRS				
Sintomatología depresiva (4-12 semanas de seguimiento) <i>Según Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-17) o Patient Health Questionary (PHQ-9) or Beck Depression Inventory (BDI-II). Menor valor significa mejoría.</i>	CRÍTICO	4 ECA (n= 1657)	No reportado por la RS	No reportado por la RS	-	DME: 0.26 desviaciones estándar menos (de 0.44 menos a 0.09 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Al brindar la terapia combinada en lugar de solo monoterapia, podría ser que disminuyamos la sintomatología depresiva en 0.26 desviaciones estándar.
Remisión (4-12 semanas de seguimiento) <i>Proporción de sujetos con score ≤7 en HAM-D, ≤4 en PHQ-9 o <10 en BDI-II.</i>	CRÍTICO	4 ECA (n= 1730)	290/857 (33.8%)	219/873 (25.1%)	RR 1.30 (1.04 a 1.61)	75 más por 1000 (de 10 más a 153 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Por cada 1000 personas a las que brindemos terapia combinada en lugar de solo monoterapia, podría ser que causemos la remisión síntomas en 75 pacientes (IC 95%: +10 a +153).
Respuesta (4-12 semanas de seguimiento) <i>Al menos 50% de mejora en las siguientes escalas: HAM-D o PHQ-9 o BDI-II.</i>	CRÍTICO	4 ECA (n= 1730)	422/857 (49.2%)	357/873 (40.9%)	RR 1.19 (1.06 a 1.34)	78 más por 1000 (de 25 más a 139 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Por cada 1000 personas a las que brindemos terapia combinada en lugar de solo monoterapia, podría ser que aumentemos la respuesta al tratamiento en 78 pacientes (IC 95%: +25 a +139).
Discontinuación por cualquier causa (4-12 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	4 ECA (n= 1730)	47/857 (5.5%)	50/873 (5.7%)	RR 0.95 (0.65 a 1.40)	3 más por 1000 (de 20 menos a 23 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d}	Al brindar terapia combinada en lugar de solo monoterapia, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa, aunque la evidencia es incierta.
Discontinuación por efectos adversos (4-6 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	2 ECA (n= 162)	3/79 (3.8%)	2/83 (2.4%)	RR 1.69 (0.29 a 9.93)	17 más por 1000 (de 17 menos a 215 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d,e}	Al brindar terapia combinada en lugar de solo monoterapia, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por efectos adversos, aunque la evidencia es incierta.

Calidad de vida (media de 12 semanas de seguimiento) <i>Según European Quality of Life Questionnaire (EQ- 5D). Mayor valor indica mejor calidad de vida.</i>	IMPORTANTE	1 ECA (n= 429)	Media: 0.72	Media: 0.73	-	DME: 0.04 desviaciones estándar menos (de 0.23 menos a 0.15 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a	Al brindar terapia combinada en lugar de solo monoterapia, podría ser que no modifiquemos la calidad de vida.
Funcionamiento global (media de 4 semanas de seguimiento) <i>Según Escala de Evaluación Global (GAS). Mayor valor indica mejor funcionamiento global.</i>	IMPORTANTE	1 ECA (n= 429)	Media: 66.1	Media: 53.7	-	DME: 0.92 desviaciones estándar más (de 0.10 más a 1.72 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,c,e}	Al brindar la terapia combinada en lugar de solo monoterapia, podría ser que aumentemos la funcionalidad global en 0.92 desviaciones estándar más, pero la evidencia es incierta
IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; DME: Diferencia de medias estandarizadas. *Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta. Explicaciones de la certeza de evidencia: <ol style="list-style-type: none"> Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios. Heterogeneidad estadística alta ($I^2 > 40\%$). El intervalo de confianza al 95% cruza por 1 línea de diferencia mínima importante (DMI). El intervalo de confianza al 95% cruza por 2 línea de diferencia mínima importante (DMI). Auspicio de compañías farmacéuticas 								

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

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?	
Población:	Población adulta con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento de un antidepresivo a dosis adecuadas
Intervención:	ISRS + mirtazapina (terapia combinada)
Comparador:	Continuar con ISRS (monoterapia)
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Remisión • Respuesta • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por efectos adversos • Calidad de vida • Funcionamiento global
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	<p>En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un ISRS a dosis adecuadas, los beneficios de brindar la terapia combinada en lugar de monoterapia se consideraron pequeños.</p> <p>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.</p>
Sintomatología depresiva (4-12 semanas de seguimiento)	4 ECA (n= 1657)	-	DME: 0.26 desviaciones estándar menos (de 0.44 menos a 0.09 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}		
Remisión (4-12 semanas de seguimiento)	4 ECA (n= 1730)	RR 1.30 (1.04 a 1.61)	75 más por 1000 (de 10 más a 153 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}		
Respuesta (4-12 semanas de seguimiento)	4 ECA (n= 1730)	RR 1.19 (1.06 a 1.34)	78 más por 1000 (de 25 más a 139 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}		
Calidad de vida (media de 12 semanas de seguimiento)	1 ECA (n= 429)	-	DME: 0.04 desviaciones estándar menos (de 0.23 menos a 0.15 más)	⊕⊕○○ BAJA ^a		
Funcionamiento global (media de 4 semanas de seguimiento)	1 ECA (n= 429)	-	DME: 0.92 desviaciones estándar más (de 0.10 más a 1.72 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c,e}		

	<p>En resumen, en <i>personas con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un ISRS a dosis adecuadas</i>, por cada 1000 personas a las que brindemos terapia combinada en lugar de monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por cada 1000 personas a las que brindemos terapia combinada en lugar de monoterapia, podría ser que aumentemos la remisión de síntomas y respuesta al tratamiento en 75 pacientes (IC 95%: +10 a +153) y en 78 pacientes (IC 95%: +25 a +139), respectivamente. • Al brindar terapia combinada en lugar de monoterapia, podría ser que disminuyamos la sintomatología depresiva en 0.26 desviaciones estándar menos. Así mismo, podría ser que aumentemos el funcionamiento global en 0.92 desviaciones estándar más, aunque la evidencia es incierta. • En contraste, podría ser que no modifiquemos la calidad de vida. 					
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento) Discontinuación por cualquier causa (4-12 semanas de seguimiento)	Número y Tipo de estudios 4 ECA (n= 1730)	Efecto relativo (IC 95%) RR 0.95 (0.65 a 1.40)	Diferencia (IC 95%) 3 más por 1000 (de 20 menos a 23 más)	Certeza ⊕○○○ MUY BAJA _{a,d}	En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un ISRS a dosis adecuadas, los daños de brindar la terapia combinada en lugar de solo monoterapia se consideraron triviales puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos.
			17 más por 1000 (de 17 menos a 215 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,d,e}		
<p>En resumen, en <i>personas con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un ISRS a dosis adecuadas</i>, por cada 1000 personas a las que brindemos terapia combinada en lugar de monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos, aunque la evidencia es incierta. 						
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Desenlaces (tiempo de seguimiento) Sintomatología depresiva (4-12 semanas de seguimiento)	Importancia CRÍTICO	Certeza ⊕⊕○○ BAJA _{a,b}		Se consideró que, en general, los desenlaces críticos tuvieron una certeza baja o muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza "muy baja".	
	Remisión (4-12 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA _{a,c}			
	Respuesta (4-12 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA _{a,c}			
	Discontinuación por cualquier causa (4-12 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA _{a,d}			
	Discontinuación por efectos adversos 4-6 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA _{a,d,e}			

	<p>Calidad de vida (media de 12 semanas de seguimiento)</p> <p>IMPORTANTE</p> <p>⊕⊕○○ BAJA^a</p>																	
	<p>Funcionamiento global (media de 4 semanas de seguimiento)</p> <p>IMPORTANTE</p> <p>⊕○○○ MUY BAJA^{a,c,e}</p>																	
<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios.</p> <p>b. Heterogeneidad estadística alta ($I^2 > 40\%$).</p> <p>c. El intervalo de confianza al 95% cruza por 1 línea de diferencia mínima importante (DMI).</p> <p>d. El intervalo de confianza al 95% cruza por 2 líneas línea de diferencia mínima importante (DMI).</p> <p>e. Auspicio de compañías farmacéuticas.</p>																		
<p>Desenlaces importantes para los pacientes:</p> <p>¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</p>																		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																
<p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input checked="" type="radio"/> Sí</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sintomatología depresiva</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Remisión de síntomas</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Respuesta al tratamiento</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por cualquier causa</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por eventos adversos</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Calidad de vida</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Funcionalidad global</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Sintomatología depresiva	CRÍTICO	Remisión de síntomas	CRÍTICO	Respuesta al tratamiento	CRÍTICO	Discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO	Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO	Calidad de vida	IMPORTANTE	Funcionalidad global	IMPORTANTE	<p>El GEG consideró que la disminución de la sintomatología depresiva, la remisión de síntomas y la respuesta al tratamiento serían importantes para todos los pacientes con episodio depresivo moderado o severo.</p>
Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia																	
Sintomatología depresiva	CRÍTICO																	
Remisión de síntomas	CRÍTICO																	
Respuesta al tratamiento	CRÍTICO																	
Discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO																	
Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO																	
Calidad de vida	IMPORTANTE																	
Funcionalidad global	IMPORTANTE																	
<p>Balance de los efectos:</p> <p>¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</p>																		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																
<p><input type="radio"/> Favorece al comparador</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador</p> <p><input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador</p> <p><input checked="" type="radio"/> Favorece a la intervención</p> <p><input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Se desconoce</p>		<p>Considerando los beneficios y daños junto con la certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance favorece a la intervención para pacientes con episodio depresivo moderado o severo.</p>																
<p>Uso de recursos:</p> <p>¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?</p>																		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																

<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Intervención: ISRS + mirtazapina	Comparador: ISRS	A partir de esta información, el GEG consideró que los costos de implementación de la terapia combinada son moderados. Sin embargo, mencionaron que, dado el balance de beneficios y daños, esto no debería ser un impedimento para brindar la terapia combinada.
	Presentación	<u>Mirtazapina:</u> Tableta de 30 mg <u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg	
	Costo unitario	<u>Mirtazapina:</u> S/ 0.18 por tableta <u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta	
	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<u>Mirtazapina:</u> 30 mg/día <u>ISRS:</u> Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día	
	Duración del esquema*	6 meses	6 meses	
	Costo total por persona:	$S/ 0.18 * 1 * 180 = S/ 32.4$ $S/ 0.09 * 2 * 180 = S/32.4$ $S/ 32.4 + S/ 32.4 = S/ 64.8$	$S/ 0.09 * 2 * 180 = S/32.4$	
Diferencia	Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 32.4 más que el comparador			
*Esta es la duración del esquema que consideró el GEG. Fuente: Petitorio EsSalud (hasta Resolución N° 10-2022)				

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que la adición de un fármaco probablemente reduzca la equidad entre los usuarios. Sin embargo, refirieron que la equidad es un fenómeno estructural del sistema que escapa de la intervención puntual que se propone.

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que la adición de un fármaco antidepresivo sería aceptable para ambas partes siempre que haya buena relación médico-paciente.

Factibilidad:

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probablemente no</p> <p><input checked="" type="radio"/> Probablemente sí</p> <p><input type="radio"/> Sí</p> <p><input type="radio"/> Varía</p> <p><input type="radio"/> Se desconoce</p>		<p>El GEG consideró que probablemente sea factible, dependiendo de la experticia del profesional de salud que prescribe la terapia combinada y de la capacitación que haya recibido.</p>
---	--	--

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: 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.</p> <p>El uso de mirtazapina va de acuerdo con lo recomendado por las GPC del ACP 2023 (11) y NICE 2022 (4), y la herramienta de toma de decisiones basada en evidencias UpToDate® (36). Así mismo, está respaldado por la evidencia indirecta proporcionada por la RS de Henssler 2022 (37) 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.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</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 de la intervención</p> <p>Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○</p>

PICO 4.2: Adición de mirtazapina a la monoterapia con venlafaxina versus continuar con la monoterapia con venlafaxina

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir la siguiente BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>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.</p> <p>Esto va de acuerdo con lo recomendado por las GPC del ACP 2023 (11), NICE 2022 (4) y la herramienta de toma de decisiones basada en evidencias UpToDate® (36). Así mismo, está respaldado por la evidencia indirecta proporcionada por la RS de Hensler 2022 (37) 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.</p>	<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.</p>
<p>En personas con episodio depresivo moderado o severo que no han respondido al tratamiento con un antidepresivo (ISRS o venlafaxina) en monoterapia, el GEG consideró que se tenga en cuenta 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.</p>	<p>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.</p>
<p>El GEG consideró precisar en caso no se consiga respuesta a la terapia o no se logre la remisión, se debe tener en cuenta las otras opciones de tratamiento farmacológico de la respuesta inadecuada luego de una discusión informada entre el médico y el paciente, ya que, las diferentes opciones presentan diversas características que se tienen que considerar de manera individualizada por cada paciente. Además, ante la persistencia del tratamiento fallido, se debe reevaluar al paciente sobre factores o problema que tuviera y otra</p>	<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</p>

<p>patología subyacente. En caso sí responda al tratamiento, no cesar los antidepresivos de manera abrupta sino continuar con la farmacoterapia según el manejo individualizado de cada paciente. Tener presente el riesgo de recurrencia de cada paciente.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó estas recomendaciones ante este escenario en pacientes con depresión sin respuesta al tratamiento farmacológico.</p>	<p>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.
---	--

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?

Introducción

El objetivo del tratamiento antidepresivo es lograr la remisión de los síntomas depresivos para alcanzar la recuperación (38). 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, 32, 39). 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 (39).

EsSalud cuenta con los siguientes antidepresivos: fluoxetina, sertralina (ISRS); venlafaxina (IRSN); mirtazapina (AA); amitriptilina y clomipramina (AT). Es necesario evaluar los efectos de las diferentes opciones de cambio de antidepresivo que se cuenta en EsSalud, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente y planificar cómo llevar a cabo el cambio de la forma más segura y eficaz.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
5.1	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con ISRS (fluoxetina o sertralina) a dosis adecuadas	Cambiar a mirtazapina / Continuar con el mismo ISRS (fluoxetina o sertralina)	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento • Remisión de síntomas • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por eventos adversos Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos
5.2	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con ISRS (fluoxetina o sertralina) a dosis adecuadas	Cambiar a otro ISRS (fluoxetina o sertralina) / Continuar con el mismo ISRS (fluoxetina o sertralina)	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento • Remisión de síntomas • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por eventos adversos Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos
5.3	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con ISRS (fluoxetina o sertralina) a dosis adecuadas	Cambiar a venlafaxina / Continuar con el mismo ISRS (fluoxetina o sertralina)	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento • Remisión de síntomas • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por eventos adversos

			Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos
--	--	--	--

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Con respecto a la PICO N° 5.2 y 5.3, no se encontró ninguna RS. Se realizó una búsqueda *de novo* de ECA (**Anexo N° 2**) pero no se encontró ningún ECA.

Se encontró que la GPC NICE 2022 (4) realizó una RS sobre la PICO N° 5.1. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
RS de la GPC NICE 2022	13/14	Junio 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos (2 ECA) • Síntomas depresivos a los 4 meses (1 ECA) • Remisión de síntomas (3 ECA) • Remisión de síntomas a los 4 meses (1 ECA) • Respuesta al tratamiento (3 ECA) • Discontinuación por cualquier causa (3 ECA) • Discontinuación por eventos adversos (2 ECA)

*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**

Se decidió realizar una búsqueda de ECA para actualizar la RS de la GPC de NICE 2022. No se encontró ningún ECA.

Evidencia por cada desenlace:

PICO 5.1: Cambio a mirtazapina versus continuar con el mismo ISRS:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Síntomas depresivos:
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4).
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2022 (4) realizó un MA de 2 ECA (13, 35) (n=1245). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con diagnóstico de episodio depresivo mayor unipolar no psicótico según el DSM-IV que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a un tratamiento previo con ISRS (para el episodio actual) a las 2 semanas. Se consideró como respuesta inadecuada el tener una puntuación en el PHQ-9 > 4 puntos o una mejora de la puntuación en HDRS-17 < 20%.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue mirtazapina entre 7.5-45 mg/día o 30 mg/día.
 - **El comparador** fue sertralina 50 mg/día o 100 mg/día, o paroxetina 20 mg/día. El 89% del total de participantes en el MA recibieron un antidepresivo de interés (sertralina).

- **El desenlace** de síntomas depresivos con una media de seguimiento de 6 semanas fue definido como una puntuación en el PHQ-9 o en el HDRS-17. Los valores más bajos indican una mejora.
- El GEG consideró necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 para identificar nuevos ECA que evalúen los antidepresivos de interés. Sin embargo, no se encontró ningún ECA. Se decidió considerar el MA de la RS de la GPC de NICE 2022 para la tabla SoF.
- Síntomas depresivos a los 4 meses:
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4).
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2022 (4) realizó un MA de 1 ECA (35) (n=1109). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con diagnóstico de episodio depresivo mayor unipolar no psicótico según el DSM-IV que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a un tratamiento previo con sertralina (para el episodio actual) a las 2 semanas. Se consideró como respuesta inadecuada el tener una puntuación en el PHQ-9 > 4 puntos.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue mirtazapina entre 7.5-45 mg/día.
 - **El comparador** fue sertralina 50 mg/día o 100 mg/día.
 - **El desenlace** de síntomas depresivos a los 4 meses de seguimiento fue definido como una puntuación en el PHQ-9. Los valores más bajos indican una mejora.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 para identificar nuevos ECA que evalúen los antidepresivos de interés. Sin embargo, no se encontró ningún ECA. Se decidió considerar el MA de la RS de la GPC de NICE 2022 para la tabla SoF.
- Remisión de síntomas:
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4).
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2022 (4) realizó un MA de 3 ECA (13, 35, 40) (n=1345). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con diagnóstico de episodio depresivo mayor unipolar no psicótico según el DSM-IV que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a uno (13, 35) o más (40) tratamientos previos con ISRS (para el episodio actual) a las 2 semanas (13, 35) o 6 semanas (40). Se consideró como respuesta inadecuada el tener una puntuación en el PHQ-9 > 4 puntos o una mejora de la puntuación en HDRS-17 < 20% o <50%.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue mirtazapina entre 7.5-45 mg/día, 30 mg/día o 45mg/día.
 - **El comparador** fue sertralina 50 mg/día o 100 mg/día, o paroxetina 20 mg/día. El 82.5% del total de participantes en el MA recibieron un antidepresivo de interés (sertralina).

- **El desenlace** de remisión de síntomas con un seguimiento de 6 a 8 semanas fue definido como el número de personas con una puntuación ≤ 4 puntos en el PHQ-9 o ≤ 7 puntos en el HDRS-17.
- El GEG consideró necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 para identificar nuevos ECA que evalúen los antidepresivos de interés. Sin embargo, no se encontró ningún ECA. Se decidió considerar el MA de la RS de la GPC de NICE 2022 para la tabla SoF.
- Remisión de síntomas a los 4 meses:
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4).
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2022 (4) realizó un MA de 1 ECA (35) (n=1109). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con diagnóstico de episodio depresivo mayor unipolar no psicótico según el DSM-IV que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a un tratamiento previo con sertralina (para el episodio actual). Se consideró como respuesta inadecuada el tener una puntuación en el PHQ-9 > 4 puntos.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue mirtazapina entre 7.5-45 mg/día.
 - **El comparador** fue sertralina 50 mg/día o 100 mg/día.
 - **El desenlace** de remisión de síntomas a los 4 meses de seguimiento fue definido como el número de personas con una puntuación ≤ 4 en el PHQ-9.
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 para identificar nuevos ECA que evalúen los antidepresivos de interés. Sin embargo, no se encontró ningún ECA. Se decidió considerar el MA de la RS de la GPC de NICE 2022 para la tabla SoF.
- Respuesta al tratamiento:
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4).
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2022 (4) realizó un MA de 3 ECA (13, 35, 40) (n=1345). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con diagnóstico de episodio depresivo mayor unipolar no psicótico según el DSM-IV que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a uno (13, 35) o más (40) tratamientos previos con ISRS (para el episodio actual) a las 2 semanas (13, 35) o 6 semanas (40). Se consideró como respuesta inadecuada el tener una puntuación en el PHQ-9 > 4 puntos o una mejora de la puntuación en HDRS-17 $< 20\%$ o $< 50\%$.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue mirtazapina entre 7.5-45 mg/día, 30 mg/día o 45mg/día.
 - **El comparador** fue sertralina 50 mg/día o 100 mg/día, o paroxetina 20 mg/día. El 82.5% del total de participantes en el MA recibieron un antidepresivo de interés (sertralina).

