

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: ISRS + mirtzapina	Comparación: ISRS	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
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 (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	
	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}	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. 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.
	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}			

	Calidad de vida (media de 12 semanas de seguimiento) IMPORTANTE ⊕⊕○○ BAJA ^a																	
	Funcionamiento global (media de 4 semanas de seguimiento) IMPORTANTE ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c,e}																	
Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios. b. Heterogeneidad estadística alta ($I^2 > 40\%$). 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 línea de diferencia mínima importante (DMI). e. Auspicio de compañías 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 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> <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	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.
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																	
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 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.																
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		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>

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.

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.

presenta respuesta parcial o no respuesta:

- 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.