

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 (0.81-14.03)</td> <td>3.35 (1.17-9.50)</td> <td>1.79 (0.99-3.24)</td> <td>1.80 (1.11-2.92)</td> <td>1.19 (0.99-1.41)</td> <td>1.90 (1.25-2.92)</td> </tr> <tr> <td>Clomipramina</td> <td>1.32 (0.50-3.49)</td> <td>1.01 (0.79-1.32)</td> <td>1.11 (0.87-1.43)</td> <td>0.99 (0.79-1.23)</td> <td>1.60 (1.26-2.13)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fluoxetina</td> <td></td> <td>0.88 (0.75-1.04)</td> <td>0.76 (0.64-0.91)</td> <td>0.86 (0.77-0.94)</td> <td>1.08 (1.06-1.10)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mirtazapina</td> <td></td> <td></td> <td>1.07 (0.90-1.26)</td> <td>0.37 (0.32-0.43)</td> <td>1.60 (1.45-1.76)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sertralina</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.89 (0.77-1.04)</td> <td>1.52 (1.36-1.72)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Venlafaxina</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1.70 (1.54-1.89)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></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 (0.81-14.03)	3.35 (1.17-9.50)	1.79 (0.99-3.24)	1.80 (1.11-2.92)	1.19 (0.99-1.41)	1.90 (1.25-2.92)	Clomipramina	1.32 (0.50-3.49)	1.01 (0.79-1.32)	1.11 (0.87-1.43)	0.99 (0.79-1.23)	1.60 (1.26-2.13)		Fluoxetina		0.88 (0.75-1.04)	0.76 (0.64-0.91)	0.86 (0.77-0.94)	1.08 (1.06-1.10)		Mirtazapina			1.07 (0.90-1.26)	0.37 (0.32-0.43)	1.60 (1.45-1.76)		Sertralina				0.89 (0.77-1.04)	1.52 (1.36-1.72)		Venlafaxina					1.70 (1.54-1.89)		Placebo							<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 (0.81-14.03)	3.35 (1.17-9.50)	1.79 (0.99-3.24)	1.80 (1.11-2.92)	1.19 (0.99-1.41)	1.90 (1.25-2.92)																																													
Clomipramina	1.32 (0.50-3.49)	1.01 (0.79-1.32)	1.11 (0.87-1.43)	0.99 (0.79-1.23)	1.60 (1.26-2.13)																																														
Fluoxetina		0.88 (0.75-1.04)	0.76 (0.64-0.91)	0.86 (0.77-0.94)	1.08 (1.06-1.10)																																														
Mirtazapina			1.07 (0.90-1.26)	0.37 (0.32-0.43)	1.60 (1.45-1.76)																																														
Sertralina				0.89 (0.77-1.04)	1.52 (1.36-1.72)																																														
Venlafaxina					1.70 (1.54-1.89)																																														
Placebo																																																			
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>1.01 (0.76-1.34)</td> <td>1.41 (1.06-1.87)</td> <td>1.34 (1.14-1.57)</td> <td>1.09 (0.92-1.27)</td> <td>1.08 (1.02-1.14)</td> </tr> <tr> <td>Clomipramina</td> <td>2.34 (1.47-3.68)</td> <td>2.03 (1.39-2.99)</td> <td>2.29 (1.47-3.58)</td> <td>2.53 (1.89-3.41)</td> <td>2.53 (1.89-3.41)</td> <td>1.44 (1.07-1.93)</td> </tr> <tr> <td>Fluoxetina</td> <td>1.43 (1.18-1.74)</td> <td>1.41 (1.18-1.68)</td> <td>0.52 (0.49-0.57)</td> <td>0.91 (0.71-1.16)</td> <td>0.82 (0.74-0.93)</td> <td>1.02 (1.00-1.04)</td> </tr> <tr> <td>Mirtazapina</td> <td></td> <td></td> <td>1.09 (0.91-1.31)</td> <td>1.09 (0.91-1.31)</td> <td>0.73 (0.67-0.80)</td> <td>2.23 (1.76-2.81)</td> </tr> <tr> <td>Sertralina</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.83 (0.74-0.93)</td> <td>2.03 (1.63-2.56)</td> </tr> <tr> <td>Venlafaxina</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2.05 (1.45-2.91)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></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)	1.01 (0.76-1.34)	1.41 (1.06-1.87)	1.34 (1.14-1.57)	1.09 (0.92-1.27)	1.08 (1.02-1.14)	Clomipramina	2.34 (1.47-3.68)	2.03 (1.39-2.99)	2.29 (1.47-3.58)	2.53 (1.89-3.41)	2.53 (1.89-3.41)	1.44 (1.07-1.93)	Fluoxetina	1.43 (1.18-1.74)	1.41 (1.18-1.68)	0.52 (0.49-0.57)	0.91 (0.71-1.16)	0.82 (0.74-0.93)	1.02 (1.00-1.04)	Mirtazapina			1.09 (0.91-1.31)	1.09 (0.91-1.31)	0.73 (0.67-0.80)	2.23 (1.76-2.81)	Sertralina					0.83 (0.74-0.93)	2.03 (1.63-2.56)	Venlafaxina						2.05 (1.45-2.91)	Placebo							<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)	1.01 (0.76-1.34)	1.41 (1.06-1.87)	1.34 (1.14-1.57)	1.09 (0.92-1.27)	1.08 (1.02-1.14)																																													
Clomipramina	2.34 (1.47-3.68)	2.03 (1.39-2.99)	2.29 (1.47-3.58)	2.53 (1.89-3.41)	2.53 (1.89-3.41)	1.44 (1.07-1.93)																																													
Fluoxetina	1.43 (1.18-1.74)	1.41 (1.18-1.68)	0.52 (0.49-0.57)	0.91 (0.71-1.16)	0.82 (0.74-0.93)	1.02 (1.00-1.04)																																													
Mirtazapina			1.09 (0.91-1.31)	1.09 (0.91-1.31)	0.73 (0.67-0.80)	2.23 (1.76-2.81)																																													
Sertralina					0.83 (0.74-0.93)	2.03 (1.63-2.56)																																													
Venlafaxina						2.05 (1.45-2.91)																																													
Placebo																																																			

	<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 <input type="radio"/> 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														
<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>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															
<input type="radio"/> Todas las alternativas tienen similar perfil de beneficios/daños <input checked="" type="radio"/> 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.</p> <p>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
O Todas las alternativas son igualmente equitativas ● Algunas alternativas son visiblemente más equitativas que otras (mencionar cuáles): <u>fluoxetina y sertralina</u>		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.
Acceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
O Todas las alternativas son igualmente aceptables. ● 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
O Todas las alternativas son igualmente factibles. ● Algunas alternativas son visiblemente más factibles que otras (mencionar cuáles): <u>fluoxetina y sertralina.</u>		El GEG consideró que sí es factible brindar fluoxetina y sertralina en establecimientos de todos los niveles de atención. Sobre la mirtazapina, se debe considerar el efecto en el aumento de peso y su mayor interacción medicamentosa. Con respecto a los antidepresivos tricíclicos, considerar las interacciones medicamentosas y la presencia de eventos adversos, principalmente cardiacos.

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).