- **El desenlace** de respuesta al tratamiento con un seguimiento de 6 a 8 semanas fue definido como el número de personas que muestran al menos 50% de mejoría en el PHQ-9 o en el HDRS-17.
- El GEG consideró necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 para identificar nuevos ECA que evalúen los antidepresivos de interés. Sin embargo, no se encontró ningún ECA. Se decidió considerar el MA de la RS de la GPC de NICE 2022 para la tabla SoF.
- **Discontinuación por cualquier causa:**
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4).
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de NICE 2022 (4) realizó un MA de 3 ECA (13, 35, 40) (n=1345). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con diagnóstico de episodio depresivo mayor unipolar no psicótico según el DSM-IV que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a uno (13, 35) o más (40) tratamientos previos con ISRS (para el episodio actual) a las 2 semanas (13, 35) o 6 semanas (40). Se consideró como respuesta inadecuada el tener una puntuación en el PHQ-9 > 4 puntos o una mejora de la puntuación en HDRS-17 < 20% o <50%.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue mirtazapina entre 7.5-45 mg/día, 30 mg/día o 45mg/día.
 - **El comparador** fue sertralina 50 mg/día o 100 mg/día, o paroxetina 20 mg/día. El 82.5% del total de participantes en el MA recibieron un antidepresivo de interés (sertralina).
 - **El desenlace** de discontinuación por cualquier causa con un seguimiento de 6 a 8 semanas fue definido como el número de personas que abandonaron el tratamiento por cualquier causa (incluidos eventos adversos).
 - El GEG consideró necesario actualizar la RS de la GPC de NICE 2022 para identificar nuevos ECA que evalúen los antidepresivos de interés. Sin embargo, no se encontró ningún ECA. Se decidió considerar el MA de la RS de la GPC de NICE 2022 para la tabla SoF.
- **Discontinuación por efectos adversos:**
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4) que realizó un MA de 2 ECA (n=236). Estos 2 ECA no tuvieron como comparador algún antidepresivo de interés (fluoxetina o sertralina), sino paroxetina 20mg/día.
 - Debido a las características de los dos ECA encontrados, el GEG consideró que no se podría tomar decisiones en base a sus resultados. Por lo que se buscó nuevos ECA que evalúen los antidepresivos de interés. Sin embargo, no se encontró ningún ECA.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: Adultos con episodio depresivo mayor que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a un tratamiento previo con ISRS Intervención: Cambiar a mirtazapina Comparador: Continuar con ISRS Autores: Ana Brañez-Condorena Bibliografía por cada desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Sintomatología depresiva a los 4 meses: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Remisión: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Remisión a los 4 meses: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Respuesta: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Discontinuación por cualquier causa: RS de la GPC NICE 2022 (4) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Cambio a mirtazapina	Comparación: Continuar con ISRS	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Sintomatología depresiva (media: 6 semanas de seguimiento) <i>Según Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) o Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Menos valor significa mejoría</i>	IMPORTANTE	2 ECA (n= 1245)	No reportado en la RS	No reportado en la RS	-	DME: 0.21 desviaciones estándar menos (de 0.58 menos a 0.17 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Al cambiar a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS, podría ser que no modifiquemos la sintomatología depresiva a las 6 semanas, aunque la evidencia es incierta.
Sintomatología depresiva a los 4 meses <i>Según Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) o Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Menos valor significa mejoría</i>	IMPORTANTE	1 ECA (n= 1109)	Media: 6.61 puntos	Media: 6.58 puntos	-	DME: 0.01 desviaciones estándar más (de 0.11 menos a 0.13 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Al cambiar a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS, probablemente no modificaremos la sintomatología depresiva a los 4 meses.
Remisión (6-8 semanas de seguimiento) <i>Proporción de sujetos con score ≤7 en HDRS-17, ≤4 en PHQ-9</i>	CRÍTICO	3 ECA (n= 1345)	232/681 (34.1%)	185/664 (27.9%)	RR: 1.22 (1.04 a 1.43)	61 más por 1000 (de 11 más a 120 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Por cada 1000 personas a las que cambiemos a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS, podría ser que causemos la remisión de síntomas a 6-8 semanas en 61 pacientes (IC 95%: +11 a +120), aunque la evidencia es incierta.
Remisión a los 4 meses <i>Proporción de sujetos con score ≤7 en HDRS-17, ≤4 en PHQ-9</i>	CRÍTICO	1 ECA (n= 1109)	262/558 (47%)	245/551 (44.5%)	RR 1.06 (0.93 a 1.20)	27 más por 1000 (de 31 menos a 89 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Al cambiar a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS, probablemente no modificaremos la incidencia de remisión de síntomas a los 4 meses.
Respuesta (6-8 semanas de seguimiento) <i>Al menos 50% de mejora en las</i>	CRÍTICO	3 ECA (n= 1345)	357/681 (52.4%)	306/664 (46.1%)	RR: 1.1 (0.95 a 1.28)	46 más por 1000 (de 23 menos a 129 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	Al cambiar a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS, podría ser que no modifiquemos la incidencia de respuesta al tratamiento.

siguientes escalas: HDRS-17, PHQ-9								
Discontinuación por cualquier causa (6-8 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	3 ECA (n= 1345)	30/681 (4.4%)	34/664 (5.1%)	RR: 0.85 (0.54 a 1.36)	8 menos por 1000 (de 24 menos a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d,e,f}	Al cambiar a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS, podría ser que no modifiquemos la incidencia de discontinuación por cualquier causa, aunque la evidencia es incierta.
Discontinuación por efectos adversos	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; DME: Diferencia de medias estandarizadas.
 *Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de inconsistencia: La heterogeneidad estadística (i^2) fue de 40% a 80%. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta.
- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta.
- Se disminuyó un nivel por imprecisión: El IC del 95% cruza 1 línea de diferencia mínima importante (DMI).
- Se disminuyó un nivel de riesgo de sesgo: Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo.
- Se disminuyó dos niveles por imprecisión: El IC del 95% cruza 2 línea de diferencia mínima importante (DMI).
- Se disminuyó un nivel de sesgo de publicación: financiación de empresas farmacéuticas.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

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?	
Población:	Población adulta con episodio depresivo moderado o severo que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a un tratamiento previo con ISRS
Intervención:	Cambiar a mirtazapina
Comparador:	Continuar con ISRS
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos • Síntomas depresivos a los 4 meses • Remisión de síntomas • Remisión de síntomas a los 4 meses • Discontinuación por cualquier causa • Respuesta al tratamiento
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	
	Sintomatología depresiva (6-8 semanas de seguimiento)	3 ECA (n= 1345)	-	DME: 0.21 desviaciones estándar menos (de 0.58 menos a 0.17 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a un tratamiento previo con ISRS, los beneficios de cambiar a mirtazapina en lugar 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 fueron estadísticamente significativos).
	Sintomatología depresiva a los 4 meses	1 ECA (n= 1109)	-	DME: 0.01 desviaciones estándar más (de 0.11 menos a 0.13 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA _b	
	Remisión (6-8 semanas de seguimiento)	3 ECA (n= 1345)	RR: 1.22 (1.04 a 1.43)	61 más por 1000 (de 11 más a 120 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	
	Remisión a los 4 meses	1 ECA (n= 1109)	RR 1.06 (0.93 a 1.20)	27 más por 1000 (de 31 menos a 89 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA _b	
	Respuesta (6-8 semanas de seguimiento)	3 ECA (n= 1345)	RR: 1.1 (0.95 a 1.28)	46 más por 1000 (de 23 más a 129 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	
<p>En resumen, <i>en personas con episodio depresivo moderado o severo que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a un tratamiento previo con ISRS</i>, por cada 1000 personas a las que cambiemos a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podría ser que aumentemos la remisión de síntomas a 6-8 semanas en 61 pacientes (IC 95%: +11 a +120), aunque la evidencia es incierta. 						

	<ul style="list-style-type: none"> En contraste, podría ser que no modifiquemos la sintomatología depresiva, aunque la evidencia es incierta, probablemente no modificaremos la sintomatología depresiva a los 4 meses ni la remisión de síntomas a los 4 meses, podría ser que no modifiquemos la respuesta al tratamiento. 																						
Daños:																							
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																							
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ● Trivial ○ Pequeño 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Discontinuación por cualquier causa (6-8 semanas de seguimiento)</td> <td>3 ECA (n= 1345)</td> <td>RR: 0.85 (0.54 a 1.36)</td> <td>8 menos por 1000 (de 24 menos a 18 más)</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA^{b,d,e,f}</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por efectos adversos</td> <td colspan="4">No se encontró evidencia para este desenlace.</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Discontinuación por cualquier causa (6-8 semanas de seguimiento)	3 ECA (n= 1345)	RR: 0.85 (0.54 a 1.36)	8 menos por 1000 (de 24 menos a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d,e,f}	Discontinuación por efectos adversos	No se encontró evidencia para este desenlace.				<p>En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a un tratamiento previo con ISRS, los daños de cambiar a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS se consideraron triviales (puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa).</p>						
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																			
Discontinuación por cualquier causa (6-8 semanas de seguimiento)	3 ECA (n= 1345)	RR: 0.85 (0.54 a 1.36)	8 menos por 1000 (de 24 menos a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d,e,f}																			
Discontinuación por efectos adversos	No se encontró evidencia para este desenlace.																						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>En resumen, <i>en personas con episodio depresivo moderado o severo que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a un tratamiento previo con ISRS</i>, por cada 1000 personas a las que cambiamos a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa, aunque la evidencia es incierta. En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para el desenlace de discontinuación por efectos adversos. 																						
Certeza de la evidencia:																							
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																							
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																				
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sintomatología depresiva (6-8 semanas de seguimiento)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b,c}</td> </tr> <tr> <td>Sintomatología depresiva a los 4 meses</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA^b</td> </tr> <tr> <td>Remisión (6-8 semanas de seguimiento)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA^{a,b,c}</td> </tr> <tr> <td>Remisión a los 4 meses</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA^b</td> </tr> <tr> <td>Respuesta (6-8 semanas de seguimiento)</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ BAJA^{b,c}</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por cualquier causa (6-8 semanas de seguimiento)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA^{b,d,e,f}</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Sintomatología depresiva (6-8 semanas de seguimiento)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Sintomatología depresiva a los 4 meses	IMPORTANTE	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Remisión (6-8 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Remisión a los 4 meses	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Respuesta (6-8 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	Discontinuación por cualquier causa (6-8 semanas de seguimiento)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d,e,f}	<p>Se consideró que, en general, los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza "muy baja".</p>
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza																					
Sintomatología depresiva (6-8 semanas de seguimiento)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}																					
Sintomatología depresiva a los 4 meses	IMPORTANTE	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b																					
Remisión (6-8 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}																					
Remisión a los 4 meses	CRÍTICO	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b																					
Respuesta (6-8 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}																					
Discontinuación por cualquier causa (6-8 semanas de seguimiento)	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d,e,f}																					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ningún estudio incluido 																							

		Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se disminuyó un nivel de inconsistencia: La heterogeneidad estadística (I^2) fue de 40% a 80%. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta. b. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta. c. Se disminuyó un nivel por imprecisión: El IC del 95% cruza por 1 línea de diferencia mínima importante (DMI). d. Se disminuyó un nivel de riesgo de sesgo: Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo. e. Se disminuyó dos niveles por imprecisión: El IC del 95% cruza 2 línea de diferencia mínima importante (DMI). f. Se disminuyó un nivel de sesgo de publicación: financiación de empresas farmacéuticas.		
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	Desenlaces (tiempo de seguimiento)		Importancia	El GEG consideró que un desenlace importante no evaluado fue la discontinuación por efectos adversos. Sin embargo, se consideró que la remisión, respuesta, síntomas depresivos y discontinuación por efectos adversos serían importantes para todos los pacientes con depresión.
	Síntomatología depresiva (6-8 semanas de seguimiento)		IMPORTANTE	
	Síntomatología depresiva a los 4 meses		IMPORTANTE	
	Remisión (6-8 semanas de seguimiento)		CRÍTICO	
	Remisión a los 4 meses		CRÍTICO	
	Respuesta (6-8 semanas de seguimiento)		CRÍTICO	
	Discontinuación por cualquier causa (6-8 semanas de seguimiento)		IMPORTANTE	
Balance de los efectos:				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce				Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece a la intervención ni al comparador.
Uso de recursos:				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Intervención: Cambiar a mirtazapina	Comparador: Continuar con ISRS	A partir de esta información, el GEG consideró que los costos de implementación de cambiar a mirtazapina en vez de continuar con ISRS serían pequeños.
	Presentación	Tableta 30 mg	<u>Fluoxetina:</u> Tableta 20 mg <u>Sertralina:</u> Tableta de 50 mg	
	Costo unitario	S/ 0.18 por tableta	S/ 0.09 por tableta	
	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)*	45 mg/día (sería 1 1/2 tableta al día aprox.)	<u>Fluoxetina:</u> 80 mg/día <u>Sertralina:</u> 200 mg/día	

		(serían 4 tabletas al día aprox.)	
Duración del esquema	3 meses	3 meses	
Costo total por persona:	S/ 0.18 * 1.5 * 90 = S/24.3	S/ 0.09 * 4 * 90 = S/ 32.4	
Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 8.1 menos que el comparador. Por ello, se consideró que la intervención incurriría en costos pequeños frente al comparador. 		
*El GEG consideró las dosis plenas del tratamiento con mirtazapina o ISRS para el cálculo de los costos. Fuente: Petitorio EsSalud (hasta Resolución N° 10-2022)			
Equidad:			
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?			
<u>Definiciones</u>			
<ul style="list-style-type: none"> Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc) Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc) 			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			El GEG consideró que cambiar a mirtazapina en vez de continuar con ISRS probablemente reduce la equidad ya que para la intervención se requiere realizar una evaluación y referencia del paciente que demanda tiempo. La disponibilidad del fármaco mirtazapina varía según regiones y se prefiere los ISRS en población adulta mayor.
Aceptabilidad:			
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			<p>Personal de salud: El GEG consideró que la implementación de cambio a mirtazapina sería aceptable para el personal de salud.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que la implementación de cambio a mirtazapina sería aceptable para los pacientes considerando que los posibles efectos fueron corroborados por el médico tratante y de los beneficios propios del tratamiento en cada paciente.</p>
Factibilidad:			
¿La intervención es factible de implementar?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			<p>Disponibilidad real: El GEG que la implementación de cambio a mirtazapina sería probablemente factible debido al problema de accesibilidad a mirtazapina en los establecimientos de salud. De la periferie. Si se opta por brindar la intervención, deberán realizarse esfuerzos para aumentar su disponibilidad en estos lugares.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención probablemente sí sea factible.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: 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.</p> <p>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.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>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> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: Muy baja ⊕○○○</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró que se debe realizar un cambio gradual del fármaco inicial y del nuevo fármaco para minimizar el riesgo de interacciones medicamentosa y prevenir los síntomas depresivos que pueden ocurrir debido a una abstinencia abrupta del medicamento.</p> <p>Esto va de acuerdo con lo recomendado por las GPC RANZCP 2020 (32) y CANMAT 2016 (41), y la herramienta de toma de decisiones basada en evidencias UpToDate® (42). Este último agrega que, en una reducción gradual, la dosis del antidepresivo actual se reduce gradualmente a cero, mientras que simultáneamente se inicia el nuevo antidepresivo y se ajusta hasta el rango terapéutico.</p>	<p>Cuando se cambia de un fármaco ISRS a otro, la reducción del fármaco inicial 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.</p>

PICO 5.2: Cambio a otro ISRS versus continuar con el mismo ISRS

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir la siguiente BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>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.</p> <p>Esto va de acuerdo con lo recomendado por las GPC RANZCP 2020 (32) y CANMAT 2016 (41), y la herramienta de toma de decisiones basada en evidencias UpToDate® (42).</p>	<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.</p>

PICO 5.3: Cambio a venlafaxina versus continuar con ISRS

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir la siguiente BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>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.</p> <p>Esto va de acuerdo con lo recomendado por las GPC RANZCP 2020 (32) y CANMAT 2016 (41), y la herramienta de toma de decisiones basada en evidencias UpToDate® (42).</p>	<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 venlafaxina como una alternativa de manejo.</p>
<p>El GEG consideró precisar en caso no se consiga respuesta a la terapia o no se logre la remisión, se debe tener en cuenta las otras opciones de tratamiento farmacológico de la respuesta inadecuada luego de una discusión informada entre el médico y el paciente, ya que, las diferentes opciones presentan diversas características que se tienen que considerar de manera individualizada por cada paciente. Además, ante la persistencia del tratamiento fallido, se debe reevaluar al paciente sobre factores o problema que tuviera y otra patología subyacente. En caso sí responda al tratamiento, no cesar los antidepresivos de manera</p>	<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>

<p>abrupta sino continuar con la farmacoterapia según el manejo individualizado de cada paciente. Tener presente el riesgo de recurrencia de cada paciente.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó estas recomendaciones ante este escenario en pacientes con depresión sin respuesta al tratamiento farmacológico.</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.
---	--

Pregunta 6. En adultos que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué fármaco no antidepresivo se debería añadir?

Introducción

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 (27). Para los pacientes que no lo logren, 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, los siguientes antidepresivos: fluoxetina, sertralina (ISRS); venlafaxina (IRSN); mirtazapina (AA); amitriptilina y clomipramina (AT), y con 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 como la aparición de síndrome metabólico, aumento de peso, disquinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, entre otros que podrían disminuir la adherencia al esquema brindado (43).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6.1	Pacientes con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con un antidepresivo* a dosis adecuadas	Antidepresivo* + Antipsicótico de segunda generación** / Antidepresivo*	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Respuesta al tratamiento • Remisión de síntomas • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por efectos adversos
6.2	Pacientes con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con un antidepresivo* a dosis adecuadas	Antidepresivo* + Litio / Antidepresivo*	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Remisión de síntomas • Respuesta al tratamiento • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por efectos adversos
6.3	Pacientes con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con un antidepresivo* a dosis adecuadas	Antidepresivo* + Lamotrigina / Antidepresivo*	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Remisión de síntomas • Respuesta al tratamiento • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por efectos adversos

*Antidepresivos que cuenta EsSalud: fluoxetina, sertralina (ISRS); venlafaxina (IRSN); mirtazapina; amitriptilina y clomipramina (AT).

**Antipsicótico de segunda generación que cuenta EsSalud: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontraron las siguientes RS que compararon adicionar un fármaco no antidepresivo (antipsicóticos, litio, lamotrigina) al tratamiento con un antidepresivo versus continuar solo con un antidepresivo: Yan 2022 (44) realizó un metanálisis en red respecto a las comparaciones entre los diferentes antipsicóticos como aumento en el tratamiento antidepresivo (PICO N° 6.1) y la GPC NICE 2022 (4) realizó una RS sobre la PICO N° 6.2 y una RS sobre la PICO N° 6.3.

A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

Pregunta PICO N°	RS	Puntaje en AMSTAR-2*	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
6.1	RS de Yan 2022	11/14	Desde el inicio de los tiempos hasta el 21 de mayo de 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento (22 ECA) • Remisión de síntomas (22 ECA) • Discontinuación por cualquier causa (22 ECA) • Discontinuación por efectos adversos (22 ECA)
6.2	RS de la GPC NICE 2022	14/14	Desde el inicio de los tiempos hasta junio de 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva (2 ECA) • Respuesta (2 ECA) • Remisión (1 ECA) • Discontinuación por cualquier causa (4 ECA) • Discontinuación por efectos adversos (2 ECA)
6.3	RS de la GPC NICE 2022	14/14	Desde el inicio de los tiempos hasta junio de 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva (5 ECA) • Respuesta (5 ECA) • Discontinuación por cualquier causa (2 ECA) • Discontinuación por efectos adversos (2 ECA)

*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**

Resumen de la Evidencia

PICO 6.1: Agregar un antipsicótico al tratamiento con un antidepresivo versus continuar solo con un antidepresivo

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Respuesta al tratamiento:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de Yan 2022 (44) que realizó un MA en red de 22 ECA (n = 5692). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos diagnosticados con depresión no psicótica unipolar de acuerdo con el DSM y con un severidad moderada-severa (HDRS >17 o Escala de Depresión de Montgomery Asberg [MARDS] >20) que tuvieron respuesta subóptima al tratamiento con un antidepresivo. Se excluyeron pacientes con otras comorbilidades físicas o mentales.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de un antipsicótico de segunda generación a la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El desenlace** de respuesta al tratamiento fue definido como una reducción mayor al 50% en el puntaje obtenido en las escalas de depresión MARDS, HDRS o escalas alternas.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Yan 2022 (44) debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2021).
- Remisión de síntomas:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de Yan 2022 (44) que realizó un MA en red de 22 ECA (n = 5692). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos diagnosticados con depresión no psicótica unipolar de acuerdo con el DSM y con un severidad moderada-severa (HDRS >17 o MARDS >20) que tuvieron respuesta subóptima al tratamiento con un antidepresivo. Se excluyeron pacientes con otras comorbilidades físicas o mentales.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de un antipsicótico de segunda generación a la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El desenlace** de remisión de síntomas fue medido como la obtención de un puntaje menor a un punto de corte establecido en una escala validada de síntomas depresivos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Yan 2022 (44) debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2021).
- Discontinuación por cualquier causa:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de Yan 2022 (44) que realizó un MA en red de 22 ECA (n = 5692). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos diagnosticados con depresión no psicótica unipolar de acuerdo con el DSM y con un severidad moderada-severa (HDRS >17 o MARDS >20) que tuvieron respuesta subóptima al

- tratamiento con un antidepresivo. Se excluyeron pacientes con otras comorbilidades físicas o mentales.
- **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de un antipsicótico de segunda generación a la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El desenlace** de discontinuación por cualquier causa fue definido como la proporción de casos que abandonaron el ECA por cualquier motivo.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Yan 2022 (44) debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2021).
- Discontinuación por eventos adversos:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de Yan 2022 (44) que realizó un MA en red de 22 ECA (n = 5692). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos diagnosticados con depresión no psicótica unipolar de acuerdo con el DSM y con un severidad moderada-severa (HDRS >17 o MARDS >20) que tuvieron respuesta subóptima al tratamiento con un antidepresivo. Se excluyeron pacientes con otras comorbilidades físicas o mentales.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de un antipsicótico de segunda generación a la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con ISRS o IRSN.
 - **El desenlace** de discontinuación por efectos adversos fue definido como la proporción de casos que abandonaron el ECA de manera temprana por eventos adversos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Yan 2022 (44) debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2021).
 - Sintomatología depresiva:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.

PICO 6.2: Agregar litio al tratamiento con un antidepresivo versus continuar solo con un antidepresivo

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sintomatología depresiva
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 2 ECA (n = 67). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones obtenidas en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de litio a la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.

- **El desenlace** de sintomatología depresiva fue definido como el puntaje obtenido en las escalas de depresión HDRS-17, PHQ-9 o BDI-II.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
- Respuesta al tratamiento:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 1 ECA (n = 34). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de litio a la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El desenlace** de respuesta al tratamiento fue definido como una reducción mayor o igual al 50% en el puntaje obtenido en las escalas de depresión HDRS-17, PHQ-9 o BDI-II.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
- Remisión de síntomas:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 2 ECA (n = 59). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de litio a la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El desenlace** de remisión de síntomas fue medido como un puntaje < 8 en la HDRS-17, puntaje < 4 en el PHQ-9, puntaje < 10 en el BDI-II.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
- Discontinuación por cualquier causa:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 4 ECA (n = 159). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.

- **El escenario clínico** fue ambulatorio.
- **La intervención** fue la adición de litio a la monoterapia con un antidepresivo.
- **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.
- **El desenlace** de discontinuación por cualquier causa fue definido como la proporción de casos que abandonaron el tratamiento por cualquier motivo.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
- Discontinuación por eventos adversos:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 2 ECA (n = 68). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de litio a la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El desenlace** de discontinuación por efectos fue definido como la proporción de casos que abandonaron el tratamiento por la presencia de eventos adversos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).

PICO 6.3: Agregar lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo versus continuar solo con un antidepresivo

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Sintomatología depresiva:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 5 ECA (n = 427). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de lamotrigina a la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El desenlace** de sintomatología depresiva fue definido como el puntaje obtenido en las escalas de depresión HDRS-17, PHQ-9 o BDI-II.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).

- Respuesta al tratamiento:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 5 ECA (n = 427). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de lamotrigina a la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El desenlace** de respuesta al tratamiento fue definido como una reducción mayor o igual al 50% en el puntaje obtenido en las escalas de depresión HDRS-17, PHQ-9 o BDI-II.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).

- Discontinuación por cualquier causa:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 2 ECA (n = 130). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de lamotrigina a la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El desenlace** de discontinuación por cualquier causa fue definido como la proporción de casos que abandonaron el tratamiento por cualquier motivo.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).

- Discontinuación por eventos adversos:
 - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 2 ECA (n = 130). A continuación, se detallan sus características:
 - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.
 - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
 - **La intervención** fue la adición de lamotrigina a la monoterapia con un antidepresivo.
 - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.

- El **desenlace** de discontinuación por efectos fue definido como la proporción de casos que abandonaron el tratamiento por la presencia de eventos adversos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
- Remisión de síntomas:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings - SoF*):

PICO 6.1: Agregar un antipsicótico al tratamiento con un antidepresivo versus continuar solo con un antidepresivo

<p>Población: Adultos con depresión unipolar no psicótica diagnosticado según el DSM que tuvieron una respuesta subóptima al tratamiento con un antidepresivo.</p> <p>Intervención: Adición de un antipsicótico (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) a un antidepresivo.</p> <p>Comparador: Continuar solo con un antidepresivo.</p> <p>Autores: Fernando Nateros</p> <p>Bibliografía por cada desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento: RS Yan 2022 (44) • Discontinuación del tratamiento por cualquier causa: RS Yan 2022 (44) • Remisión de síntomas: RS Yan 2022 (44) • Discontinuación del tratamiento por eventos adversos: RS Yan 2022 (44) 						
Desenlaces: OR (95% CrI)	Remisión de síntomas					
Respuesta al tratamiento	Aripiprazol	1.24 (0.87-1.77) GRADE: Baja ^d	1.07 (0.76-1.51) GRADE: Baja ^d	1.35 (0.65-2.79) GRADE: Baja ^d	0.63 (0.34 – 1.17) GRADE: Baja ^d	1.85 (1.52-2.25) GRADE: Baja ^{a,b}
	1.36 (1.00-1.86) GRADE: Baja ^d	Olanzapina	0.86 (0.58-1.30) GRADE: Moderada ^d	1.08 (0.51-2.33) GRADE: Baja ^d	0.51 (0.26-0.98) GRADE: Moderada ^d	1.49 (1.11-2.01) GRADE: Moderada ^a
	1.16 (0.86-1.56) GRADE: Baja ^d	0.85 (0.60-1.21) GRADE: Moderada ^d	Quetiapina	1.26 (0.59 – 2.67) GRADE: Baja ^d	0.59 (0.31-1.12) GRADE: Moderada ^d	1.72 (1.31-2.27) GRADE: Moderada ^a
	0.87 (0.40-1.91) GRADE: Baja ^d	0.64 (0.29-1.43) GRADE: Baja ^d	0.76 (0.34-1.68) GRADE: Baja ^d	Ziprasidona	0.47 (0.19-1.17) GRADE: Baja ^d	1.37 (0.68-2.77) GRADE: Baja ^{a,c}
	0.84 (0.52-1.37) GRADE: Baja ^d	0.62 (0.37-1.04) GRADE: Moderada ^d	0.73 (0.44-1.22) GRADE: Moderada ^d	0.96 (0.40-2.34) GRADE: Baja ^d	Risperidona	2.93 (1.64-5.26) GRADE: Moderada ^a
	1.83 (1.53-2.19) GRADE: Baja ^{a,b}	1.34 (1.04-1.73) GRADE: Moderada ^a	1.58 (1.24-2.01) GRADE: Moderada ^a	2.10 (0.98-4.50) GRADE: Baja ^{a,c}	2.17 (1.38-3.42) GRADE: Moderada ^a	Placebo

CrI: Intervalo de credibilidad; OR: Odds Ratio; GRADE: Certeza de la evidencia según GRADE.

Los valores son OR con intervalos de confianza del 95%. Las negritas y subrayadas destacan las diferencias significativas.

OR >1 significa que la intervención definida por columnas tiene más respuesta al tratamiento que la definida por filas.

OR <1 significa que la intervención definida por filas tiene más remisión de síntomas al tratamiento que la definida por columnas.

Se diferenció de manera visual los cuatro tipos de certeza: Alta (verde), Moderada (amarillo), Baja (naranja), Muy baja (rojo)

Explicaciones de la certeza de evidencia según GRADE:

- Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios.
- Los ECA fueron auspiciados por compañías farmacéuticas.
- Tamaño de muestra pequeño (n<300).
- La certeza de la evidencia en las estimaciones indirecta fue determinada por la menor certeza de las estimaciones directas.

Interpretación: Considerando que la evidencia presenta una certeza baja:

- Agregar un antipsicótico a la terapéutica tuvo mayor respuesta al tratamiento que el placebo, excepto ziprasidona.
- Agregar un antipsicótico a la terapéutica tuvo mayor remisión de síntomas que el placebo, excepto ziprasidona.
- Agregar ziprasidona a la terapéutica tuvo mayor respuesta al tratamiento, aunque este resultado fue marginalmente significativo.
- La mayoría de las comparaciones entre antipsicóticos no encuentran diferencias significativas.

Población: Adultos con depresión unipolar no psicótica diagnosticado según el DSM que tuvieron una respuesta subóptima al tratamiento con un antidepresivo.

Intervención: Adición de un antipsicótico (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) a un antidepresivo.

Comparador: Continuar solo con un antidepresivo.

Autores: Fernando Nateros

Bibliografía por cada desenlace:

- **Respuesta al tratamiento:** RS Yan 2022 (44)
- **Discontinuación del tratamiento por cualquier causa:** RS Yan 2022 (44)
- **Remisión de síntomas:** RS Yan 2022 (44)
- **Discontinuación del tratamiento por eventos adversos:** RS Yan 2022 (44)

Desenlaces: OR (95% CrI)	Discontinuación por eventos adversos					
Discontinuación por cualquier causa	Aripiprazol	0.84 (0.32-2.20) GRADE: Baja	1.70 (0.62-4.66) GRADE: Baja	10.0 (0.46-219.23) GRADE: Baja	0.90 (0.17-4.77) GRADE: Baja	0.43 (0.22-0.82) GRADE: Baja ^{a,b}
	0.98 (0.66-1.44) GRADE: Baja	Olanzapina	2.03 (0.69-5.93) GRADE: Baja	12.01 (0.54-267.23) GRADE: Baja	1.08 (0.20-5.86) GRADE: Baja	0.51 (0.25-1.07) GRADE: Baja ^{a,d}
	1.32 (0.88-1.97) GRADE: Baja	1.35 (0.89-2.03) GRADE: Moderada	Quetiapina	5.93 (0.26-133.0) GRADE: Baja	0.53 (0.10-2.97) GRADE: Moderada	0.25 (0.12-0.55) GRADE: Moderada ^a
	1.41 (0.63-3.17) GRADE: Baja	1.44 (0.64-3.25) GRADE: Baja	1.07 (0.47-2.43) GRADE: Baja	Ziprasidona	0.09 (0.00-2.64) GRADE: Baja	0.04 (0.00-0.87) GRADE: Baja ^{b,c}
	0.98 (0.53-1.83) GRADE: Baja	1.00 (0.53-1.88) GRADE: Baja	0.74 (0.39-1.41) GRADE: Baja	0.70 (0.27-1.79) GRADE: Baja	Risperidona	0.48 (0.10-2.21) GRADE: Moderada ^a
	0.89 (0.68-1.16) GRADE: Baja ^{a,b}	0.91 (0.69-1.20) GRADE: Moderada ^a	0.68 (0.50-0.91) GRADE: Moderada ^a	0.63 (0.29-1.35) GRADE: Baja ^{a,c}	0.91 (0.52-1.59) GRADE: Baja ^{a,d}	Placebo

CrI: Intervalo de credibilidad; OR: Odds Ratio; GRADE: Certeza de la evidencia según GRADE.

Los valores son OR con intervalos de confianza del 95%. Las negritas y subrayadas destacan las diferencias significativas.

OR >1 significa que la intervención definida por columnas tiene más respuesta al tratamiento que la definida por filas.

OR <1 significa que la intervención definida por filas tiene más remisión de síntomas al tratamiento que la definida por columnas.

Se diferenció de manera visual los cuatro tipos de certeza: Alta (verde), Moderada (amarillo), Baja (naranja), Muy baja (rojo)

Explicaciones de la certeza de evidencia según GRADE:

- Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios.
- Los ECA fueron auspiciados por compañías farmacéuticas.
- Tamaño de muestra pequeño (n<300).
- La certeza de la evidencia en las estimaciones indirecta fue determinada por la menor certeza de las estimaciones directas.

Interpretación: Considerando que la evidencia presenta una certeza baja:

- En cuanto a la aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa), el agregar quetiapina a la terapéutica tuvo mayor discontinuación por cualquier causa que el placebo.
- En cuanto a la tolerabilidad (discontinuación por eventos adversos), el agregar un antipsicótico a la terapéutica tuvo mayor discontinuación por eventos adversos que el placebo. Excepto olanzapina y risperidona.
- Las comparaciones entre antipsicóticos no encuentran diferencias significativas.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

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?	
Población:	Adultos con depresión unipolar no psicótica diagnosticado según el DSM que tuvieron una respuesta subóptima al tratamiento con un antidepresivo.
Intervención:	Añadición de un antipsicótico (aripirazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) a un antidepresivo.
Comparador:	Continuar solo con un antidepresivo.
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> Respuesta al tratamiento Remisión de síntomas Discontinuación por cualquier causa Discontinuación por efectos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:																																														
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																																														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																												
<p>● Todas las alternativas causan beneficios similares</p> <p>o Algunas alternativas causan más beneficios (mencionar cuáles):</p>	<p>Remisión de síntomas</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Aripirazol</td> <td>1.24 (0.87-1.77) GRADE: Baja^a</td> <td>1.07 (0.76-1.51) GRADE: Baja^a</td> <td>1.35 (0.63-2.79) GRADE: Baja^a</td> <td>0.63 (0.34-1.17) GRADE: Baja^a</td> <td>1.85 (1.52-2.25) GRADE: Baja^a</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Respuesta al tratamiento</td> <td>Olanzapina</td> <td>0.86 (0.58-1.30) GRADE: Moderada^a</td> <td>1.08 (0.51-2.33) GRADE: Baja^a</td> <td>0.51 (0.26-0.98) GRADE: Moderada^a</td> <td>1.49 (1.11-2.01) GRADE: Moderada^a</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Quetiapina</td> <td>1.16 (0.86-1.56) GRADE: Baja^a</td> <td>0.85 (0.60-1.21) GRADE: Moderada^a</td> <td>1.26 (0.99-2.67) GRADE: Baja^a</td> <td>0.59 (0.31-1.12) GRADE: Moderada^a</td> <td>1.72 (1.31-2.27) GRADE: Moderada^a</td> </tr> <tr> <td>Ziprasidona</td> <td>0.87 (0.40-1.91) GRADE: Baja^a</td> <td>0.64 (0.29-1.43) GRADE: Baja^a</td> <td>0.76 (0.34-1.68) GRADE: Baja^a</td> <td>0.47 (0.19-1.17) GRADE: Baja^a</td> <td>1.37 (0.68-2.77) GRADE: Baja^a</td> </tr> <tr> <td>Risperidona</td> <td>0.84 (0.52-1.37) GRADE: Baja^a</td> <td>0.62 (0.37-1.04) GRADE: Moderada^a</td> <td>0.73 (0.44-1.22) GRADE: Moderada^a</td> <td>0.96 (0.40-2.34) GRADE: Baja^a</td> <td>2.93 (1.64-5.26) GRADE: Moderada^a</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>1.85 (1.52-2.19) GRADE: Baja^a</td> <td>1.34 (1.04-1.73) GRADE: Moderada^a</td> <td>1.58 (1.24-2.01) GRADE: Moderada^a</td> <td>2.10 (0.98-4.30) GRADE: Baja^a</td> <td>2.17 (1.38-3.42) GRADE: Moderada^a</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>En resumen, en <i>pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Agregar un antipsicótico a la terapéutica tuvo mayor respuesta al tratamiento que el placebo, excepto ziprasidona. Agregar un antipsicótico a la terapéutica tuvo mayor remisión de síntomas que el placebo, excepto ziprasidona. Agregar ziprasidona a la terapéutica tuvo mayor respuesta al tratamiento, aunque este resultado fue marginalmente significativo. La mayoría de las comparaciones entre antipsicóticos no encuentran diferencias significativas. 		Aripirazol	1.24 (0.87-1.77) GRADE: Baja ^a	1.07 (0.76-1.51) GRADE: Baja ^a	1.35 (0.63-2.79) GRADE: Baja ^a	0.63 (0.34-1.17) GRADE: Baja ^a	1.85 (1.52-2.25) GRADE: Baja ^a	Respuesta al tratamiento	Olanzapina	0.86 (0.58-1.30) GRADE: Moderada ^a	1.08 (0.51-2.33) GRADE: Baja ^a	0.51 (0.26-0.98) GRADE: Moderada ^a	1.49 (1.11-2.01) GRADE: Moderada ^a		Quetiapina	1.16 (0.86-1.56) GRADE: Baja ^a	0.85 (0.60-1.21) GRADE: Moderada ^a	1.26 (0.99-2.67) GRADE: Baja ^a	0.59 (0.31-1.12) GRADE: Moderada ^a	1.72 (1.31-2.27) GRADE: Moderada ^a	Ziprasidona	0.87 (0.40-1.91) GRADE: Baja ^a	0.64 (0.29-1.43) GRADE: Baja ^a	0.76 (0.34-1.68) GRADE: Baja ^a	0.47 (0.19-1.17) GRADE: Baja ^a	1.37 (0.68-2.77) GRADE: Baja ^a	Risperidona	0.84 (0.52-1.37) GRADE: Baja ^a	0.62 (0.37-1.04) GRADE: Moderada ^a	0.73 (0.44-1.22) GRADE: Moderada ^a	0.96 (0.40-2.34) GRADE: Baja ^a	2.93 (1.64-5.26) GRADE: Moderada ^a	Placebo	1.85 (1.52-2.19) GRADE: Baja ^a	1.34 (1.04-1.73) GRADE: Moderada ^a	1.58 (1.24-2.01) GRADE: Moderada ^a	2.10 (0.98-4.30) GRADE: Baja ^a	2.17 (1.38-3.42) GRADE: Moderada ^a							<p>El GEG consideró que los antipsicóticos de segunda generación evaluados tuvieron beneficios similares comparados con placebo. Para ambos desenlaces, respuesta al tratamiento y remisión de síntomas, comparados con placebo, todos los antipsicóticos alcanzaron significancia estadística o fueron marginalmente significativos (ziprasidona). Los efectos deseados en ambos desenlaces comparados con placebo se consideraron pequeños.</p>
	Aripirazol	1.24 (0.87-1.77) GRADE: Baja ^a	1.07 (0.76-1.51) GRADE: Baja ^a	1.35 (0.63-2.79) GRADE: Baja ^a	0.63 (0.34-1.17) GRADE: Baja ^a	1.85 (1.52-2.25) GRADE: Baja ^a																																								
Respuesta al tratamiento	Olanzapina	0.86 (0.58-1.30) GRADE: Moderada ^a	1.08 (0.51-2.33) GRADE: Baja ^a	0.51 (0.26-0.98) GRADE: Moderada ^a	1.49 (1.11-2.01) GRADE: Moderada ^a																																									
	Quetiapina	1.16 (0.86-1.56) GRADE: Baja ^a	0.85 (0.60-1.21) GRADE: Moderada ^a	1.26 (0.99-2.67) GRADE: Baja ^a	0.59 (0.31-1.12) GRADE: Moderada ^a	1.72 (1.31-2.27) GRADE: Moderada ^a																																								
	Ziprasidona	0.87 (0.40-1.91) GRADE: Baja ^a	0.64 (0.29-1.43) GRADE: Baja ^a	0.76 (0.34-1.68) GRADE: Baja ^a	0.47 (0.19-1.17) GRADE: Baja ^a	1.37 (0.68-2.77) GRADE: Baja ^a																																								
	Risperidona	0.84 (0.52-1.37) GRADE: Baja ^a	0.62 (0.37-1.04) GRADE: Moderada ^a	0.73 (0.44-1.22) GRADE: Moderada ^a	0.96 (0.40-2.34) GRADE: Baja ^a	2.93 (1.64-5.26) GRADE: Moderada ^a																																								
	Placebo	1.85 (1.52-2.19) GRADE: Baja ^a	1.34 (1.04-1.73) GRADE: Moderada ^a	1.58 (1.24-2.01) GRADE: Moderada ^a	2.10 (0.98-4.30) GRADE: Baja ^a	2.17 (1.38-3.42) GRADE: Moderada ^a																																								
Daños:																																														
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																																														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																												
<p>o Todas las alternativas causan daños similares</p> <p>● Algunas alternativas causan más daños (mencionar cuáles): <u>Quetiapina, Aripirazol, Ziprasidona</u></p>	<p>Discontinuación por cualquier causa</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Aripirazol</td> <td>0.84 (0.42-2.08) GRADE: Baja</td> <td>1.02 (0.60-1.84) GRADE: Baja</td> <td>1.09 (0.68-2.06) GRADE: Baja</td> <td>0.90 (0.37-4.77) GRADE: Baja</td> <td>0.61 (0.22-0.87) GRADE: Baja^a</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Discontinuación por cualquier causa</td> <td>Olanzapina</td> <td>0.56 (0.36-1.44) GRADE: Baja</td> <td>1.03 (0.60-1.53) GRADE: Baja</td> <td>1.17 (0.74-2.07) GRADE: Baja</td> <td>1.08 (0.26-5.81) GRADE: Baja</td> <td>0.51 (0.25-1.07) GRADE: Baja^a</td> </tr> <tr> <td>Quetiapina</td> <td>1.32 (0.86-1.87) GRADE: Baja</td> <td>1.15 (0.69-2.03) GRADE: Moderada^a</td> <td>1.07 (0.67-1.84) GRADE: Baja</td> <td>0.59 (0.26-1.33) GRADE: Moderada^a</td> <td>0.25 (0.12-0.55) GRADE: Moderada^a</td> </tr> <tr> <td>Ziprasidona</td> <td>1.41 (0.64-3.17) GRADE: Baja</td> <td>1.44 (0.84-2.46) GRADE: Baja</td> <td>1.07 (0.67-1.84) GRADE: Baja</td> <td>0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja</td> <td>3.04 (0.88-4.87) GRADE: Baja^a</td> </tr> <tr> <td>Risperidona</td> <td>0.56 (0.53-1.82) GRADE: Baja</td> <td>1.00 (0.51-1.98) GRADE: Baja</td> <td>0.74 (0.19-1.41) GRADE: Baja</td> <td>0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja</td> <td>0.48 (0.10-2.31) GRADE: Moderada^a</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>0.89 (0.58-1.36) GRADE: Baja^a</td> <td>0.51 (0.49-1.20) GRADE: Moderada^a</td> <td>0.68 (0.50-0.91) GRADE: Moderada^a</td> <td>0.67 (0.29-1.39) GRADE: Baja^a</td> <td>0.51 (0.07-1.39) GRADE: Baja^a</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>En resumen, en <i>pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas</i>:</p>		Aripirazol	0.84 (0.42-2.08) GRADE: Baja	1.02 (0.60-1.84) GRADE: Baja	1.09 (0.68-2.06) GRADE: Baja	0.90 (0.37-4.77) GRADE: Baja	0.61 (0.22-0.87) GRADE: Baja ^a	Discontinuación por cualquier causa	Olanzapina	0.56 (0.36-1.44) GRADE: Baja	1.03 (0.60-1.53) GRADE: Baja	1.17 (0.74-2.07) GRADE: Baja	1.08 (0.26-5.81) GRADE: Baja	0.51 (0.25-1.07) GRADE: Baja ^a	Quetiapina	1.32 (0.86-1.87) GRADE: Baja	1.15 (0.69-2.03) GRADE: Moderada ^a	1.07 (0.67-1.84) GRADE: Baja	0.59 (0.26-1.33) GRADE: Moderada ^a	0.25 (0.12-0.55) GRADE: Moderada ^a	Ziprasidona	1.41 (0.64-3.17) GRADE: Baja	1.44 (0.84-2.46) GRADE: Baja	1.07 (0.67-1.84) GRADE: Baja	0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja	3.04 (0.88-4.87) GRADE: Baja ^a	Risperidona	0.56 (0.53-1.82) GRADE: Baja	1.00 (0.51-1.98) GRADE: Baja	0.74 (0.19-1.41) GRADE: Baja	0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja	0.48 (0.10-2.31) GRADE: Moderada ^a	Placebo	0.89 (0.58-1.36) GRADE: Baja ^a	0.51 (0.49-1.20) GRADE: Moderada ^a	0.68 (0.50-0.91) GRADE: Moderada ^a	0.67 (0.29-1.39) GRADE: Baja ^a	0.51 (0.07-1.39) GRADE: Baja ^a							<p>Para ambos desenlaces, el GEG resaltó la alta variabilidad de la dosis de antipsicóticos utilizadas en los ECA incluidos en la RS. La discontinuación por cualquier causa no mostró diferencias significativas al comparar antipsicóticos con placebo, excepto quetiapina. Con respecto al segundo desenlace, aripirazol, quetiapina y ziprasidona mostraron más</p>
	Aripirazol	0.84 (0.42-2.08) GRADE: Baja	1.02 (0.60-1.84) GRADE: Baja	1.09 (0.68-2.06) GRADE: Baja	0.90 (0.37-4.77) GRADE: Baja	0.61 (0.22-0.87) GRADE: Baja ^a																																								
Discontinuación por cualquier causa	Olanzapina	0.56 (0.36-1.44) GRADE: Baja	1.03 (0.60-1.53) GRADE: Baja	1.17 (0.74-2.07) GRADE: Baja	1.08 (0.26-5.81) GRADE: Baja	0.51 (0.25-1.07) GRADE: Baja ^a																																								
	Quetiapina	1.32 (0.86-1.87) GRADE: Baja	1.15 (0.69-2.03) GRADE: Moderada ^a	1.07 (0.67-1.84) GRADE: Baja	0.59 (0.26-1.33) GRADE: Moderada ^a	0.25 (0.12-0.55) GRADE: Moderada ^a																																								
	Ziprasidona	1.41 (0.64-3.17) GRADE: Baja	1.44 (0.84-2.46) GRADE: Baja	1.07 (0.67-1.84) GRADE: Baja	0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja	3.04 (0.88-4.87) GRADE: Baja ^a																																								
	Risperidona	0.56 (0.53-1.82) GRADE: Baja	1.00 (0.51-1.98) GRADE: Baja	0.74 (0.19-1.41) GRADE: Baja	0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja	0.48 (0.10-2.31) GRADE: Moderada ^a																																								
	Placebo	0.89 (0.58-1.36) GRADE: Baja ^a	0.51 (0.49-1.20) GRADE: Moderada ^a	0.68 (0.50-0.91) GRADE: Moderada ^a	0.67 (0.29-1.39) GRADE: Baja ^a	0.51 (0.07-1.39) GRADE: Baja ^a																																								

	<ul style="list-style-type: none"> En cuanto a la aceptabilidad, el agregar quetiapina a la terapéutica tuvo mayor discontinuación por cualquier causa que el placebo. En cuanto a la tolerabilidad, el agregar un antipsicótico a la terapéutica tuvo mayor discontinuación por eventos adversos que el placebo. Excepto olanzapina y risperidona. Las comparaciones entre antipsicóticos no encuentran diferencias significativas. 	<p>discontinuación por eventos adversos que placebo.</p> <p>El GEG consideró que el tamaño de efecto de intervención sobre la discontinuación por cualquier causa fue trivial y pequeño para la discontinuación por eventos adversos, señalando que este desenlace depende de la dosis prescrita la cual fue heterogénea en los estudios incluidos en la RS.</p>															
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																	
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales														
o Muy baja ● Baja o Moderada o Alta o No se evaluaron estudios	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Respuesta al tratamiento</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por cualquier causa</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Remisión de síntomas</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por eventos adversos</td> <td>CRÍTICO</td> <td>⊕⊕○○ BAJA</td> </tr> </tbody> </table> <p>Entre los desenlaces críticos, se consideró la menor certeza de evidencia (baja).</p>	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza	Respuesta al tratamiento	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA	Discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA	Remisión de síntomas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA	Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA	La certeza de la evidencia entre los antipsicóticos evaluados fue, en general, entre moderada y baja para los desenlaces de respuesta al tratamiento, remisión de síntomas, discontinuación por cualquier causa y por eventos adversos. Se consideró que los desenlaces evaluados tuvieron una certeza "baja" de la evidencia.
Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza															
Respuesta al tratamiento	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA															
Discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA															
Remisión de síntomas	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA															
Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO	⊕⊕○○ BAJA															
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																	
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales														
o No o Probablemente no o Probablemente sí ● Sí	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Respuesta al tratamiento</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por cualquier causa</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Remisión de síntomas</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por eventos adversos</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Respuesta al tratamiento	CRÍTICO	Discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO	Remisión de síntomas	CRÍTICO	Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO	El GEG consideró que se contó con evidencia para todos los desenlaces críticos considerados.					
Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia																
Respuesta al tratamiento	CRÍTICO																
Discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO																
Remisión de síntomas	CRÍTICO																
Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO																
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales															
o Todas las alternativas tienen similar perfil de beneficios/daños ● Algunas alternativas tienen un mejor perfil de beneficios/daños (mencionar cuáles): <u>El balance de daños podría favorecer a Aripiprazol y Risperidona</u>		Considerando los beneficios y daños de adicionar un antipsicótico a un antidepresivo, vemos que, para los fármacos de esta clase evaluados, los beneficios (pequeños) son superiores a los daños (triviales) en los desenlaces primarios de la RS evaluada: Respuesta al tratamiento y Discontinuación por cualquier causa. Si bien el balance podría ser más favorable para risperidona y aripiprazol, habría que tener en															

		cuenta que las dosis de los antipsicóticos utilizadas en los ECA fue muy variable.																																																										
Uso de recursos:																																																												
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente?																																																												
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																																										
<p>o Todas las alternativas tienen costos relativamente similares</p> <p>• Algunas alternativas son visiblemente más costosas que otras (mencionar cuáles): <u>Ziprasidona</u></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fármaco</th> <th>Consideraciones</th> <th>Características</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Aripiprazol</td> <td>Presentación</td> <td>Tableta 15 mg</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/. 0.67</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td>15 mg/día (sería 1 tableta al día)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td>6 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td>S/ 0.67 * 30 * 6 = S/ 120.6</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Quetiapina</td> <td>Presentación</td> <td>Tableta 200 mg</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/. 0.25</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td>200 mg/día (sería 1 tableta al día)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td>6 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td>S/ 0.25 * 30 * 6 = S/ 45.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Ziprasidona</td> <td>Presentación</td> <td>Tableta de 40 mg</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/3.6</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td>40 mg/día (sería 1 tableta al día)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td>6 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td>S/ 3.6 * 30 * 6 = S/ 648</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Risperidona</td> <td>Presentación</td> <td>Tableta 2 mg</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/ 0.04</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td>2mg/día (sería 1 tableta al día)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td>6 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td>S/ 0.04 * 30 * 6 = S/ 7.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Olanzapina</td> <td>Presentación</td> <td>Tableta 10 mg</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>S/ 0.20</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td>10 mg/día (sería 1 tableta al día)</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td>6 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td>S/ 0.20 * 30 * 6 = S/ 36.0</td> </tr> </tbody> </table>	Fármaco	Consideraciones	Características	Aripiprazol	Presentación	Tableta 15 mg	Costo unitario	S/. 0.67	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	15 mg/día (sería 1 tableta al día)	Duración del esquema	6 meses	Costo total tratamiento por persona:	S/ 0.67 * 30 * 6 = S/ 120.6	Quetiapina	Presentación	Tableta 200 mg	Costo unitario	S/. 0.25	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	200 mg/día (sería 1 tableta al día)	Duración del esquema	6 meses	Costo total tratamiento por persona:	S/ 0.25 * 30 * 6 = S/ 45.0	Ziprasidona	Presentación	Tableta de 40 mg	Costo unitario	S/3.6	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	40 mg/día (sería 1 tableta al día)	Duración del esquema	6 meses	Costo total tratamiento por persona:	S/ 3.6 * 30 * 6 = S/ 648	Risperidona	Presentación	Tableta 2 mg	Costo unitario	S/ 0.04	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	2mg/día (sería 1 tableta al día)	Duración del esquema	6 meses	Costo total tratamiento por persona:	S/ 0.04 * 30 * 6 = S/ 7.2	Olanzapina	Presentación	Tableta 10 mg	Costo unitario	S/ 0.20	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	10 mg/día (sería 1 tableta al día)	Duración del esquema	6 meses	Costo total tratamiento por persona:	S/ 0.20 * 30 * 6 = S/ 36.0	<p>El GEG consideró que los costos de implementación de adicionar antipsicóticos son variables y dependen del antipsicótico elegido. El costo de ziprasidona es mayor al de los demás antipsicóticos.</p>
	Fármaco	Consideraciones	Características																																																									
	Aripiprazol	Presentación	Tableta 15 mg																																																									
		Costo unitario	S/. 0.67																																																									
		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	15 mg/día (sería 1 tableta al día)																																																									
		Duración del esquema	6 meses																																																									
		Costo total tratamiento por persona:	S/ 0.67 * 30 * 6 = S/ 120.6																																																									
	Quetiapina	Presentación	Tableta 200 mg																																																									
		Costo unitario	S/. 0.25																																																									
		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	200 mg/día (sería 1 tableta al día)																																																									
		Duración del esquema	6 meses																																																									
		Costo total tratamiento por persona:	S/ 0.25 * 30 * 6 = S/ 45.0																																																									
	Ziprasidona	Presentación	Tableta de 40 mg																																																									
		Costo unitario	S/3.6																																																									
		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	40 mg/día (sería 1 tableta al día)																																																									
		Duración del esquema	6 meses																																																									
		Costo total tratamiento por persona:	S/ 3.6 * 30 * 6 = S/ 648																																																									
	Risperidona	Presentación	Tableta 2 mg																																																									
		Costo unitario	S/ 0.04																																																									
		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	2mg/día (sería 1 tableta al día)																																																									
Duración del esquema		6 meses																																																										
Costo total tratamiento por persona:		S/ 0.04 * 30 * 6 = S/ 7.2																																																										
Olanzapina	Presentación	Tableta 10 mg																																																										
	Costo unitario	S/ 0.20																																																										
	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	10 mg/día (sería 1 tableta al día)																																																										
	Duración del esquema	6 meses																																																										
	Costo total tratamiento por persona:	S/ 0.20 * 30 * 6 = S/ 36.0																																																										
Fuente: Petitorio EsSalud: (RESOLUCIÓN N° 10-2022)																																																												
Equidad:																																																												
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?																																																												
<u>Definiciones</u>																																																												
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> • <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> 																																																												
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																																										
<p>• Todas las alternativas son igualmente equitativas</p> <p>o Algunas alternativas son visiblemente más</p>		<p>El GEG consideró que adicionar antipsicóticos probablemente tenga un impacto en la equidad variable que depende del fármaco elegido y el contexto en el que se prescriba.</p>																																																										

equitativas que otras (mencionar cuáles):		
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Todas las alternativas son igualmente aceptables. ○ Algunas alternativas visiblemente más aceptables que otras (mencionar cuáles): 		El GEG consideró que tanto los profesionales de la salud como los pacientes aceptarían la adición de un antipsicótico de segunda generación al tratamiento con un antidepresivo.
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Todas las alternativas son igualmente factibles. ○ Algunas alternativas son visiblemente más factibles que otras (mencionar cuáles): 		El GEG consideró que sí es factible implementar la adición de antipsicóticos a la terapéutica en establecimientos de todos los niveles de atención.

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: 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.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<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>

PICO 6.2: Agregar litio al tratamiento con un antidepresivo versus continuar solo con un antidepresivo

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

<p>Población: Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.</p> <p>Intervención: Adicionar litio a un antidepresivo.</p> <p>Comparador: Continuar solo con un antidepresivo.</p> <p>Autores: Fernando Nateros</p> <p>Bibliografía por cada desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Remisión: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Respuesta: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Discontinuación por cualquier causa: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Discontinuación por efectos adversos: RS de la GPC NICE 2022 (4) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención:		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
			Antidepresivo + Litio	Antidepresivo				
Sintomatología depresiva (2-3 semanas de seguimiento) Según Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) o Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Un menor valor significa mejoría.	CRÍTICO	2 ECA (n= 67)	No reportado por la RS	No reportado por la RS	-	DME: 0.23 desviaciones estándar menos (de 0.71 menos a 0.25 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Al agregar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la sintomatología depresiva, aunque la evidencia es incierta.
Remisión (3 semanas de seguimiento) Proporción de sujetos con score ≤7 en HDRS y que respondieron	CRÍTICO	1 ECA (n= 34)	6/18 (33.3%)	2/16 (12.5%)	RR: 2.67 (0.62 a 11.39)	209 más por 1000 (de 48 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	Al agregar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la remisión de síntomas, aunque la evidencia es incierta.
Respuesta (1-6 semanas de seguimiento) Al menos 50% de mejora en la escala HDRS.	CRÍTICO	2 ECA (n= 59)	8/28 (28.6%)	5/31 (16.1%)	RR: 1.72 (0.27 a 11.05)	116 más por 1000 (de 118 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d,e	Al agregar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la respuesta al tratamiento, aunque la evidencia es incierta.
Discontinuación por cualquier causa (2-52 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	4 ECA (n= 159)	5/81 (6.2%)	7/78 (9.0%)	RR: 0.67 (0.22 a 2.03)	30 menos por 1000 (de 70 menos a 92 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	Al agregar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa, aunque la evidencia es incierta.

Discontinuación por efectos adversos (2-3 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	2 ECA (n= 68)	1/34 (2.9%)	0/34 (0.0%)	RR 2.68 (0.12 a 61.58)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e	Al agregar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por efectos adversos, aunque la evidencia es incierta.
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; DME: Diferencia de medias estandarizadas.</p> <p>*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios. b. La intervención incluye antidepresivos tricíclicos, no solo los de interés. c. El intervalo de confianza al 95% cruza por 1 línea de diferencia mínima importante (DMI). d. El intervalo de confianza al 95% cruza por 2 líneas de diferencia mínima importante (DMI). e. La heterogeneidad estadística fue alta ($I^2 > 40\%$). 								

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

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?	
Población:	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.
Intervención:	Adicionar litio a un antidepresivo.
Comparador:	Continuar solo con un antidepresivo.
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Remisión • Respuesta • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por efectos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande <ul style="list-style-type: none"> ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	<p>En adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento, los beneficios de adicionar litio al tratamiento con un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo se consideraron triviales. Si bien los tamaños de efectos de los desenlaces respuesta al tratamiento y remisión de síntomas fueron clínicamente importante pero no estadísticamente significativo, el tamaño de efecto para la disminución de la sintomatología depresiva no fue ni clínica ni estadísticamente significativo.</p>
	Sintomatología depresiva (2-3 semanas de seguimiento)	2 ECA (n= 67)	-	DME: 0.23 desviaciones estándar menos (de 0.71 menos a 0.25 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	
	Remisión (3 semanas de seguimiento)	1 ECA (n= 34)	RR: 2.67 (0.62 a 11.39)	209 más por 1000 (de 48 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	
	Respuesta (1-6 semanas de seguimiento)	2 ECA (n= 59)	RR: 1.72 (0.27 a 11.05)	116 más por 1000 (de 118 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d,e	
	<p>En resumen, en <i>personas con episodio depresivo moderado o severo, que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Al adicionar litio al tratamiento con un antidepresivo en lugar de continuar sólo 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:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ● Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento, los daños de adicionar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo se consideraron desconocidos puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos pero la evidencia es incierta.
	Discontinuación por cualquier causa (2-52 semanas de seguimiento)	4 ECA (n= 159)	RR: 0.67 (0.22 a 2.03)	30 menos por 1000 (de 70 menos a 92 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	
	Discontinuación por efectos adversos (2-3 semanas de seguimiento)	2 ECA (n= 68)	RR 2.68 (0.12 a 61.58)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e	
<p>En resumen, en personas con episodio depresivo moderado o severo, que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento, al adicionar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos, aunque la evidencia es incierta. 						
Certeza de la evidencia:						
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?						
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales		
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Se consideró que los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza general como "muy baja".		
	Sintomatología depresiva (2-3 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c			
	Remisión (3 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d			
	Respuesta (1-6 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d,e			
	Discontinuación por cualquier causa (2-52 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d			
	Discontinuación por efectos adversos 2-3 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e			

		Explicaciones de la certeza de evidencia: <ol style="list-style-type: none"> Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios. La intervención incluye antidepresivos tricíclicos, no solo los de interés. El intervalo de confianza al 95% cruza por 1 línea de diferencia mínima importante (DMI). El intervalo de confianza al 95% cruza por 2 líneas de diferencia mínima importante (DMI). La heterogeneidad estadística fue alta ($I^2 > 40\%$). 														
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																
Juicio		Evidencia		Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sintomatología depresiva</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Remisión de síntomas</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Respuesta al tratamiento</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por cualquier causa</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por eventos adversos</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>		Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Sintomatología depresiva	CRÍTICO	Remisión de síntomas	CRÍTICO	Respuesta al tratamiento	CRÍTICO	Discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO	Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO	El GEG consideró que la disminución de la sintomatología depresiva, la remisión de síntomas, la discontinuación por cualquier causa y por eventos adversos son importantes para todos los pacientes con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.
Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia															
Sintomatología depresiva	CRÍTICO															
Remisión de síntomas	CRÍTICO															
Respuesta al tratamiento	CRÍTICO															
Discontinuación por cualquier causa	CRÍTICO															
Discontinuación por eventos adversos	CRÍTICO															
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																
Juicio		Evidencia		Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce				Considerando los beneficios y daños junto con la certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance no favorece a la intervención ni al comparador en pacientes con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.												
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																
Juicio		Evidencia		Consideraciones adicionales												
<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: Litio + Antidepresivo</th> <th>Comparador: Antidepresivo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Presentación</td> <td> <u>Litio:</u> Tableta de 300 mg <u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg <u>Venlafaxina:</u> Tableta de 75mg </td> <td> <u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg <u>Venlafaxina:</u> Tableta de 75mg </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Costo unitario</td> <td> <u>Litio:</u> S/ 0.33 por tableta <u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta </td> <td> <u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta <u>Venlafaxina:</u> S/ 0.58 por tableta </td> </tr> </tbody> </table>			Intervención: Litio + Antidepresivo	Comparador: Antidepresivo	Presentación	<u>Litio:</u> Tableta de 300 mg <u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg <u>Venlafaxina:</u> Tableta de 75mg	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg <u>Venlafaxina:</u> Tableta de 75mg	Costo unitario	<u>Litio:</u> S/ 0.33 por tableta <u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta <u>Venlafaxina:</u> S/ 0.58 por tableta	A partir de esta información, el GEG consideró que los costos de implementación de adionar litio al tratamiento con un antidepresivo son moderados. Además, mencionaron que, se debería considerar los costos indirectos asociados a ofrecer litio como tratamiento, por ejemplo, el dosaje de la concentración plasmática mientras se titula la dosis diaria del fármaco.			
	Intervención: Litio + Antidepresivo	Comparador: Antidepresivo														
Presentación	<u>Litio:</u> Tableta de 300 mg <u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg <u>Venlafaxina:</u> Tableta de 75mg	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg <u>Venlafaxina:</u> Tableta de 75mg														
Costo unitario	<u>Litio:</u> S/ 0.33 por tableta <u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta <u>Venlafaxina:</u> S/ 0.58 por tableta														

		Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta	
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)		Litio: 1200mg/día ISRS: Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día	ISRS: Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día
Duración del esquema*		6 meses	6 meses
Costo total por persona:		$S/ 0.33 * 4 * 180 = S/ 237.6$ $S/ 0.09 * 2 * 180 = S/ 32.4$ $S/ 237.6 + S/ 32.4 = S/ 270$	$S/ 0.09 * 2 * 180 = S/ 32.4$
Diferencia		Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 237.4 más que el comparador	
Fuente: Petitorio EsSalud (RESOLUCIÓN N° 10-2022)			

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que la adición de litio al tratamiento con un antidepresivo probablemente reduzca la equidad entre los usuarios y varía de acuerdo con el contexto. Por ejemplo, no se dispone de laboratorios capaces de dosar litio en todas las provincias en donde hay centros de EsSalud que atienden pacientes con depresión moderada-severa.

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que tanto los profesionales de la salud como los pacientes aceptarían la adición de litio al tratamiento con un antidepresivo.

Factibilidad:

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que la factibilidad varía según el lugar en donde se prescriba la intervención, teniendo en cuenta la disponibilidad del dosaje de la concentración del fármaco. Para un miembro del GEG (Dr. Fernández), adicionar litio a la terapéutica sí es factible.

Resumen de los juicios:

JUICIOS							
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: 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.</p> <p>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.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</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>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir la siguiente BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>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.</p> <p>Esto coincide con la GPC de evaluación y manejo de pacientes con riesgo de suicidio del Departamento de Defensa de Estados Unidos 2019 (45) 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 (46) que muestran que el uso de litio reduce el número de suicidios en pacientes con depresión unipolar comparado con placebo (OR = 0.13, IC95%: 0.02-0.76).</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>
<p>Evidencia:</p> <p>La dosis terapéutica de litio ha sido estudiada extensamente en trastorno bipolar, se ha definido como 300mg de carbonato de litio tres a cuatro veces al día para llegar a una concentración plasmática objetivo entre 0.6-1.2 mEq/L (47). La herramienta clínica basada en evidencias, UpToDate®, sugiere que se monitorice la concentración plasmática de litio al llegar a dosis terapéuticas y de 5 a 7 días luego de cada incremento de dosis, esto se basa en que la vida media del fármaco es 24 horas por lo que ese sería el tiempo en el que el fármaco alcanza una concentración plasmática estable (31).</p>	<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>

PICO 6.3: Agregar lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo versus continuar solo con un antidepresivo

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento. Intervención: Adicionar Lamotrigina a un antidepresivo. Comparador: Continuar solo con un antidepresivo. Autores: Fernando Nateros Bibliografía por cada desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Respuesta: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Discontinuación por cualquier causa: RS de la GPC NICE 2022 (4) • Discontinuación por efectos adversos: RS de la GPC NICE 2022 (4) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención:	Comparación:	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
			Antidepresivo + Lamotrigina	Antidepresivo				
Sintomatología depresiva (4-12 semanas de seguimiento) <i>Según Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS-17) o Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Un menor valor significa mejoría.</i>	CRÍTICO	5 ECA (n= 427)	No reportado por la RS	No reportado por la RS	-	DME: 2.11 desviaciones estándar menos (de 3.28 menos a 0.94 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Al agregar lamotrigina a un antidepresivo en lugar de continuar con el antidepresivo, podría ser que mejoremos la sintomatología depresiva en 2.11 desviaciones estándar menos.
Respuesta (4-12 semanas de seguimiento) <i>Al menos 50% de mejora en la escala HDRS-17.</i>	CRÍTICO	5 ECA (n= 427)	104/216 (48.1%)	53/211 (25.1%)	RR: 2.18 (1.03 a 4.61)	296 más por 1000 (de 8 más a 907 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Por cada 1000 personas a las que brindemos la terapia con lamotrigina más un antidepresivo en lugar de solo un antidepresivo, podría ser que aumentemos la respuesta en 296 pacientes, aunque la evidencia es incierta.
Discontinuación por cualquier causa (8-10 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	2 ECA (n= 130)	17/65 (26.2%)	21/65 (32.3%)	RR: 0.81 (0.48 a 1.38)	61 menos por 1000 (de 168 menos a 123 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d,c}	Al agregar lamotrigina a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa, aunque la evidencia es incierta.
Discontinuación por efectos adversos (8-10 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	2 ECA (n= 130)	23/91 (25.9%)	26/92 (28.3%)	RR 0.89 (0.55 a 1.43)	31 menos por 1000 (de 127 menos a 122 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	Al agregar lamotrigina a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por efectos adversos, aunque la evidencia es incierta.

Remisión de síntomas	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.
<p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; DME: Diferencia de medias estandarizadas.</p> <p>*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios La heterogeneidad estadística fue muy alta ($I^2 > 80\%$) El intervalo de confianza al 95% cruza por 1 línea de diferencia mínima importante (DMI). La heterogeneidad estadística fue alta ($I^2 > 40\%$) 		

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

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?	
Población:	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.
Intervención:	Adicionar Lamotrigina a un antidepresivo.
Comparador:	Continuar solo con un antidepresivo.
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Respuesta • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por efectos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	<p>En adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento, los beneficios de adicionar lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo se consideraron pequeños.</p> <p>Los tamaños de efectos de los desenlaces sintomatología depresiva y respuesta al tratamiento fueron clínicamente importantes y estadísticamente significativos.</p>
	Sintomatología depresiva (4-12 semanas de seguimiento)	5 ECA (n= 427)	-	DME: 2.11 desviaciones estándar menos (de 3.28 menos a 0.94 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,b	
	Respuesta (4-12 semanas de seguimiento)	5 ECA (n= 427)	RR: 2.18 (1.03 a 4.61)	296 más por 1000 (de 8 más a 907 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	
	Remisión de síntomas	No se encontró evidencia para este desenlace.				
<p>En resumen, en <i>personas con episodio depresivo moderado o severo, que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Al adicionar lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo en lugar de continuar sólo con un antidepresivo, podría ser que mejoremos la sintomatología depresiva en 2.11 desviaciones estándar menos. • Así mismo, por cada 1000 personas a las que brindemos la intervención en lugar de continuar solo con un antidepresivo podría ser que aumentemos la respuesta al tratamiento en 296 pacientes (IC 95%: +8 a +907). 						
Daños:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ● Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento, los daños de adicionar lamotrigina a un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo se consideraron desconocidos puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos pero la evidencia es incierta.
	Discontinuación por cualquier causa (8-10 semanas de seguimiento)	4 ECA (n= 159)	RR: 0.67 (0.22 a 2.03)	30 menos por 1000 (de 70 menos a 92 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	
	Discontinuación por efectos adversos (8-10 semanas de seguimiento)	2 ECA (n= 68)	RR 2.68 (0.12 a 61.58)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e	
<p>En resumen, en personas con episodio depresivo moderado o severo, que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Al adicionar 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. 						
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?						
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales		
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Se consideró que los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza general como "muy baja".		
	Sintomatología depresiva (4-12 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c			
	Respuesta (4-12 semanas)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d,e			
	Discontinuación por cualquier causa (8-10 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d			
	Discontinuación por efectos adversos (8-10 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e			
<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios La heterogeneidad estadística fue muy alta ($I^2 > 80\%$) El intervalo de confianza al 95% cruza por 1 línea de diferencia mínima importante (DMI). La heterogeneidad estadística fue alta ($I^2 > 40\%$) 						
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?						
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales		

<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sintomatología depresiva (4-12 semanas)</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Respuesta al tratamiento (4-12 semanas)</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por cualquier causa (8-10 semanas)</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por eventos adversos (8-10 semanas)</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>		Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Sintomatología depresiva (4-12 semanas)	CRÍTICO	Respuesta al tratamiento (4-12 semanas)	CRÍTICO	Discontinuación por cualquier causa (8-10 semanas)	CRÍTICO	Discontinuación por eventos adversos (8-10 semanas)	CRÍTICO	El GEG consideró que la disminución de la sintomatología depresiva, la respuesta al tratamiento, la discontinuación por cualquier causa y por eventos adversos son desenlaces importantes para la población de interés y se encontró evidencia para todos. No se encontró evidencia acerca de remisión de síntomas depresivos, un desenlace considerado crítico.								
Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia																				
Sintomatología depresiva (4-12 semanas)	CRÍTICO																				
Respuesta al tratamiento (4-12 semanas)	CRÍTICO																				
Discontinuación por cualquier causa (8-10 semanas)	CRÍTICO																				
Discontinuación por eventos adversos (8-10 semanas)	CRÍTICO																				
Balace de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																					
Juicio <input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Evidencia		Consideraciones adicionales Considerando los beneficios y daños junto con la certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance favorece a la intervención en pacientes con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.																		
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																					
Juicio <input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: Lamotrigina + Antidepresivo</th> <th>Comparador: Antidepresivo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td> <td> <u>Lamotrigina:</u> Tableta de 100mg <u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg </td> <td> <u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg </td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td> <u>Lamotrigina:</u> S/ 0.08 por tableta <u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta </td> <td> <u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta </td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td> <u>Lamotrigina:</u> 400mg/día <u>ISRS:</u> Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día </td> <td> <u>ISRS:</u> Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día </td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema*</td> <td>6 meses</td> <td>6 meses</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td> S/ 0.08 * 4 * 180 = S/ 57.6 S/ 0.09 * 2 * 180 = S/32.4 </td> <td> S/ 0.09 * 2 * 180 = S/32.4 </td> </tr> </tbody> </table>			Intervención: Lamotrigina + Antidepresivo	Comparador: Antidepresivo	Presentación	<u>Lamotrigina:</u> Tableta de 100mg <u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg	Costo unitario	<u>Lamotrigina:</u> S/ 0.08 por tableta <u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<u>Lamotrigina:</u> 400mg/día <u>ISRS:</u> Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día	Duración del esquema*	6 meses	6 meses	Costo total tratamiento por persona:	S/ 0.08 * 4 * 180 = S/ 57.6 S/ 0.09 * 2 * 180 = S/32.4	S/ 0.09 * 2 * 180 = S/32.4	Consideraciones adicionales A partir de esta información, el GEG consideró que los costos de implementación de adicionar lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo son moderados.
	Intervención: Lamotrigina + Antidepresivo	Comparador: Antidepresivo																			
Presentación	<u>Lamotrigina:</u> Tableta de 100mg <u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg																			
Costo unitario	<u>Lamotrigina:</u> S/ 0.08 por tableta <u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta																			
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	<u>Lamotrigina:</u> 400mg/día <u>ISRS:</u> Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día	<u>ISRS:</u> Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día																			
Duración del esquema*	6 meses	6 meses																			
Costo total tratamiento por persona:	S/ 0.08 * 4 * 180 = S/ 57.6 S/ 0.09 * 2 * 180 = S/32.4	S/ 0.09 * 2 * 180 = S/32.4																			

		$S/ 57.6 + S/ 32.4 = S/ 90$	
	Diferencia	Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 57.6 más que el comparador	
Fuente: Petitorio EsSalud (RESOLUCIÓN N° 10-2022)			
Equidad:			
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?			
<u>Definiciones</u>			
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> • <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> 			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente incremente la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			El GEG consideró que la adición de lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo probablemente reduzca la equidad entre los usuarios lo cual varía de acuerdo con el contexto en el que se prescriba el fármaco.
Aceptabilidad:			
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			El GEG consideró que tanto los profesionales de la salud como los pacientes aceptarían la adición de lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo.
Factibilidad:			
¿La intervención es factible de implementar?			
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			El GEG consideró que la factibilidad varía según el lugar en donde se prescriba la intervención, teniendo en cuenta la disponibilidad de Lamotrigina en los centros de salud de la institución.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: 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.</p> <p>Por este motivo, se emitió una recomendación a favor de la adición de lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<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>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir la siguiente BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró precisar en caso no se consiga respuesta a la terapia o no se logre la remisión, se debe tener en cuenta las otras opciones de tratamiento farmacológico de la respuesta inadecuada luego de una discusión informada entre el médico y el paciente, ya que, las diferentes opciones presentan diversas características que se tienen que considerar de manera individualizada por cada paciente. Además, ante la persistencia del tratamiento fallido, se debe reevaluar al paciente sobre factores o problema que tuviera y otra patología subyacente. En caso sí responda al tratamiento, no cesar los antidepresivos de manera abrupta sino continuar con la farmacoterapia según el manejo individualizado de cada paciente. Tener presente el riesgo de recurrencia de cada paciente.</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

<p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó estas recomendaciones ante este escenario en pacientes con depresión sin respuesta al tratamiento farmacológico.</p>	<p>que pueden explicar el tratamiento fallido.</p> <ul style="list-style-type: none">• Evaluar la presencia de una patología subyacente.• Considerar optar por las otras alternativas de respuesta inadecuada.
---	---

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

Introducción

En pacientes con depresión que no hayan respondido con anterioridad al tratamiento farmacológico, la tasa de remisión es menor del 15% (48). 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 (49).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
7.1	Pacientes adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo	Terapia electroconvulsiva / No brindar terapia electroconvulsiva	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuación por cualquier causa • Eventos adversos • Recurrencia y recaída

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

Se encontró que la GPC NICE 2022 (4) y las RS publicadas como artículos científicos de UK ECT Review Group 2003 (50), Pagnin 2004 (51), Dong 2018 (52) y Dar 2023 (53) realizaron una RS sobre esta pregunta. A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Dar 2023	10/14	Febrero 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Recurrencia y recaída
RS de la GPC NICE 2022	13/14	Marzo 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos • Discontinuación por cualquier causa
Dong 2018	8/12	Mayo 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos • Discontinuación por cualquier causa • Eventos adversos
UK ECT RG 2003	12/14	2003	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos • Discontinuación por cualquier causa
Pagnin 2004	3/12	Febrero 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos

*El puntaje del AMSTAR-2 se detalla en el **Anexo N° 3**

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Síntomas depresivos:
 - Para este desenlace se contó con la RS de la GPC de NICE 2022 (4) y las RS de UK ECT Review Group 2003 (50), Pagnin 2004 (51) y Dong 2018 (52).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de UK ECT Review Group 2003 (50), debido a que fue la que incluyó el mayor número de estudios e incluía las comparaciones de interés.
 - Para este desenlace, la RS de la GPC de UK ECT Review Group 2003 (50) presentó 6 ECA (n=256). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con adultos con trastornos depresivos (medidos por escalas de valoración de síntomas depresivos) y sin comorbilidad sustancial.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue terapia electroconvulsiva.
 - **El comparador** fue simulación de terapia electroconvulsiva.
 - **El desenlace** de síntomas depresivos fue definido como la disminución en la puntuación de HDRS-17 medido al final del tratamiento de cada ECA.
 - Para actualizar la RS de UK ECT Review Group 2003, durante octubre del 2023 se realizó una búsqueda de ECA desde 2003. En dicha búsqueda se encontró 5 ECA: Huuhka 2004 (54), Antunes 2009 (55), Schoeyen 2015 (56), Lin 2018 (57) y Østergaard 2020 (58). Puesto que los resultados de estos ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, se decidió tomar como evidencia para esta pregunta el MA de la RS de UK ECT Review Group 2003 para la tabla SoF.

- Recurrencia y recaída:
 - Para este desenlace se contó con la RS de Dar 2023 (53).
 - Para este desenlace, la RS de Dar 2023 (53) presentó 5 ECA (n=470). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes mayores de 18 años con depresión unipolar o bipolar.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue terapia electroconvulsiva con o sin tratamiento farmacológico.
 - **El comparador** fue solo tratamiento farmacológico.
 - **El desenlace** de recurrencia y recaída no fue definido por la RS de Dar 2023.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC de Dar 2023 debido a que su búsqueda fue reciente (febrero 2023).

- Discontinuación por cualquier causa:
 - Para este desenlace se contó con las RS de UK ECT Review Group 2003 (50) y Dong 2018 (52).

- Se decidió tomar como referencia la RS de Dong 2018 (52), debido a que fue la que realizó su búsqueda más recientemente.
- Para este desenlace, la RS de Dong 2018 (52) presenta 1 ECA (n=71). Este tuvo las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con depresión mayor definido según cada ECA.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue terapia electroconvulsiva con o sin tratamiento farmacológico.
 - **El comparador** fue tratamiento farmacológico en monoterapia o con terapia electroconvulsiva simulada.
 - **El desenlace** de discontinuación por cualquier causa fue definido como la no continuación del tratamiento establecido ya sea por aparición de eventos adversos o por ineficacia de tratamiento.
- Para actualizar la RS de Dong 2018, durante octubre del 2023 se realizó una búsqueda de ECA desde el 2017. En dicha búsqueda no se encontraron ECA.
- **Eventos adversos:**
 - Para este desenlace se contó con la RS de Dong 2018 (52).
 - Para este desenlace, la RS de Dong 2018 (52) presenta 3 ECA (n=203). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos con depresión mayor definido según cada ECA.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue terapia electroconvulsiva con o sin tratamiento farmacológico.
 - **El comparador** fue tratamiento farmacológico en monoterapia o con terapia electroconvulsiva simulada.
 - **El desenlace** de eventos adversos fue definido como la aparición de náuseas, vómitos, dolor muscular, deterioro de la memoria, somnolencia, sequedad bucal, dolor de cabeza, mareos, insomnio, disuria, constipación o sudoración nocturna.
 - Para actualizar la RS de Dong 2018, durante octubre del 2023 se realizó una búsqueda de ECA desde el 2017. En dicha búsqueda no se encontraron ECA.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: Adultos con episodio depresivo severo sin respuesta a tratamiento farmacológico previo Intervención: terapia electroconvulsiva Comparador: No recibir terapia electroconvulsiva Autores: Oscar Rivera-Torrejón Bibliografía para cada desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos: RS de UK ECT Review Group 2003 (50) • Recurrencia y recaída: Dar 2023 (53) • Discontinuación por cualquier causa: Dong 2018 (52) • Eventos adversos: Dong 2018 (52) 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Terapia electroconvulsiva	Comparación: No terapia electroconvulsiva	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Disminución de síntomas depresivos (2 semanas de seguimiento, evaluado con HDRS-17)	CRÍTICO	6 ECA (256)	No precisa	No precisa	-	DME: -0.9 desviaciones estándar menos (de 1.27 menos a 0.53 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Por cada 1000 personas a las que brindemos terapia electroconvulsiva en lugar de no brindarla, podríamos disminuir los síntomas depresivos en 0.9 desviaciones estándar, aunque la evidencia es incierta.
Recurrencia y recaída	IMPORTANTE	5 ECA (470)	67/236 (28.4%)	78/234 (33.3%)	RR: 0.84 (0.65 a 1.10)	53 menos por 1000 (de 117 menos a 33 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d,e}	Al brindar terapia electroconvulsiva en lugar de no brindarla, podría no haber una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la recurrencia y recaída, aunque la evidencia es incierta.
Discontinuación por cualquier causa	IMPORTANTE	1 ECA (71)	7/34 (17.1%)	5/37 (11.9%)	OR: 1.66 (0.47 a 5.83)	71 más por 1000 (de 67 menos a 342 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,g,f}	Al brindar terapia electroconvulsiva en lugar de no brindarla, podría no haber una diferencia estadísticamente significativa con respecto al abandono de tratamiento, aunque la evidencia es incierta.
Eventos adversos	IMPORTANTE	3 ECA (203)	35/102 (34.3%)	33/101 (32.7%)	OR: 1.07 (0.60 a 1.94)	15 más por 1000 (de 101 menos a 158 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,e}	Al brindar terapia electroconvulsiva en lugar de no brindarla, podría no haber una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los eventos adversos, aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; DME: Diferencia de medias estandarizadas; HDRS-17: Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión.
 *Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyeron dos niveles de certeza por riesgo de sesgo: 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta: La población no estaba conformada por pacientes que no hayan respondido a un tratamiento farmacológico previo
- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión: total de pacientes de 50 a < 300
- Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo: 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo
- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión: total de eventos de 50 a < 300
- Se disminuyeron dos niveles de certeza por riesgo de sesgo: el estudio tiene 4 o más círculos no verdes en el Cochrane RoB o RoB2
- Se disminuyeron dos niveles de certeza por imprecisión: total de eventos < 50

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 7: En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, ¿se debería utilizar la terapia electroconvulsiva?	
Población:	Población adulta con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo
Intervención:	Terapia electroconvulsiva
Comparador:	No usar terapia electroconvulsiva
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos • Recurrencia y recaída • Discontinuación por cualquier causa • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, los beneficios de brindar la 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 la recurrencia y recaída fue incierto)
	Síntomas depresivos	6 ECA (n=256)	-	DME: -0.9 desviaciones estándar menos (de 1.27 menos a 0.53 menos)	
	Recurrencia y recaída	5 ECA (n=470)	RR: 0.84 (0.65 a 1.10)	53 menos por 1000 (de 117 menos a 33 más)	
En resumen, en <i>personas con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo</i> , por cada 1000 personas a las que brindemos terapia electroconvulsiva en lugar de no brindarla: <ul style="list-style-type: none"> • podríamos disminuir los síntomas depresivos en 0.9 desviaciones estándar (IC95%: -1.27 a -0.53) • En contraste, podría ser que no modifiquemos la recurrencia y recaída, aunque la evidencia es incierta. 					
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande <ul style="list-style-type: none"> ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th style="text-align: center;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="text-align: center;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Discontinuación por cualquier causa</td> <td style="text-align: center;">1 ECA (n=71)</td> <td style="text-align: center;">OR: 1.66 (0.47 a 5.83)</td> <td style="text-align: center;">71 más por 1000 (de 67 menos a 342 más)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Eventos adversos</td> <td style="text-align: center;">3 ECA (n=203)</td> <td style="text-align: center;">OR: 1.07 (0.60 a 1.94)</td> <td style="text-align: center;">15 más por 1000 (de 101 menos a 158 más)</td> </tr> </tbody> </table> <p>En personas con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, por cada 1000 personas a las que brindemos terapia electroconvulsiva en lugar de no brindarla:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa ni eventos adversos, aunque la evidencia es incierta. 	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Discontinuación por cualquier causa	1 ECA (n=71)	OR: 1.66 (0.47 a 5.83)	71 más por 1000 (de 67 menos a 342 más)	Eventos adversos	3 ECA (n=203)	OR: 1.07 (0.60 a 1.94)	15 más por 1000 (de 101 menos a 158 más)	<p>En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, los beneficios de brindar la terapia electroconvulsiva en lugar de no brindarla se consideraron triviales (puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa ni eventos adversos).</p>			
Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)														
Discontinuación por cualquier causa	1 ECA (n=71)	OR: 1.66 (0.47 a 5.83)	71 más por 1000 (de 67 menos a 342 más)														
Eventos adversos	3 ECA (n=203)	OR: 1.07 (0.60 a 1.94)	15 más por 1000 (de 101 menos a 158 más)														
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																	
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales														
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta <ul style="list-style-type: none"> ○ Ningún estudio incluido 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th style="text-align: center;">Importancia</th> <th style="text-align: center;">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Síntomas depresivos</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^{a,b,c}</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Recurrencia y recaída</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^{b,d,e}</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Discontinuación por cualquier causa</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^{b,g,f}</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Eventos adversos</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^{a,b,e}</td> </tr> </tbody> </table> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Se disminuyeron dos niveles de certeza por riesgo de sesgo: 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo b. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta: La población no estaba conformada por pacientes que no hayan respondido a un tratamiento farmacológico previo c. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión: total de pacientes de 50 a < 300 d. Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo: 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo e. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión: total de eventos de 50 a < 300 f. Se disminuyeron dos niveles de certeza por riesgo de sesgo: el estudio tiene 4 o más círculos no verdes en el Cochrane RoB o RoB2 g. Se disminuyeron dos niveles de certeza por imprecisión: total de eventos < 50 	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza	Síntomas depresivos	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Recurrencia y recaída	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d,e}	Discontinuación por cualquier causa	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,g,f}	Eventos adversos	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,e}	<p>Se consideró que, en general, los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza "muy baja".</p>
Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza															
Síntomas depresivos	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}															
Recurrencia y recaída	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d,e}															
Discontinuación por cualquier causa	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,g,f}															
Eventos adversos	IMPORTANTE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,e}															
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																	
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales														

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Síntomas depresivos</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Recurrencia y recaída</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Discontinuación por cualquier causa</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </tbody> </table>		Desenlaces	Importancia	Síntomas depresivos	CRÍTICO	Recurrencia y recaída	IMPORTANTE	Discontinuación por cualquier causa	IMPORTANTE	Eventos adversos	IMPORTANTE	El GEG consideró que se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes y críticos para los pacientes.							
	Desenlaces	Importancia																		
	Síntomas depresivos	CRÍTICO																		
	Recurrencia y recaída	IMPORTANTE																		
	Discontinuación por cualquier causa	IMPORTANTE																		
Eventos adversos	IMPORTANTE																			
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece a la intervención.																		
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																	
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: Terapia electroconvulsiva</th> <th>Comparador: No usar terapia electroconvulsiva</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td rowspan="3"> No tenemos datos en EsSalud, pero en MINSa existe la terapia electroconvulsiva con sedación (precio entre S/33 a S/70) </td> <td rowspan="3"> No se incurre en uso de recursos </td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> </tr> <tr> <td>Diferencia</td> <td colspan="2"> El GEG consideró que el requerimiento de uso de recursos se desconoce. </td> </tr> </tbody> </table>			Intervención: Terapia electroconvulsiva	Comparador: No usar terapia electroconvulsiva	Presentación			Costo unitario			Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	No tenemos datos en EsSalud, pero en MINSa existe la terapia electroconvulsiva con sedación (precio entre S/33 a S/70)	No se incurre en uso de recursos	Duración del esquema	Costo total tratamiento por persona:	Diferencia	El GEG consideró que el requerimiento de uso de recursos se desconoce.		EL GEG consideró que se debe tener en cuenta el número de sesiones y el resto de tratamiento que se le brinda al paciente. Se resalta que se necesitan los costos de EsSalud para observar la magnitud en el seguro social para poder tomar decisiones adecuadas (por ejemplo: anestesiólogo en horas extras, costo de capacitación de personal, número total de sesiones, mayor costo en diferentes establecimientos de salud en diferentes niveles de atención, riesgo cardiológico). Además, la hospitalización en diferentes establecimientos de salud es diferente Se señala como prioridad de investigación el estudio de costos en EsSalud.
	Intervención: Terapia electroconvulsiva	Comparador: No usar terapia electroconvulsiva																		
Presentación																				
Costo unitario																				
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	No tenemos datos en EsSalud, pero en MINSa existe la terapia electroconvulsiva con sedación (precio entre S/33 a S/70)	No se incurre en uso de recursos																		
Duración del esquema																				
Costo total tratamiento por persona:																				
Diferencia	El GEG consideró que el requerimiento de uso de recursos se desconoce.																			
Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?																				
Definiciones • Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)																				

<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc) 		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduce la equidad ○ Probablemente incremente la equidad ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ○ Incrementa la equidad ● Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que el requerir una terapia electroconvulsiva parte desde una indicación de un psiquiatra, para lo cual un paciente tuvo que haber accedido previamente a una consulta con este, por lo tanto, para haber podido llegar a ese nivel, las posibles barreras de inequidad ya se deberían haber superado. Sin embargo, también se consideró que se cuentan con muy pocos psiquiatras en redes, además de que el sistema de referencias puede tener dificultades si por fuera de la red de atención y más aún en poblaciones geográficamente alejadas. Por lo que al realizar terapia electroconvulsiva se consideró que la equidad probablemente varíe.</p>
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que la implementación de terapia electroconvulsiva sería aceptable para el personal de salud y para los pacientes.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Sí ○ Probablemente sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que la terapia electroconvulsiva no está disponible en los establecimientos de la periferie. Si se opta por brindar la intervención, deberán realizarse esfuerzos para mejorar el sistema de referencias para estos lugares.</p> <p>Personal e infraestructura: El GEG consideró que la terapia electroconvulsiva requiere de personal de salud capacitados en brindarla y que trabajen en los diferentes establecimientos del Perú. Además, requiere establecimientos equipados con especialistas en Anestesiología. Si se opta por brindar la intervención, deberán realizarse esfuerzos por capacitar al personal de salud correspondiente.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención sí sea factible.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: 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.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En pacientes adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, se sugiere ofrecer terapia electroconvulsiva, tomando en cuenta las características del paciente.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, el GEG consideró que se debe optar por la terapia electroconvulsiva si el paciente acepta la terapia electroconvulsiva en preferencia a otros tratamientos basados en su experiencia previa con la terapia electroconvulsiva y lo que haya trabajado anteriormente en ellos, se necesita una respuesta rápida o si otros tratamientos no han sido exitosos.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4).</p>	<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.
<p>En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo en quienes se haya decidido brindar terapia electroconvulsiva, el GEG consideró que se puede brindar de forma hospitalaria o ambulatoria, siempre y cuando se cumplan con determinados requisitos para la vía ambulatoria, optándose por la hospitalización si es que no se cumple con todos los requisitos.</p>	<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.

<p>Esto coincide con lo mencionado por la Guía Técnica de Procedimiento para Terapia Electroconvulsiva del Hospital Víctor Larco Herrera 2018 (59)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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>
<p>En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo en quienes se haya decidido brindar terapia electroconvulsiva, el GEG consideró que se puede optar por una frecuencia de tratamiento de 2 a 3 veces por semana, en función de la situación clínica del paciente.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por el Protocolo de Terapia Electroconvulsiva de Continuación y Mantenimiento (TEC-C/M) 2018 (60) con respecto al tratamiento de episodios agudos.</p>	<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>

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de cinco años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión 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, de acuerdo a la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VII. 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. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010;182(18):E839-42.
10. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSa; 2015.
11. Qaseem A, Owens DK, Etxeandia-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.
12. Vargas Cajahuanca G, Gallegos Cazorla C, Salgado Valenzuela C, Salazar de la Cruz M, Huamán Sánchez K, Bonilla Untiveros C, et al. Guía de práctica clínica basada en evidencias para el tratamiento de depresión en adultos en un hospital especializado en salud mental. Lima, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2019;80:123-30.
13. Xiao L, Zhu X, Gillespie A, Feng Y, Zhou J, Chen X, et al. Effectiveness of mirtazapine as add-on to paroxetine v. paroxetine or mirtazapine monotherapy in patients with major depressive disorder with early non-response to paroxetine: a two-phase,

- multicentre, randomized, double-blind clinical trial. *Psychological medicine*. 2021;51(7):1166-74.
14. 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.
 15. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
 16. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
 17. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
 18. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
 22. 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).
 23. Kovich H, Kim W, Quaste AM. Pharmacologic Treatment of Depression. *American family physician*. 2023;107(2):173-81.
 24. Bayes A, Parker G. How to choose an antidepressant medication. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2019;139(3):280-91.
 25. Boyce P, Ma C. Choosing an antidepressant. *Australian prescriber*. 2021;44(1):12-5.
 26. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2016;61(9):540-60.
 27. 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.
28. Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2013;58(7):376-85.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. *Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2014. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2023/05/gpc_534_depresion_adulto_avalat_compl-2.pdf
 32. 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.
 33. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biological psychiatry*. 2002;51(2):183-8.
 34. 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.
 35. Kato T, Furukawa TA, Mantani A, Kurata K, Kubouchi H, Hirota S, et al. Optimising first- and second-line treatment strategies for untreated major depressive disorder - the SUN☺D study: a pragmatic, multi-centre, assessor-blinded randomised controlled trial. *BMC medicine*. 2018;16(1):103.
 36. 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).
 37. Hensler 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.
 38. Mendlewicz J. Towards achieving remission in the treatment of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2008;10(4):371-5.
 39. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Australian prescriber*. 2016;39(3):76-83.
 40. Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, Wu Z, Cao L, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in

- treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2010;30(4):357-64.
41. 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.
 42. Hirsch M, Birnbaum RJ. Switching antidepressant medications in adults. In: UpToDate, Roy-Byrne PP (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Nov 15, 2023).
 43. 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).
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2016;61(9):588-603.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9360):799-808.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
54. Huuhka M, Korpisammal L, Haataja R, Leinonen E. One-year outcome of elderly inpatients with major depressive disorder treated with ECT and antidepressants. *The journal of ECT*. 2004;20(3):179-85.
 55. Antunes PB, Fleck MP. Clinical outcomes and quality of life in patients submitted to electroconvulsive therapy. *The journal of ECT*. 2009;25(3):182-5.
 56. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *The American journal of psychiatry*. 2015;172(1):41-51.
 57. Lin CH, Huang CJ, Chen CC. ECT Has Greater Efficacy Than Fluoxetine in Alleviating the Burden of Illness for Patients with Major Depressive Disorder: A Taiwanese Pooled Analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2018;21(1):63-72.
 58. Østergaard SD, Speed MS, Kellner CH, Mueller M, McClintock SM, Husain MM, et al. Electroconvulsive therapy (ECT) for moderate-severity major depression among the elderly: Data from the pride study. *Journal of affective disorders*. 2020;274:1134-41.
 59. Guía Técnica de Procedimiento para Terapia Electroconvulsiva [citado el 12 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://larcoherrera.gob.pe/wp-content/uploads/2020/08/RD_010_2018_DG_HVLH.pdf.
 60. Protocolo de Terapia Electroconvulsiva de Continuación y Mantenimiento (TEC-C/M) [citado el 12 de noviembre de 2023]. Disponible en: http://www.hhv.gob.pe/wp-content/uploads/ogc/2019/DOC_TECNICOS/PROTOCOLO_DE_TRATAMIENTO_ELECTROCONVULSIVO_DE_CONTINUACION_Y_MANTENIMIENTO_TEC-C.M._DEL_HHV.pdf



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

ANEXOS

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

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	6
Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica	9
Pregunta 1. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿se debería brindar solo tratamiento farmacológico o añadir psicoterapia?.....	9
Pregunta 2. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué fármacos antidepresivos se deberían usar como manejo inicial?	12
Pregunta 3. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué psicoterapia se debería usar como manejo inicial?	16
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?.....	19
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?	23
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?.....	30
Pregunta 7. En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, ¿se debería utilizar la terapia electroconvulsiva?.....	35
Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios	39
Pregunta 1. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿se debería brindar solo tratamiento farmacológico o añadir psicoterapia?.....	39
Pregunta 2. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué fármacos antidepresivos se deberían usar como manejo inicial?	40
Pregunta 3. En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin tratamiento previo, ¿qué psicoterapia se debería usar como manejo inicial?	41
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?.....	42
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?	44
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?.....	45
Pregunta 7. En adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo, ¿se debería utilizar la terapia electroconvulsiva?.....	46
Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC... 47	
Anexo N° 5: Prioridades de investigación	50

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL MANEJO DEL EPISODIO DEPRESIVO MODERADO Y EPISODIO DEPRESIVO SEVERO SIN SÍNTOMAS PSICÓTICOS

ANEXOS

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

El 18 de febrero del 2023, se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) que cumplan con los siguientes criterios:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fue adultos con episodio depresivo moderado o severo
- El ámbito de la GPC incluye manejo
- La GPC fue publicada entre desde inicios de los tiempos a febrero del 2023
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura

Detalles de la búsqueda:

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
Buscadores o repositorios:			
Trip database (https://www.tripdatabase.com)	<ul style="list-style-type: none"> • Depression • Filter: guidelines 	<i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i> <i>Se filtró por guías de práctica clínica.</i>	9
Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	<ul style="list-style-type: none"> • (Depression[TI] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depression"[Mesh]) AND (guideline[Publication Type] OR guideline*[TI] OR recommendation*[TI]) 	<i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i>	10
Google Scholar (https://scholar.google.com.pe/)	<p>Inglés:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depression guideline guidelines recommendations <p>Español:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depresión guía practica clínica recomendaciones 	<i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i> <i>Se revisaron los primeros 100 resultados en inglés y 100 en español</i>	5
Google (https://www.google.com)	<p>Inglés:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depression guideline guidelines recommendations <p>Español:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depresión guía practica clínica recomendaciones 	<i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i> <i>Se revisaron los primeros 100 resultados en inglés y 100 en español</i>	6
Google Perú (https://www.google.com)	<ul style="list-style-type: none"> • Depresión guía practica clínica recomendaciones peru 	<i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i> <i>Se revisaron los primeros 50 resultados</i>	1
Organismos elaboradores			
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE) (https://www.nice.org.uk/)	<ul style="list-style-type: none"> • Depression 	<i>Se usó el filtro "Clinical Guidelines"</i>	1
Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	<ul style="list-style-type: none"> • Depresión 		1

http://portal.guiasalud.es			
IETS Colombia http://www.iets.org.co/	• Depresión		0
Ministerio de salud de Chile https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/	• Depresión		2

Evaluación preliminar de las GPC identificadas:

Luego de eliminar los duplicados, se identificaron 11 GPC que cumplieron con los criterios de inclusión:

Institución o autor	Título	País o región	Año de publicación
American College of Physicians (ACP)	Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adults in the Acute Phase of Major Depressive Disorder: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians	Estados Unidos de América	2023
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Depression in adults: treatment and management	Reino Unido	2022
Management of Major Depressive Disorder Working Group (VADoD)	Management of Major Depressive Disorder (MDD)	Estados Unidos de América	2022
Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists	The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders	Reino Unido	2020
American Psychological Association	APA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts	Estados Unidos de América	2019
Ministry of Health Malaysia	Management of Major Depressive Disorder	Malaysia	2019
Ministerio de Salud del Perú	Guía de práctica clínica basada en evidencias para el tratamiento de depresión en adultos en un hospital especializado en salud mental. Lima, Perú	Perú	2019
Ministerio de Salud de Chile	Guías Clínicas AUGÉ Para el tratamiento de la Depresión en personas mayores de 15 años: Actualización en Psicoterapia	Chile	2017
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder	Canada	2016
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (GuíaSalud)	Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto	España	2014 Revisada: 2023
Ministerio de Salud de Chile	Guía Clínica AUGÉ Depresión en personas de 15 años y más	Chile	2013

Seguidamente, se evaluó estas GPC utilizando el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II). Los puntajes de las GPC se muestran a continuación:

Ítems	GCP ACP 2023	GCP NICE 2022	GCP VADoD 2022	GCP RANZCP 2020	GCP APA 2019	GCP Malaysia 2019	GCP MINSAs 2019	GCP Chile: Psicoterapia 2017	GCP CANMAT 2016	GCP GuíaSalud 2014	GCP Chile 2013
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	100%	100%	100%	57.1%	71.4%	57.1%	100%	85.7%	71.4%	85.7%	57.1%
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	100%	85.7%	85.7%	42.9%	71.4%	42.9%	85.7%	71.4%	71.4%	28.6%	57.1%
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	100%	85.7%	57.1%	71.4%	14.3%	57.1%	85.7%	71.4%	57.1%	71.4%	71.4%
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	100%	85.7%	71.4%	71.4%	57.1%	57.1%	85.7%	71.4%	85.7%	100%	57.1%
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	100%	100%	71.4%	71.4%	85.7%	28.6%	100%	100%	71.4%	85.7%	57.1%
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	100%	85.7%	85.7%	85.7%	85.7%	71.4%	85.7%	71.4%	85.7%	85.7%	71.4%
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	100%	71.4%	57.1%	100%	100%	85.7%	100%	71.4%	14.3%	28.6%	57.1%
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	14.3%	85.7%	85.7%	14.3%	14.3%	85.7%	28.6%	57.1%	14.3%	28.6%	71.4%
Total	87,50%	85,42%	72,92%	58,33%	56,25%	54,17%	81,25%	70,83%	52,08%	58,33%	56,25%

Como se observa, se identificaron 5 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Sin embargo, el GEG consideró que, debido a la antigüedad de las GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*, y tomar en cuenta las revisiones sistemáticas realizadas por las GPC incluidas en esta búsqueda cuando sea necesario.

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para las preguntas planteadas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas
- EO: Estudio observacional
- ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
1.1	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo	Farmacoterapia y psicoterapia / Solo farmacoterapia	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Remisión de síntomas • Capacidad funcional global • Deterioro funcional Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuación por efectos adversos • Síntomas depresivos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1.1	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a abril del 2023	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 614 • Otras fuentes: 0 • Total de citas después de excluir duplicados: 614 	PICO N° 1.1	8	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: abril del 2023		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	"Depression"[tiab] OR "Depressive Disorder"[tiab] OR "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh]
#2	Intervención	("Antidepressant"[tiab] OR "Pharmacotherapy"[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Psychotropic Drugs"[Mesh] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[Mesh] OR "Pharmacologic interventions"[tiab] OR "Antidepressive Agents"[tiab] OR "Citalopram"[tiab] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors"[tiab] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[tiab]) AND (Psychotherapy[tiab] OR "Cognitive Behavioral Therapy"[tiab] OR "Interpersonal psychotherapy"[tiab] OR "Acceptance and commitment therapy"[tiab] OR "Dialectical behavioral therapy"[tiab] OR "Psychological therapies"[tiab] OR "Psychological interventions"[tiab] OR "Cognitive Therapy"[tiab] OR "Psychotherapy"[Mesh] OR "Cognitive Therapy"[Mesh])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR "Meta Analysis"[tiab] OR "Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] or "Network Meta-Analysis"[tiab])
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

 Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Guidi J, Fava GA. Sequential Combination of Pharmacotherapy and Psychotherapy in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2021;78(3):261-269. 	RS	No evalúan la intervención de interés
<ul style="list-style-type: none"> Chen C, Shan W. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. Psychiatry Res. 2019;281:112595. 	RS	No evalúan la intervención de interés
<ul style="list-style-type: none"> Krause M, Gutsmedl K, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Leucht S. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2019;29(9):1003-1022. 	RS	No evalúan la intervención de interés

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Lancet</i>. 2018;391(10128):1357-1366. 	RS	No evalúan la intervención de interés
<ul style="list-style-type: none"> Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K, Huibers MJ, Robays J, de Beurs D, et al. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. <i>J Affect Disord</i>. 2016;194:144-52. 	RS	No evalúa la población de interés
<ul style="list-style-type: none"> Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. <i>Can J Psychiatry</i>. 2013;58(7):376-85. 	RS	No evalúan la intervención de interés
<ul style="list-style-type: none"> Cuijpers P, Reynolds CF 3rd, Donker T, Li J, Andersson G, Beekman A. Personalized treatment of adult depression: medication, psychotherapy, or both? A systematic review. <i>Depress Anxiety</i>. 2012;29(10):855-64. 	RS	No evalúan la población de interés
<ul style="list-style-type: none"> Khan A, Faucett J, Lichtenberg P, Kirsch I, Brown WA. A systematic review of comparative efficacy of treatments and controls for depression. <i>PLoS One</i>. 2012;7(7):e41778. 	RS	No evalúan los desenlaces de interés ni la población de interés

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Depression in adults: treatment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 29. (NICE Guideline, No. 222.) 	RS que se incluye en una GPC

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
2.1	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo	Comparaciones entre Fluoxetina, Sertralina, Mirtazapina, Venlafaxina, Amitriptilina, Clomipramina	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> Eficacia (respuesta al tratamiento) Aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa) Discontinuación por eventos adversos Remisión de síntomas

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 2.1	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el 2018 a setiembre del 2023	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 1442 Otras fuentes: 0 Total de citaciones después de excluir duplicados: 1442 	PICO N° 2.1	18	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 2.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: setiembre del 2023		
Filtros: <ul style="list-style-type: none"> Últimos 5 años (2018 – 2023) 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR depress*[tiab])
#2	Intervención	("Antidepressive Agents"[Mesh] OR antidepress*[tiab] OR fluoxetine[Mesh] OR fluoxetin*[tiab] OR sertraline[Mesh] OR sertraline[tiab] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh] OR venlafaxine[tiab] OR mirtazapine[Mesh] OR mirtazapine[tiab] OR amitriptyline[Mesh] OR amitriptyline[tiab] OR clomipramine[Mesh] OR clomipramine[tiab])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic

		Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 2.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Zhou S, Li P, Lv X, Lai X, Liu Z, Zhou J, Liu F, Tao Y, Zhang M, Yu X, Tian J, Sun F. Adverse effects of 21 antidepressants on sleep during acute-phase treatment in major depressive disorder: a systemic review and dose-effect network meta-analysis. <i>Sleep</i>. 2023;46(10):zsad177. doi: 10.1093/sleep/zsad177. PMID: 37422714; PMCID: PMC10566234. 	RS	No evalúan los desenlaces de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Zhou Q, Li X, Yang D, Xiong C, Xiong Z. A comprehensive review and meta-analysis of neurological side effects related to second-generation antidepressants in individuals with major depressive disorder. <i>Behav Brain Res</i>. 2023;447:114431. 	RS	No evalúan los desenlaces de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Kremer S, Wiesinger T, Bschor T, Baethge C. Antidepressants and Social Functioning in Patients with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled RCTs. <i>Psychother Psychosom</i>. 2023;1-11. 	RS	No realizan comparación entre los antidepresivos de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Qaseem A, Owens DK, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Tufté J, Cross JT Jr, Wilt TJ; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Crandall CJ, Balk E, Cooney TG, Fitterman N, Hicks LA, Lin JS, Maroto M, Obley AJ, Tice JA, Yost J. Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adults in the Acute Phase of Major Depressive Disorder: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. <i>Ann Intern Med</i>. 2023;176(2):239-252. Erratum in: <i>Ann Intern Med</i>. 2023;176(8):1143-1144. 	RS	No realizan comparación entre los antidepresivos de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Jin B, Xu Y, Zhang B, Qiao L, Liu H. Comparative efficacy and acceptability of treatments for depressive symptoms in cognitive impairment: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. <i>Front Aging Neurosci</i>. 2022;14:1037414. 	RS	No evalúa la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Kearns B, Cooper K, Orr M, Essat M, Hamilton J, Cantrell A. The Incidence and Costs of Adverse Events Associated with Antidepressants: Results from a Systematic Review, Network Meta-Analysis and Multi-Country Economic Model. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i>. 2022;18:1133-1143. 	RS	No evalúan los desenlaces de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Oliva V, Lippi M, Paci R, Del Fabro L, Delvecchio G, Brambilla P, De Ronchi D, Fanelli G, Serretti A. Gastrointestinal side effects associated with 	RS	No evalúan los desenlaces de interés.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021;109:110266.		
<ul style="list-style-type: none"> Gudayol-Ferré E, Duarte-Rosas P, Peró-Cebollero M, Guàrdia-Olmos J. THE EFFECT OF SECOND-GENERATION ANTIDEPRESSANT TREATMENT ON THE EXECUTIVE FUNCTIONS OF PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A META-ANALYSIS STUDY WITH STRUCTURAL EQUATION MODELS. Psychiatry Res. 2021;296:113690. 	RS	No realizan comparación entre los antidepresivos de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Holper L, Hengartner MP. Comparative efficacy of placebos in short-term antidepressant trials for major depression: a secondary meta-analysis of placebo-controlled trials. BMC Psychiatry. 2020;20(1):437. 	RS	No evalúan los desenlaces de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Gudayol-Ferré E, Duarte-Rosas P, Peró-Cebollero M, Guàrdia-Olmos J. The Effect of Second-Generation Antidepressant Treatment on the Memory of Patients With Major Depressive Disorder: A Meta-analysis Study With Structural Equation Models. J Clin Psychopharmacol. 2020;40(1):54-62. 	RS	No realizan comparación entre los antidepresivos de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Sinyor M, Cheung CP, Abraha HY, Lanctôt KL, Saleem M, Liu CS, Li A, Juda A, Levitt AJ, Cheung AH, Schaffer A. Antidepressant-placebo differences for specific adverse events in major depressive disorder: A systematic review. J Affect Disord. 2020;267:185-190. 	RS	No evalúan los desenlaces de interés
<ul style="list-style-type: none"> Cheng Q, Huang J, Xu L, Li Y, Li H, Shen Y, Zheng Q, Li L. Analysis of Time-Course, Dose-Effect, and Influencing Factors of Antidepressants in the Treatment of Acute Adult Patients With Major Depression. Int J Neuropsychopharmacol. 2020;23(2):76-87. 	RS	No realizan comparación entre los antidepresivos de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Sharma T, Guski LS, Freund N, Meng DM, Gøtzsche PC. Drop-out rates in placebo-controlled trials of antidepressant drugs: A systematic review and meta-analysis based on clinical study reports. Int J Risk Saf Med. 2019;30(4):217-232. 	RS	No realizan comparación entre los antidepresivos de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Xiong N, Duan Y, Wei J, Mewes R, Leonhart R. Antidepressants vs. Placebo for the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Psychiatry. 2018;9:659. 	RS	No evalúa la población de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Monden R, Roest AM, van Ravenzwaaij D, Wagenmakers EJ, Morey R, Wardenaar KJ, de Jonge P. The comparative evidence basis for the efficacy of second-generation antidepressants in the treatment of depression in the US: A Bayesian meta-analysis of Food and Drug Administration reviews. J Affect Disord. 2018;235:393-398. 	RS	No se incluyó todos los estudios publicados hasta la fecha. Se incluyó los ensayos clínicos fase 2 y fase 3 para antidepresivos registrados por la FDA.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Henssler J, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Long-Term Acute-Phase Treatment With Antidepressants, 8 Weeks and Beyond: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. <i>J Clin Psychiatry</i>. 2018;79(1):15r10545. 	RS	Incluyen a pacientes con resistencia a tratamiento(s) previo con antidepressivos
<ul style="list-style-type: none"> Cappetta K, Beyer C, Johnson JA, Bloch MH. Meta-analysis: Risk of dry mouth with second generation antidepressants. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i>. 2018;84(Pt A):282-293. 	RS	Incluyen a pacientes con ansiedad o trastorno obsesivo compulsivo

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 2.1:	
<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Lancet</i>. 2018;391(10128):1357-1366. 	RS (network metanálisis)

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
3.1	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo	Psicoterapia / Otras psicoterapias	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> Eficacia (respuesta al tratamiento) Aceptabilidad (discontinuación por cualquier causa) Respuesta al tratamiento a largo plazo Remisión de síntomas

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 3.1	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a setiembre del 2023	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 3436 Otras fuentes: 0 Total de citaciones después de excluir duplicados: 	PICO N° 3.1	16	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 3.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: setiembre del 2023		
Filtros: <ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR depression[tiab] OR "depressive disorder"[tiab])
#2	Intervención	("Psychotherapy"[Mesh] OR psychotherap*[tiab] or "psychological therap*" [tiab] OR "Cognitive Behavioral Therapy"[tiab] OR "Interpersonal psychotherapy"[tiab] OR "Acceptance and commitment therapy"[tiab] OR "Dialectical behavioral therapy"[tiab] OR "Psychological interventions"[tiab] OR "Cognitive Therapy"[tiab] OR "Positive psychology"[tiab])

#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Zhou Y, Zhao D, Zhu X, Liu L, Meng M, Shao X, et al. Psychological interventions for the prevention of depression relapse: systematic review and network meta-analysis. <i>Transl Psychiatry</i>. 2023;13(1):300. 	RS	No evalúa la población de interés
<ul style="list-style-type: none"> Wienicke FJ, Beutel ME, Zwerenz R, Brähler E, Fonagy P, Luyten P, et al. Efficacy and moderators of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. <i>Clin Psychol Rev</i>. 2023;101:102269. 	RS	No realizan comparación entre las psicoterapias
<ul style="list-style-type: none"> Plessen CY, Karyotaki E, Miguel C, Ciharova M, Cuijpers P. Exploring the efficacy of psychotherapies for depression: a multiverse meta-analysis. <i>BMJ Ment Health</i>. 2023;26(1):e300626. 	RS	No realizan comparación entre las psicoterapias
<ul style="list-style-type: none"> Cuijpers P, Miguel C, Harrer M, Plessen CY, Ciharova M, Ebert D, Karyotaki E. Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta-analysis including 409 trials with 52,702 patients. <i>World Psychiatry</i>. 2023;22(1):105-115. 	RS	Solo evalúa síntomas depresivos en las comparaciones de terapia cognitivo conductual versus otras siete psicoterapias
<ul style="list-style-type: none"> Cuijpers P, Karyotaki E, Harrer M, Stikkelbroek Y. Individual behavioral activation in the treatment of depression: A meta analysis. <i>Psychother Res</i>. 2023;33(7):886-897. 	RS	No realizan comparación entre las psicoterapias
<ul style="list-style-type: none"> Caselli I, Ielmini M, Bellini A, Zizolfi D, Callegari C. Efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy (STPP) in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. <i>J Affect Disord</i>. 2023;325:169-176. 	RS	Solo evalúa dos comparaciones: psicoterapia psicodinámica de corta duración versus terapia cognitivo conductual, y versus psicoterapia de apoyo
<ul style="list-style-type: none"> Bian C, Zhao WW, Yan SR, Chen SY, Cheng Y, Zhang YH. Effect of interpersonal psychotherapy on social functioning, overall functioning and negative emotions for depression: A meta-analysis. <i>J Affect Disord</i>. 2023;320:230-240. 	RS	Solo evalúa el desenlace funcionamiento social para el subgrupo de adultos
<ul style="list-style-type: none"> Sun Y, Ji M, Zhang X, Chen J, Wang Y, Wang Z. Comparative effectiveness and acceptability of different ACT delivery formats to treat depression: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Affect Disord</i>. 2022;313:196-203. 	RS	No evalúa la población de interés

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Chen H, He Q, Wang M, Wang X, Pu C, Li S, et al. Effectiveness of CBT and its modifications for prevention of relapse/recurrence in depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Affect Disord.</i> 2022;319:469-481. 	RS	No evalúa la población de interés
<ul style="list-style-type: none"> Seshadri A, Orth SS, Adaji A, Singh B, Clark MM, Frye MA, et al. Mindfulness-Based Cognitive Therapy, Acceptance and Commitment Therapy, and Positive Psychotherapy for Major Depression. <i>Am J Psychother.</i> 2021;74(1):4-12. 	RS	Solo evalúa síntomas depresivos en tres psicoterapias de la tercera ola y no realizan comparación entre las psicoterapias
<ul style="list-style-type: none"> Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M, Miguel C, Noma H, Furukawa TA. The effects of psychotherapies for depression on response, remission, reliable change, and deterioration: A meta-analysis. <i>Acta Psychiatr Scand.</i> 2021;144(3):288-299. 	RS	No realizan comparación entre las psicoterapias
<ul style="list-style-type: none"> Ciharova M, Furukawa TA, Efthimiou O, Karyotaki E, Miguel C, Noma H, et al. Cognitive restructuring, behavioral activation and cognitive-behavioral therapy in the treatment of adult depression: A network meta-analysis. <i>J Consult Clin Psychol.</i> 2021;89(6):563-574. 	RS	Evalúa componentes de la terapia cognitiva conductual y no otras psicoterapias
<ul style="list-style-type: none"> Cuijpers P, Karyotaki E, de Wit L, Ebert DD. The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: A meta-analytic review. <i>Psychother Res.</i> 2020;30(3):279-293. 	RS	Solo evalúa síntomas depresivos y no realizan comparación entre las psicoterapias
<ul style="list-style-type: none"> Bai Z, Luo S, Zhang L, Wu S, Chi I. Acceptance and Commitment Therapy (ACT) to reduce depression: A systematic review and meta-analysis. <i>J Affect Disord.</i> 2020;260:728-737. 	RS	No evaluaron la población ni el comparador de interés
<ul style="list-style-type: none"> Cuijpers P, de Wit L, Kleiboer A, Karyotaki E, Ebert DD. Problem-solving therapy for adult depression: An updated meta-analysis. <i>Eur Psychiatry.</i> 2018;48:27-37. 	RS	No evaluaron la población ni el comparador de interés

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 3.1:	
<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>World Psychiatry.</i> 2021;20(2):283-293. 	RS (network metanálisis)

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 2 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.1	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con ISRS a dosis adecuadas	ISRS + Mirtazapina/ ISRS	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> Sintomatología depresiva Remisión Respuesta Discontinuación por cualquier causa Discontinuación por efectos adversos Importantes: <ul style="list-style-type: none"> Calidad de vida Funcionamiento global
4.2	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con venlafaxina a dosis adecuadas	Venlafaxina + Mirtazapina/ Venlafaxina	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> Sintomatología depresiva Remisión Respuesta Discontinuación por cualquier causa Discontinuación por efectos adversos Importantes: <ul style="list-style-type: none"> Funcionamiento global

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4.1 y 4.2	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos hasta el 01 de octubre del 2023.	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 666 Otras fuentes: 0 Total de citas después de excluir duplicados: 666 	PICO N°4.1	12	1
					PICO N°4.2		0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 4.2	Búsqueda de novo de ECA	Desde el inicio de los tiempos hasta el 01 de octubre del 2023.	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 1033 Otras fuentes: 0 Total de citas después de excluir duplicados: 1033 	PICO N° 4.2	2	2

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: Búsqueda de revisiones sistemáticas para las preguntas PICO N° 4.1 y 4.2:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta el 01 de octubre del 2023.		
Filtros: <ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	depression[tiab] OR "depressive state"[tiab:~1] OR "depressive states"[tiab:~1] OR "depression"[mh] OR depressive disorder[tiab] OR "Depressive Disorder"[mh]
#2	Intervención	(antidepressant*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR antidepressive agent*[tiab] OR pharmacologic intervention*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[mh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[mh] OR "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[mh] OR selective serotonin reuptake inhibitor*[tiab] OR sertraline[tiab] OR fluoxetine[tiab] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[mh] OR serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors[tiab] OR venlafaxine[tiab] OR mirtazapine[tiab] OR "Mirtazapine"[mh] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[mh]) AND (Combina*[tiab] OR "Treatment Failure"[mh] OR "Drug Therapy, Combination"[mh] OR Augmentat*[tiab] OR further-line*[tiab] OR adjuntiv*[tiab] OR co-treatment*[tiab])
#3	Tipo de estudio	"Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[mh] OR "Systematic Reviews as Topic"[mh] OR systematic review[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR pooled analysis[tiab] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] or "Network Meta-Analysis"[tiab]
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

Estrategia de búsqueda

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4.1 y 4.2:		
<ul style="list-style-type: none"> Scott F, Hampsey E, Gnanapragasam S, et.al. Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression. J Psychopharmacol. 2023;37(3):268-278. 	RS	Incluye solo 1 ECA de los 4 utilizados en la GPC de NICE 2022
<ul style="list-style-type: none"> Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, et. al. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients with Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2022;79(4):300-312. 	RS	Evalúa un subgrupo resistente al tratamiento, pero incluye distintas clases de antidepresivos
<ul style="list-style-type: none"> Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, Veldic M, Seshadri A, Biernacka JM, Frye MA, Wang Z, Singh B. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. J Affect Disord. 2022;302:385-400. 	RS	Incluye solo 2 ECAs de los 4 utilizados en la GPC de NICE 2022

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4.1 y 4.2:		
<ul style="list-style-type: none"> Davies P, Ijaz S, Williams CJ, et.al. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019;12(12):CD010557. 	RS	Incluye solo 1 ECA de los 4 utilizados en la GPC de NICE 2022
<ul style="list-style-type: none"> Strawbridge R, Carter B, Marwood L, et. al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2019;214(1):42-51. 	RS	No evalúa mirtazapina, solo litio y antipsicóticos
<ul style="list-style-type: none"> Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. Can J Psychiatry. 2016;61(1):29-43. 	RS	Versión previa del artículo del mismo autor de 2022
<ul style="list-style-type: none"> Galling B, Calsina Ferrer A, Abi Zeid Daou M, et. al. Safety and tolerability of antidepressant co-treatment in acute major depressive disorder: results from a systematic review and exploratory meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(10):1587-608. 	RS	Evalúa el uso de terapia combinada al inicio de tratamiento, no en pacientes en los que falló el tratamiento.
<ul style="list-style-type: none"> Lopes Rocha F, Fuzikawa C, Riera R, et. al. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders--a systematic review. J Affect Disord. 2013;144(1-2):1-6. 	RS	Incluye solo 1 ECA de los 4 utilizados en la GPC de NICE 2022
<ul style="list-style-type: none"> Santaguida PL, MacQueen G, Keshavarz H, Levine M, Beyene J, Raina P. Treatment for Depression After Unsatisfactory Response to SSRIs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Apr. Report No.: 12-EHC050-EF. 	RS	No evalúa la terapia combinada con mirtazapina y un ISRS
<ul style="list-style-type: none"> Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychopharmacol. 2012;32(2):278-81. 	RS	Evalúa el uso de terapia combinada al inicio de tratamiento, no en pacientes en los que falló el tratamiento.
<ul style="list-style-type: none"> Fleurence R, Williamson R, Jing Y, Kim E, Tran QV, Pikalov AS, et al. A systematic review of augmentation strategies for patients with major depressive disorder. Psychopharmacol Bull. 2009;42(3):57-90. 	RS	No evalúa la terapia combinada con mirtazapina y un ISRS

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Further-line treatment: Depression in adults: Evidence review D. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 29. (NICE Guideline, No. 222.) 	RS que se incluye en una GPC
PICO N°4.2:	
<ul style="list-style-type: none"> - 	

Búsqueda B: Búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 4.2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta el 01 de octubre del 2023.		
Filtros: <ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	"Depression"[mh] OR "Depressive Disorder"[mh] OR "depressive state"[tiab:~1] OR "depressive states"[tiab:~1] OR depress*[tiab] OR depressive disorder[tiab]
#2	Intervención	("Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[mh] OR sertraline[tiab] OR fluoxetine[tiab] OR "Sertraline"[mh] OR "Fluoxetine"[mh] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[mh] OR venlafaxine[tiab] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[mh] OR mirtazapine[tiab] OR "Mirtazapine"[mh]) AND (Combina*[tiab] OR "Treatment Failure"[mh] OR "Drug Therapy, Combination"[mh] OR augmentat*[tiab] OR further-line*[tiab] OR adjuntiv*[tiab] OR co-treatment*[tiab])
#3	Tipo de estudio	"Randomized Controlled Trial"[PT] or "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase III"[PT] OR "Clinical Trial, Phase II"[PT] OR "clinical trial"[tiab:~1] OR "controlled trial"[tiab:~1]
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

 Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4.2:	
<ul style="list-style-type: none"> - 	

 Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4.2:	
<ul style="list-style-type: none"> Kessler DS, MacNeill SJ, Tallon D, et. al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR). <i>BMJ</i>. 2018;363:k4218. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. <i>Biol Psychiatry</i>. 2002;51(2):183-8. 	ECA

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 3 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
5.1	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con ISRS (fluoxetina o sertralina) a dosis adecuadas	Cambiar a mirtazapina / Continuar con el mismo ISRS (fluoxetina o sertralina)	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento • Remisión de síntomas • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por eventos adversos Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos
5.2	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con ISRS (fluoxetina o sertralina) a dosis adecuadas	Cambiar a otro ISRS (fluoxetina o sertralina) / Continuar con el mismo ISRS (fluoxetina o sertralina)	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento • Remisión de síntomas • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por eventos adversos Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos
5.3	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con ISRS (fluoxetina o sertralina) a dosis adecuadas	Cambiar a venlafaxina / Continuar con el mismo ISRS (fluoxetina o sertralina)	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento • Remisión de síntomas • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por eventos adversos Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente las siguientes búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 5.1, 5.2, y 5.3	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a octubre del 2023	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 1466 • Otras fuentes: 0 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 1466 	PICO N° 5.1	5	1
					PICO N° 5.2		0
					PICO N° 5.3		0

B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 5.1	Búsqueda de ECA para actualizar la RS de NICE 2022	Desde 2020 hasta octubre del 2023	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 1433 Otras fuentes: 0 Total de citaciones después de excluir duplicados: 1433 	PICO N° 5.1	1	0
C	Búsqueda para la pregunta PICO N° 5.2 y 5.3	Búsqueda de novo de ECA	Desde el inicio de los tiempos hasta octubre del 2023	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 8336 Otras fuentes: 0 Total de citaciones después de excluir duplicados: 8336 	PICO N° 5.2	6	0
					PICO N° 5.3	8	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5.1, 5.2 Y 5.3:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: octubre del 2023		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR depress*[tiab])
#2	Intervención	((antidepress*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR pharmacologic intervention*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[Mesh] OR selective serotonin reuptake inhibitor*[tiab] OR sertraline[tiab] OR fluoxetine[tiab] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[Mesh] OR serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors[tiab] OR venlafaxine[tiab] OR mirtazapine[tiab] OR "Mirtazapine"[Mesh] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh]) AND (Switch*[tiab] OR crossover[tiab] OR "cross over"[tiab] OR "crossed over"[tiab] OR chang*[tiab] OR remain*[tiab] OR stay*[tiab] OR continu*[tiab]))
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5.1, 5.2 Y 5.3:		
<ul style="list-style-type: none"> Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C. Switching the Antidepressant After Nonresponse in Adults With Major Depression: A Systematic Literature Search and Meta-Analysis. J Clin Psychiatry. 2018;79(1):16r10749. 	RS	Incluyó 8 ECA que evaluaron otras comparaciones: 1) cambiar a mianserin vs continuar con fluoxetina, 2) cambiar a fluoxetina vs continuar con nortriptilina, 3) cambiar a fluoxetina vs continuar con venlafaxina, 4) cambiar a citalopram o

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
		desipramina vs continuar con citalopram o desipramina, 5) cambiar a duloxetina vs continuar con escitalopram, 6) cambiar a duloxetina vs continuar con cualquier ISRS, 7) cambiar a mirtazapina vs continuar con varios ISRS
<ul style="list-style-type: none"> Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. Acta Psychiatr Scand. 2010;121(3):174-9. 	RS	Incluyó 3 ECA que evaluaron otras comparaciones: 1) cambiar a mianserin vs continuar con fluoxetina, 2) cambiar a fluoxetina vs continuar con nortriptilina, 3) cambiar a fluoxetina vs continuar con venlafaxina
<ul style="list-style-type: none"> Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. Biol Psychiatry. 2008;63(7):699-704. 	RS	Evaluaron otra comparación: cambiar a otro ISRS vs cambiar a otra clase de antidepresivos en pacientes que no respondieron con ISRS.
<ul style="list-style-type: none"> Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry. 2006;67(12):1836-55. 	RS	Evaluaron otras comparaciones entre cambios a otros antidepresivos en pacientes sin respuesta a ISRS o intolerantes a ISRS.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 5.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Further-line treatment: Depression in adults: Evidence review D. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 29. (NICE Guideline, No. 222.) 	RS que se incluye en una GPC
PICO N° 5.2:	
-	
PICO N° 5.3:	
-	

Búsqueda B: Búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 5.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: octubre del 2023		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> 2020-2023 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR depress*[tiab])

#2	Intervención	((antidepress*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR pharmacologic intervention*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[Mesh] OR selective serotonin reuptake inhibitor*[tiab] OR sertraline[tiab] OR fluoxetine[tiab] OR mirtazapine[tiab] OR "Mirtazapine"[Mesh]) AND (Switch*[tiab] OR crossover[tiab] OR "cross over"[tiab] OR "crossed over"[tiab] OR chang*[tiab] OR remain*[tiab] OR stay*[tiab] OR continu*[tiab]))
#3	Tipo de estudio	"Randomized Controlled Trial"[PT] or "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase III"[PT] OR "Clinical Trial, Phase II"[PT] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR (random*[TIAB]) OR ((randomized[TIAB] OR randomised[TIAB] OR clinical[TIAB] OR control*[TIAB]) AND trial[TIAB]) OR ((singl*[TIAB] OR doubl*[TIAB] OR treb*[TIAB] OR tripl*[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("Placebos"[Mesh] OR placebo*[TIAB]) OR ("Cross-Over Studies"[Mesh]) OR ((crossover[TIAB] OR cross-over[TIAB] OR "cross over"[TIAB]) AND (design*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR procedure*[TIAB] OR trial*[TIAB]))
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Kessler RC, Furukawa TA, Kato T, Luedtke A, Petukhova M, Sadikova E, Sampson NA. An individualized treatment rule to optimize probability of remission by continuation, switching, or combining antidepressant medications after failing a first-line antidepressant in a two-stage randomized trial. Psychol Med. 2021:1-10. 	ECA	Es un subanálisis del ECA SUN☺D cuyos resultados ya fueron incluidos por otro artículo.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 5.1:	
-	

Búsqueda C: Búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 5.2 y N° 5.3:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: octubre del 2023		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR depress*[tiab])

#2	Intervención	((antidepress*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR pharmacologic intervention*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[Mesh] OR selective serotonin reuptake inhibitor*[tiab] OR sertraline[tiab] OR fluoxetine[tiab] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[Mesh] OR serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors[tiab] OR venlafaxine[tiab] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh]) AND (Switch*[tiab] OR crossover[tiab] OR "cross over"[tiab] OR "crossed over"[tiab] OR chang*[tiab] OR remain*[tiab] OR stay*[tiab] OR continu*[tiab]))
#3	Tipo de estudio	"Randomized Controlled Trial"[PT] or "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase III"[PT] OR "Clinical Trial, Phase II"[PT] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR (random*[TIAB]) OR ((randomized[TIAB] OR randomised[TIAB] OR clinical[TIAB] OR control*[TIAB]) AND trial[TIAB]) OR ((singl*[TIAB] OR doubl*[TIAB] OR treb*[TIAB] OR tripl*[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("Placebos"[Mesh] OR placebo*[TIAB]) OR ("Cross-Over Studies"[Mesh]) OR ((crossover[TIAB] OR cross-over[TIAB] OR "cross over"[TIAB]) AND (design*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR procedure*[TIAB] OR trial*[TIAB]))
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5.2:		
<ul style="list-style-type: none"> Rush AJ, South C, Jha MK, Jain SB, Trivedi MH. What to Expect When Switching to a Second Antidepressant Medication Following an Ineffective Initial SSRI: A Report From the Randomized Clinical STAR*D Study. J Clin Psychiatry. 2020;81(5):19m12949. 	ECA	Evaluaron a pacientes que tuvieron fracaso del tratamiento inicial con citalopram
<ul style="list-style-type: none"> Katz AJ, Dusetzina SB, Farley JF, Ellis AR, Gaynes BN, Castillo WC, Stürmer T, Hansen RA. Distressing adverse events after antidepressant switch in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) trial: influence of adverse events during initial treatment with citalopram on development of subsequent adverse events with an alternative antidepressant. Pharmacotherapy. 2012;32(3):234-43. 	ECA	Evaluaron a pacientes que tuvieron fracaso del tratamiento inicial con citalopram.
<ul style="list-style-type: none"> Inoue T, Honda M, Kawamura K, Tsuchiya K, Suzuki T, Ito K, Matsubara R, Shinohara K, Ishikane T, Sasaki K, Boku S, Fujisawa D, Ono Y, Koyama T. Sertraline treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with paroxetine or fluvoxamine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012;38(2):223-7. 	ECNA	Es un ensayo clínico no aleatorizado que evaluó a pacientes que tuvieron fracaso del tratamiento inicial con paroxetina o fluvoxamina.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Nakajima S, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Hirano J, Yagihashi T, Takeuchi H, Abe T, Kashima H, Mimura M. Is switching antidepressants following early nonresponse more beneficial in acute-phase treatment of depression?: a randomized open-label trial. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i>. 2011;35(8):1983-9. 	ECA	Evaluaron a pacientes que tuvieron fracaso inicial con sertralina y compararon: cambiar a paroxetina.
<ul style="list-style-type: none"> Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. <i>N Engl J Med</i>. 2006;354(12):1231-42. 	ECA	Evaluaron a pacientes que tuvieron fracaso inicial con citalopram y compararon cambiar a bupropion vs cambiar a sertralina vs cambiar a venlafaxina XR, cada uno a la dosis diaria máxima.
<ul style="list-style-type: none"> Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. <i>J Clin Psychiatry</i>. 1997;58(1):16-21. 	ECNA	Es un ensayo clínico no aleatorizado
PICO N° 5.3:		
<ul style="list-style-type: none"> Engelmann J, Wagner S, Solheid A, Herzog DP, Dreimüller N, Müller MB, Tadić A, Hiemke C, Lieb K. Tolerability of High-Dose Venlafaxine After Switch From Escitalopram in Nonresponding Patients With Major Depressive Disorder. <i>J Clin Psychopharmacol</i>. 2021;41(1):62-66. 	ECA	Evaluaron a paciente que tuvieron fracaso inicial con escitalopram.
<ul style="list-style-type: none"> Rush AJ, South C, Jha MK, Jain SB, Trivedi MH. What to Expect When Switching to a Second Antidepressant Medication Following an Ineffective Initial SSRI: A Report From the Randomized Clinical STAR*D Study. <i>J Clin Psychiatry</i>. 2020;81(5):19m12949. 	ECA	Evaluaron a pacientes que tuvieron fracaso del tratamiento inicial con citalopram.
<ul style="list-style-type: none"> Katz AJ, Dusetzina SB, Farley JF, Ellis AR, Gaynes BN, Castillo WC, Stürmer T, Hansen RA. Distressing adverse events after antidepressant switch in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) trial: influence of adverse events during initial treatment with citalopram on development of subsequent adverse events with an alternative antidepressant. <i>Pharmacotherapy</i>. 2012;32(3):234-43. 	ECA	Evaluaron en pacientes que tuvieron fracaso del tratamiento inicial con citalopram.
<ul style="list-style-type: none"> Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, Wu Z, Cao L, Yi Z, Hong W, Wang Y, Jiang K, Gao K, Cui X, Nierenberg AA; OPERATION Study Team. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, 	ECA	Evaluaron a pacientes que tuvieron fracaso inicial con paroxetina y compararon cambiar a venlafaxina XR vs continuar con paroxetina.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
randomized pilot study in a Chinese population. J Clin Psychopharmacol. 2010 Aug;30(4):357-64. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181e7784f. PMID: 20571433.		
<ul style="list-style-type: none"> Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance: a randomized comparison of standard- and higher-dosing strategies. J Clin Psychopharmacol. 2006;26(3):250-8. 	ECA	Compararon dosis estándar vs superiores de venlafaxina XR en pacientes que no respondieron o toleraron los ISRS.
<ul style="list-style-type: none"> Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med. 2006;354(12):1231-42. 	ECA	Evaluaron en pacientes que tuvieron fracaso inicial con citalopram y compararon cambiar a bupropion vs cambiar a sertralina vs cambiar a venlafaxina XR, cada uno a la dosis diaria máxima.
<ul style="list-style-type: none"> Baldomero EB, Ubago JG, Cercós CL, Ruiloba JV, Calvo CG, López RP. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. Depress Anxiety. 2005;22(2):68-76. 	ECA	Compararon venlafaxina XR vs otro antidepresivo distinto al que habían recibido inicialmente (no detallan el % de pacientes que recibió fluoxetina o sertralina inicialmente). Solo 36.1% de los pacientes recibieron sertralina o fluoxetina durante el ECA.
<ul style="list-style-type: none"> Sáiz-Ruiz J, Ibáñez A, Díaz-Marsá M, Arias F, Padín J, Martín-Carrasco M, Montes JM, Ferrando L, Carrasco JL, Martín-Ballesteros E, Jordá L, Chamorro L. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002;26(6):1129-34. 	ECNA	Es un ensayo clínico no aleatorizado

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 5.2 y 5.3:	
<ul style="list-style-type: none"> - 	

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 3 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6.1	Pacientes con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con un antidepresivo* a dosis adecuadas	Antidepresivo* + Antipsicótico de segunda generación** / Antidepresivo*	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Respuesta al tratamiento • Remisión de síntomas • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por efectos adversos
6.2	Pacientes con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con un antidepresivo* a dosis adecuadas	Antidepresivo* + Litio / Antidepresivo*	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Remisión de síntomas • Respuesta al tratamiento • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por efectos adversos
6.3	Pacientes con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con un antidepresivo* a dosis adecuadas	Antidepresivo* + Lamotrigina / Antidepresivo*	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología depresiva • Remisión de síntomas • Respuesta al tratamiento • Discontinuación por cualquier causa • Discontinuación por efectos adversos

*Antidepresivos que cuenta EsSalud: fluoxetina, sertralina (ISRS); venlafaxina (IRSN); mirtazapina; amitriptilina y clomipramina (AT).

**Antipsicótico de segunda generación que cuenta EsSalud: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 6.1	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos hasta el 01 de noviembre del 2023.	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 146 • Otras fuentes: 0 • Total de citas después de excluir duplicados: 146 	PICO N° 6.1	6	1

B	Búsqueda para las preguntas PICO N° 6.2 y 6.3	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos hasta el 01 de noviembre del 2023.	<ul style="list-style-type: none"> PubMed: 1033 Otras fuentes: 0 Total de citaciones después de excluir duplicados: 1033 	PICO N° 6.2	4	1
					PICO N° 6.3	2	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta el 01 de noviembre del 2023.		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	((("Depression"[mh] OR "Depressive Disorder"[mh] OR "depressive state"[tiab:~1] OR "depressive states"[tiab:~1] OR depress*[tiab] OR depressive disorder[tiab]))
#2	Intervención	((((antidepressant*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR antidepressive agent*[tiab] OR pharmacologic intervention*[tiab] OR "Antidepressive Agents"[mh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[mh] OR "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[mh] OR selective serotonin reuptake inhibitor*[tiab] OR sertraline[tiab] OR fluoxetine[tiab] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[mh] OR serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors[tiab] OR venlafaxine[tiab] OR mirtazapine[tiab] OR "Mirtazapine"[mh] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[mh]) AND ("Antipsychotic Agents"[mh] OR "second generation antipsychotic"[tiab:~1] OR "second generation antipsychotics"[tiab:~1] OR "Aripiprazole"[mh] OR "Risperidone"[mh] OR "Olanzapine"[mh] OR "ziprasidone" [Supplementary Concept] OR Aripiprazole[tiab] OR Risperidone[tiab] OR Olanzapine[tiab] OR ziprasidone[tiab])) AND (Combina*[tiab] OR "Treatment Failure"[mh] OR "Drug Therapy, Combination"[mh] OR Augmentat*[tiab] OR further-line*[tiab] OR adjuntiv*[tiab] OR co-treatment*[tiab])))
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[mh] OR "Systematic Reviews as Topic"[mh] OR systematic review[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR pooled analysis[tiab] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] or "Network Meta-Analysis"[tiab])
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

Búsqueda A: Búsqueda de revisiones sistemáticas para las preguntas PICO N° 6.1:

Estrategia de búsqueda

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 6.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Wang J, Li W, Li M, Wu H, Qiu Z. Comparative efficacy and safety of 4 atypical antipsychotics augmentation treatment for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2023;102(38):e34670. 	RS	No incluyó todos los antipsicóticos de interés

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 6.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Scott F, Hampsey E, Gnanapragasam S, et.al. Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression. J Psychopharmacol. 2023;37(3):268-278. 	RS	La selección de estudios incluidos dentro del metaanálisis no fue óptima, se incluyeron estudios con alto riesgo de sesgo
<ul style="list-style-type: none"> Further-line treatment: Depression in adults: Evidence review D. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 29. (NICE Guideline, No. 222.) 	RS	Se metaanalizó comparaciones diferentes, en algunas comparaciones se adicionó un antipsicótico quitando el antidepresivo.
<ul style="list-style-type: none"> Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, Veldic M, Seshadri A, Biernacka JM, Frye MA, Wang Z, Singh B. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. J Affect Disord. 2022;302:385-400. 	RS	La selección de estudios incluidos dentro del metaanálisis no fue óptima, se incluyeron estudios con alto riesgo de sesgo
<ul style="list-style-type: none"> Davies P, Ijaz S, Williams CJ, et.al. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019;12(12):CD010557. 	RS	No incluyó todos los antipsicóticos de interés

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 6.1:	
<ul style="list-style-type: none"> 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. Psychol Med. 2022;52(12):2224-2231. 	RS

Búsqueda B: Búsqueda de revisiones sistemáticas de ECA para las preguntas PICO N° 6.2 y N° 6.3:

Estrategia de búsqueda

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta el 01 de noviembre del 2023.		
Filtros: <ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Depression"[mh] OR "Depressive Disorder"[mh] OR "depressive state"[tiab:~1] OR "depressive states"[tiab:~1] OR depress*[tiab] OR depressive disorder[tiab])
#2	Intervención	("Lithium"[Mesh] OR lithium[tiab] OR "Topiramate"[Mesh] OR Topiramate[tiab] OR "Valproic Acid"[Mesh] OR valproate[tiab] OR valproic acid[tiab] OR "Carbamazepine"[Mesh] OR carbamazepine[tiab] OR "Lamotrigine"[Mesh] OR lamotrigine[tiab]) AND (Combina*[tiab] OR "Treatment Failure"[mh] OR "Drug Therapy, Combination"[mh] OR Augmentat*[tiab] OR further-line*[tiab] OR adjunctiv*[tiab] OR co-treatment*[tiab])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[mh] OR "Systematic Reviews as Topic"[mh] OR systematic review[tiab] OR meta-analys*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR pooled analysis[tiab] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] or "Network Meta-Analysis"[tiab])
#4	Desenlace	-
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 6.2:		
<ul style="list-style-type: none"> Terao I, Tsuge T, Endo K, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of intravenous racemic ketamine with intranasal esketamine, aripiprazole and lithium as augmentative treatments for treatment-resistant unipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. J Affect Disord. 2024;346:49-56. 	RS	La selección de estudios incluidos dentro del metaanálisis no fue óptima, se incluyeron estudios con alto riesgo de sesgo
<ul style="list-style-type: none"> Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J, Tondo L, Baldessarini RJ. Efficacy and Tolerability of Combination Treatments for Major Depression: Antidepressants plus Second-Generation Antipsychotics vs. Esketamine vs. Lithium. J Psychopharmacol. 2021;35(8):890-900. 	RS	La selección de estudios incluidos dentro del metaanálisis no fue óptima, se incluyeron estudios con alto riesgo de sesgo
<ul style="list-style-type: none"> Undurraga J, Sim K, Tondo L, Gorodischer A, Azua E, Tay KH, Tan D, Baldessarini RJ. Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. J Psychopharmacol. 2019;33(2):167-176. 	RS	La selección de estudios incluidos dentro del metaanálisis no fue óptima, se incluyeron estudios con alto riesgo de sesgo

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 6.3:		
<ul style="list-style-type: none"> Goh KK, Chen CH, Chiu YH, Lu ML. Lamotrigine augmentation in treatment-resistant unipolar depression: A comprehensive meta-analysis of efficacy and safety. J Psychopharmacol. 2019;33(6):700-713. 	RS	La selección de estudios incluidos dentro del metaanálisis no fue óptima, se incluyeron estudios con alto riesgo de sesgo

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N°6.2 y N°6.3:	
<ul style="list-style-type: none"> Further-line treatment: Depression in adults: Evidence review D. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 29. (NICE Guideline, No. 222.) 	RS que se incluye en una GPC

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
7.1	Pacientes adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico previo	Terapia electroconvulsiva / No brindar terapia electroconvulsiva	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas depresivos Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Discontinuación por cualquier causa • Eventos adversos • Recurrencia y recaída

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 7.1	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a octubre del 2023	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 277 • Otras fuentes: 10 • Total de citas después de excluir duplicados: 278 	PICO N° 7.1	21	4

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 7.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: octubre del 2023		
Filtros: <ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	(Depression[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR Depression[tiab] OR "Depressive Disorder"[tiab] OR "Treatment Resistant Depression"[tiab] OR "Refractory Depression"[tiab])
#2	Intervención	("Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR "Electroconvulsive Therapy"[tiab] OR ECT[tiab] OR "Electroshock Therapy"[tiab] OR "Electric Convulsive Therapy"[tiab])
#3	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[tiab] OR "Meta Analysis"[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Metaanalysis[tiab] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] or "Network Meta-Analysis"[tiab])
#4	Desenlace	-

#5	Término final	#1 AND #2 AND #3
----	---------------	------------------

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 7.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Menon V, Varadharajan N, Faheem A, Andrade C. Ketamine vs Electroconvulsive Therapy for Major Depressive Episode: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Psychiatry</i>. 2023;80(6):639-642. Erratum in: <i>JAMA Psychiatry</i>. 2023;80(6):651 	RS	No se consiguió el texto completo
<ul style="list-style-type: none"> de A Simoes Moreira D, Gauer LE, Teixeira G, Fonseca da Silva AC, Cavalcanti S, Quevedo J. Efficacy and adverse effects of ketamine versus electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. <i>J Affect Disord</i>. 2023;330:227-238. 	RS	No se consiguió el texto completo
<ul style="list-style-type: none"> Pelosof R, Santos LA, Farhat LC, Gattaz WF, Talib L, Brunoni AR. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: An updated systematic review and meta-analysis. <i>The World Journal of Biological Psychiatry</i>. 2023;24(1):24-33. 	RS	No es el comparador de interés
<ul style="list-style-type: none"> Ong Y, Chan LG. A Systematic Review on Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy in Asian Patients. <i>Clinical Psychopharmacology and Neuroscience</i>. 2022;20(1):1. 	RS	No es el comparador de interés
<ul style="list-style-type: none"> Rhee TG, Shim SR, Forester BP, Nierenberg AA, McIntyre RS, Papakostas GI, Krystal JH, Sanacora G, Wilkinson ST. Efficacy and Safety of Ketamine vs Electroconvulsive Therapy Among Patients With Major Depressive Episode: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Psychiatry</i>. 2022;79(12):1162-1172. Erratum in: <i>JAMA Psychiatry</i>. 2022;79(12):1241. 	RS	No es el comparador de interés
<ul style="list-style-type: none"> Landry M, Moreno A, Patry S, Potvin S, Lemasson M. Current practices of electroconvulsive therapy in mental disorders: a systematic review and meta-analysis of short and long-term cognitive effects. <i>The Journal of ECT</i>. 2021;37(2):119-27. 	RS	No se consiguió el texto completo
<ul style="list-style-type: none"> Desfossés CY, Peredo R, Chabot A, Carmel JP, Tremblay PM, Mérette C, Picher G, Lachance I, Patry S, Lemasson M. The Pattern of Change in Depressive Symptoms and Inflammatory Markers After Electroconvulsive Therapy: A Systematic Review. <i>J ECT</i>. 2021;37(4):291-297. 	RS	No se consiguió el texto completo
<ul style="list-style-type: none"> Veraart JK, Smith-Apeldoorn SY, Spaans HP, Kamphuis J, Schoevers RA. Is ketamine an appropriate alternative to ECT for patients with treatment resistant depression? A systematic review. <i>Journal of affective disorders</i>. 2021;281:82-9. 	RS	No es el comparador de interés
<ul style="list-style-type: none"> Luan S, Zhou B, Wu Q, Wan H, Li H. Brain-derived neurotrophic factor blood levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. <i>Asian Journal of Psychiatry</i>. 2020;51:101983. 	RS	No es el comparador de interés

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Giacobbe P, Rakita U, Penner-Goeke K, Feffer K, Flint AJ, Kennedy SH, Downar J. Improvements in health-related quality of life with electroconvulsive therapy: a meta-analysis. <i>The journal of ECT</i>. 2018;34(2):87-94. 	RS	No son los desenlaces de interés
<ul style="list-style-type: none"> Chau DT, Fogelman P, Nordanskog P, Drevets WC, Hamilton JP. Distinct neural-functional effects of treatments with selective serotonin reuptake inhibitors, electroconvulsive therapy, and transcranial magnetic stimulation and their relations to regional brain function in major depression: a meta-analysis. <i>Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging</i>. 2017;2(4):318-26. 	RS	No son los desenlaces de interés
<ul style="list-style-type: none"> Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, Ceretta LB, Passos IC, Quevedo J, da Rosa MI. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a meta-analysis study. <i>Journal of psychiatric research</i>. 2016;83:47-53. 	RS	No es el comparador de interés
<ul style="list-style-type: none"> McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Neufeld NH, Chan PY, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: efficacy and tolerability. <i>J Psychiatr Res</i>. 2015;62:23-30. Erratum in: <i>J Psychiatr Res</i>. 2015;68:74-5. 	RS	No es la intervención de interés
<ul style="list-style-type: none"> Brunoni AR, Baeken C, Machado-Vieira R, Gattaz WF, Vanderhasselt MA. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: a systematic review and meta-analysis. <i>The World Journal of Biological Psychiatry</i>. 2014;15(5):411-8. 	RS	No es el comparador de interés
<ul style="list-style-type: none"> Sarkar S, Grover S. A systematic review and meta-analysis of trials of treatment of depression from India. <i>Indian J Psychiatry</i>. 2014;56(1):29-38. 	RS	Incluye estudios en animales
<ul style="list-style-type: none"> van Schaik AM, Comijs HC, Sonnenberg CM, Beekman AT, Sienaert P, Stek ML. Efficacy and safety of continuation and maintenance electroconvulsive therapy in depressed elderly patients: a systematic review. <i>The American Journal of Geriatric Psychiatry</i>. 2012;20(1):5-17. 	RS	No es el comparador de interés
<ul style="list-style-type: none"> McClintock SM, Brandon AR, Husain MM, Jarrett RB. A systematic review of the combined use of electroconvulsive therapy and psychotherapy for depression. <i>J ECT</i>. 2011;27(3):236-43. 	RS	No evalúan la intervención de interés

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 7.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Further-line treatment: Depression in adults: Evidence review D. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 29. (NICE Guideline, No. 222.) 	RS que se incluye en una GPC
<ul style="list-style-type: none"> Dar H, Vuthaluru K, Folajimi A, Maheshwari L, Shah J, Senaratne M, Pizzorno G, Ali N, Nisar MH, Atunde FJ, Senaratne WA. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy for Preventing Relapse 	RS

Estudios	Diseño
and Recurrence of Depression in Adults With Major Depressive Disorder: An Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Cureus</i> . 2023;15(3).	
<ul style="list-style-type: none"> UK Ect Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. <i>The Lancet</i>. 2003;361(9360):799-808. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. <i>The journal of ECT</i>. 2004;20(1):13-20. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Dong M, Zhu XM, Zheng W, Li XH, Ng CH, Ungvari GS, Xiang YT. Electroconvulsive therapy for older adult patients with major depressive disorder: a systematic review of randomized controlled trials. <i>Psychogeriatrics</i>. 2018;18(6):468-75. 	RS

Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	NICE (2022)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	X
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X
Puntaje	13/14

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Cipriani (2018)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	X
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X
Puntaje	13/14

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Cuijpers (2021)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	X
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	-
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	-
Puntaje	11/14

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	NICE (2022)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	X
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	X
11. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X
12. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia? *	X
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿Los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X
Puntaje	14/14

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó metaanálisis

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Carpenter (2002)	Kessler (2018)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	?	+
	Ocultamiento de la asignación	?	+
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	+	+
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	+	+
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	?	?
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	?	+
Otros sesgos	Otros sesgos	+	+
Comentarios Adicionales		-	-

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	NICE (2022)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	X
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X
Puntaje	13/14

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	RS Yan (2022)	RS NICE (2022)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	-	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	-	X
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-	X
11. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X
12. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia? *	X	X
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿Los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X
Puntaje	11/14	14/14

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó metaanálisis

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	NICE (2022)	Dar (2023)	UK ECT RG (2003)	Pagnin (2004)	Dong (2018)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X	X	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X	-	X	-	-
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	X	X	X	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X	X	X	-	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	X	X	-	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X	X	X	-	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	X	-	-	-	-
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	X	X	-	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X	X	-	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	-	-	-	-	-
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X	X		
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X	X	X		
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X	-	X	X	-
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X	X	-	X
Puntaje	13/14	10/14	12/14	3/12	8/12

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Para la priorización de recomendaciones trazadoras, 3 miembros llevaron a cabo dos etapas consecutivas. En la primera etapa (pre-selección) se priorizó los enunciados que tengan el mayor impacto clínico para el paciente. Para ello, se asignó puntajes a cada enunciado de la GPC (ya sean recomendaciones o BPC) de acuerdo al siguiente criterio:

Criterio	Definición operacional	Valoración y Ponderación
Impacto clínico en el paciente	<p>Se refiere a las consecuencias de la implementación del enunciado sobre los problemas de salud del paciente.</p> <p>Por ejemplo: si la implementación de un enunciado mejorará de forma importante la supervivencia de los pacientes, este enunciado tendrá un impacto muy alto.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1

Del total de enunciados se tomó el 30% con un mayor puntaje alcanzado. Para la segunda etapa (selección), se tomaron los enunciados descritos anteriormente y se realizó una nueva valorización en base a la suma de puntajes en los siguientes criterios:

Criterios	Definición operacional	Valoración y Ponderación
Impacto clínico en el paciente	<p>Se refiere a las consecuencias de la implementación del enunciado sobre los problemas de salud del paciente.</p> <p><i>Por ejemplo: si la implementación de un enunciado mejorará de forma importante la supervivencia de los pacientes, este enunciado tendrá un muy alto impacto.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Impacto en el proceso de atención	<p>Se refiere a qué tanto va a impactar la implementación del enunciado en el actual proceso de atención del paciente.</p> <p><i>Por ejemplo: un enunciado que sólo implica brindar un fármaco disponible en todos los establecimientos tendría un bajo impacto. Por el contrario, un enunciado que implica cambiar el flujo de atención y entrenara un gran grupo de profesionales tendría un alto impacto.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Costos de implementación	<p>Se refiere a cuán costosa será la implementación del enunciado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajos: 5 • Bajos: 4 • Medios: 3 • Altos: 2 • Muy altos: 1
Tipo de enunciado	<p>Se refiere al tipo de recomendación según lo explicitado en la GPC.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de Tecnología Sanitaria: 5 • Recomendación fuerte: 4 • Recomendación condicional: 3 • Buena práctica clínica: 2

Posterior a la valoración, los resultados fueron los siguientes (Se han resaltado de color verde los enunciados trazadores):

Enunciados que superaron la segunda etapa	Coloque el puntaje			
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación	Total
Pregunta 1: 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 de la intervención. Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)	4,3	4,3	2,7	11,3
Pregunta 3: 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: <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 Recomendación fuerte a favor de la intervención. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	3,7	3,7	3,3	10,7
Pregunta 4: 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. Recomendación condicional a favor. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	4,0	3,3	3,3	10,7
Pregunta 6: 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. Recomendación condicional en contra. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	4,0	4,0	2,7	10,7
Pregunta 7: 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. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	4,3	4,0	2,3	10,7
Pregunta 2: 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 de la intervención. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	3,7	3,3	3,3	10,3
Pregunta 6: 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. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	4,0	3,7	2,7	10,3
Pregunta 6: En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo	3,7	3,7	2,7	10,0

<p>a dosis adecuadas, sugerimos agregar un antipsicótico de segunda generación (aripirazol, quetiapina, risperidona, olanzapina, o ziprasidona) al tratamiento con un fármaco antidepresivo.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>				
<p>Pregunta 5: 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> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>	3,7	3,0	3,0	9,7

Anexo N° 5: Prioridades de investigación

Prioridades de investigación:

El GEG consideró que, para una mejor toma de decisiones acorde al contexto peruano, es necesario tener presente las siguientes prioridades de investigación:

N° Pregunta	Prioridad de investigación
Pregunta 1	<p>Evaluar la adherencia de brindar tratamiento farmacológico y psicoterapia en pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo ambulatorios por los establecimientos de salud del Seguro Social del Perú.</p> <p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad de brindar tratamiento farmacológico y psicoterapia en los pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo atendidos en EsSalud.</p>
Pregunta 2	<p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad de la terapia farmacológica con un antidepresivo (fluoxetina, sertralina, venlafaxina XR, mirtazapina, clomipramina y amitriptilina) en los pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo atendidos en EsSalud.</p>
Pregunta 3	<p>Describir los tipos de psicoterapias brindadas por médicos psiquiatras y psicólogos con formación en psicoterapia a los pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo atendidos en EsSalud.</p> <p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad de la terapia cognitivo conductual, activación conductual, resolución de problemas, terapias de la tercera ola, terapia interpersonal, terapia psicodinámica a corto plazo y terapia de revisión de vida en los pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo atendidos en EsSalud.</p>
Pregunta 4	<p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad de la adición de mirtazapina al tratamiento con ISRS en los pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas atendidos en EsSalud.</p> <p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad de la adición de mirtazapina al tratamiento con venlafaxina en los pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con venlafaxina a dosis adecuadas atendidos en EsSalud.</p>
Pregunta 5	<p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad del cambio a mirtazapina en los pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas atendidos en EsSalud.</p> <p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad del cambio a otro ISRS en los pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas atendidos en EsSalud.</p> <p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad del cambio a venlafaxina en los pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas atendidos en EsSalud.</p>

Pregunta 6	<p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad de la adición de un antipsicótico de segunda generación al tratamiento con un fármaco antidepresivo en los pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas atendidos en EsSalud.</p> <p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad de la adición de litio al tratamiento con un fármaco antidepresivo en los pacientes adultos con episodio depresivo severo e ideación suicida sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas atendidos en EsSalud.</p> <p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad de la adición de lamotrigina al tratamiento con un fármaco antidepresivo en los pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas atendidos en EsSalud.</p>
Pregunta 7	<p>Evaluar los efectos y evaluar el costo-efectividad de la terapia electroconvulsiva en los pacientes adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico atendidos en EsSalud.</p>