

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

### Introducción

A pesar de contar con fármacos para tratar depresión mayor, solo el 30-50% de pacientes con un episodio depresivo mayor unipolar logran la remisión de síntomas con el tratamiento de primera línea ofrecido con monoterapia con ISRS (27). Para los pacientes que no lo logren, se puede optar por opciones de tratamiento como agregar un antipsicótico de segunda generación, agregar litio, o agregar lamotrigina a la terapia con fármaco antidepresivo.

EsSalud cuenta con litio, lamotrigina, los siguientes antidepresivos: fluoxetina, sertralina (ISRS); venlafaxina (IRSN); mirtazapina (AA); amitriptilina y clomipramina (AT), y con los siguientes antipsicóticos: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, y ziprasidona. Una de las preocupaciones al brindar una combinación de fármacos es el desarrollo de efectos adversos importantes como la aparición de síndrome metabólico, aumento de peso, disquinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, entre otros que podrían disminuir la adherencia al esquema brindado (43).

### Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

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

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

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

### Búsqueda de RS:

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

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

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

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

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

## Resumen de la Evidencia

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

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

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

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

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

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

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

- Respuesta al tratamiento:
  - Para este desenlace se utilizó la RS de RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 5 ECA (n = 427). A continuación, se detallan sus características:
    - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.
    - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
    - **La intervención** fue la adición de lamotrigina a la monoterapia con un antidepresivo.
    - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.
    - **El desenlace** de respuesta al tratamiento fue definido como una reducción mayor o igual al 50% en el puntaje obtenido en las escalas de depresión HDRS-17, PHQ-9 o BDI-II.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
  
- Discontinuación por cualquier causa:
  - Para este desenlace se utilizó la RS de RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 2 ECA (n = 130). A continuación, se detallan sus características:
    - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.
    - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
    - **La intervención** fue la adición de lamotrigina a la monoterapia con un antidepresivo.
    - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.
    - **El desenlace** de discontinuación por cualquier causa fue definido como la proporción de casos que abandonaron el tratamiento por cualquier motivo.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de la GPC NICE 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).
  
- Discontinuación por eventos adversos:
  - Para este desenlace se utilizó la RS de la GPC NICE 2022 (4) que realizó un MA de 2 ECA (n = 130). A continuación, se detallan sus características:
    - **La población** fueron adultos con episodio depresivo mayor moderado o severo, definido según DSM, CIE o criterios similares, o síntomas de depresión según las puntuaciones basales en escalas validadas de depresión, que recibieron tratamiento de primera línea con un antidepresivo a dosis máxima recomendada o tolerada.
    - **El escenario clínico** fue ambulatorio.
    - **La intervención** fue la adición de lamotrigina a la monoterapia con un antidepresivo.
    - **El comparador** fue continuar con la monoterapia con un antidepresivo.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia según GRADE:

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

#### **Interpretación:** Considerando que la evidencia presenta una certeza baja:

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

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

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

**Comparador:** Continuar solo con un antidepresivo.

**Autores:** Fernando Nateros

**Bibliografía por cada desenlace:**

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

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

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

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

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

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia según GRADE:

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

**Interpretación:** Considerando que la evidencia presenta una certeza baja:

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

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

Presentación:

<b>Pregunta 6: En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué fármaco no antidepresivo se debería añadir?</b>	
<b>Población:</b>	Adultos con depresión unipolar no psicótica diagnosticado según el DSM que tuvieron una respuesta subóptima al tratamiento con un antidepresivo.
<b>Intervención:</b>	Adición de un antipsicótico (aripirazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) a un antidepresivo.
<b>Comparador:</b>	Continuar solo con un antidepresivo.
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Respuesta al tratamiento</li> <li>Remisión de síntomas</li> <li>Discontinuación por cualquier causa</li> <li>Discontinuación por efectos adversos</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>																																														
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																																														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																												
<p>● Todas las alternativas causan beneficios similares</p> <p>o Algunas alternativas causan más beneficios (mencionar cuáles):</p>	<p><b>Remisión de síntomas</b></p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td><b>Aripirazol</b></td> <td>1.24 (0.87-1.77) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td>1.07 (0.76-1.51) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td>1.35 (0.63-2.79) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td>0.63 (0.34-1.17) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td><b>1.85 (1.52-2.25)</b> GRADE: Baja<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td rowspan="6"><b>Respuesta al tratamiento</b></td> <td><b>Olanzapina</b></td> <td>0.86 (0.58-1.30) GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td>1.08 (0.51-2.33) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td><b>0.51 (0.26-0.98)</b> GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td><b>1.49 (1.11-2.01)</b> GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Quetiapina</b></td> <td>1.16 (0.86-1.56) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td><b>0.85 (0.60-1.21)</b> GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td>1.26 (0.99-2.67) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td>0.59 (0.31-1.12) GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td><b>1.72 (1.31-2.27)</b> GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td><b>Ziprasidona</b></td> <td>0.87 (0.40-1.91) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td>0.64 (0.29-1.43) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td>0.76 (0.34-1.68) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td><b>0.47 (0.19-1.17)</b> GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td>1.37 (0.68-2.77) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td><b>Risperidona</b></td> <td>0.84 (0.52-1.37) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td>0.62 (0.37-1.04) GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td>0.73 (0.44-1.22) GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td>0.96 (0.40-2.34) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td><b>2.93 (1.64-5.26)</b> GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td><b>1.83 (1.53-2.19)</b> GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td><b>1.34 (1.04-1.73)</b> GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td><b>1.58 (1.24-2.01)</b> GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td>2.10 (0.98-4.30) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td><b>2.17 (1.38-3.42)</b> GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td><b>Placebo</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>En resumen, en <i>pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Agregar un antipsicótico a la terapéutica tuvo mayor respuesta al tratamiento que el placebo, excepto ziprasidona.</li> <li>Agregar un antipsicótico a la terapéutica tuvo mayor remisión de síntomas que el placebo, excepto ziprasidona.</li> <li>Agregar ziprasidona a la terapéutica tuvo mayor respuesta al tratamiento, aunque este resultado fue marginalmente significativo.</li> <li>La mayoría de las comparaciones entre antipsicóticos no encuentran diferencias significativas.</li> </ul>		<b>Aripirazol</b>	1.24 (0.87-1.77) GRADE: Baja <sup>a</sup>	1.07 (0.76-1.51) GRADE: Baja <sup>a</sup>	1.35 (0.63-2.79) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.63 (0.34-1.17) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>1.85 (1.52-2.25)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>Respuesta al tratamiento</b>	<b>Olanzapina</b>	0.86 (0.58-1.30) GRADE: Moderada <sup>a</sup>	1.08 (0.51-2.33) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>0.51 (0.26-0.98)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>1.49 (1.11-2.01)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>		<b>Quetiapina</b>	1.16 (0.86-1.56) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>0.85 (0.60-1.21)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	1.26 (0.99-2.67) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.59 (0.31-1.12) GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>1.72 (1.31-2.27)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>Ziprasidona</b>	0.87 (0.40-1.91) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.64 (0.29-1.43) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.76 (0.34-1.68) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>0.47 (0.19-1.17)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>	1.37 (0.68-2.77) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>Risperidona</b>	0.84 (0.52-1.37) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.62 (0.37-1.04) GRADE: Moderada <sup>a</sup>	0.73 (0.44-1.22) GRADE: Moderada <sup>a</sup>	0.96 (0.40-2.34) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>2.93 (1.64-5.26)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>1.83 (1.53-2.19)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>1.34 (1.04-1.73)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>1.58 (1.24-2.01)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	2.10 (0.98-4.30) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>2.17 (1.38-3.42)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>Placebo</b>							<p>El GEG consideró que los antipsicóticos de segunda generación evaluados tuvieron beneficios similares comparados con placebo. Para ambos desenlaces, respuesta al tratamiento y remisión de síntomas, comparados con placebo, todos los antipsicóticos alcanzaron significancia estadística o fueron marginalmente significativos (ziprasidona). Los efectos deseados en ambos desenlaces comparados con placebo se consideraron pequeños.</p>
	<b>Aripirazol</b>	1.24 (0.87-1.77) GRADE: Baja <sup>a</sup>	1.07 (0.76-1.51) GRADE: Baja <sup>a</sup>	1.35 (0.63-2.79) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.63 (0.34-1.17) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>1.85 (1.52-2.25)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>																																								
<b>Respuesta al tratamiento</b>	<b>Olanzapina</b>	0.86 (0.58-1.30) GRADE: Moderada <sup>a</sup>	1.08 (0.51-2.33) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>0.51 (0.26-0.98)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>1.49 (1.11-2.01)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>																																									
	<b>Quetiapina</b>	1.16 (0.86-1.56) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>0.85 (0.60-1.21)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	1.26 (0.99-2.67) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.59 (0.31-1.12) GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>1.72 (1.31-2.27)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>																																								
	<b>Ziprasidona</b>	0.87 (0.40-1.91) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.64 (0.29-1.43) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.76 (0.34-1.68) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>0.47 (0.19-1.17)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>	1.37 (0.68-2.77) GRADE: Baja <sup>a</sup>																																								
	<b>Risperidona</b>	0.84 (0.52-1.37) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.62 (0.37-1.04) GRADE: Moderada <sup>a</sup>	0.73 (0.44-1.22) GRADE: Moderada <sup>a</sup>	0.96 (0.40-2.34) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>2.93 (1.64-5.26)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>																																								
	<b>1.83 (1.53-2.19)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>1.34 (1.04-1.73)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>1.58 (1.24-2.01)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	2.10 (0.98-4.30) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>2.17 (1.38-3.42)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>Placebo</b>																																								
<b>Daños:</b>																																														
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																																														
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																																												
<p>o Todas las alternativas causan daños similares</p> <p>● Algunas alternativas causan más daños (mencionar cuáles): <u>Quetiapina, Aripirazol, Ziprasidona</u></p>	<p><b>Discontinuación por cualquier causa</b></p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td><b>Aripirazol</b></td> <td>0.84 (0.42-2.08) GRADE: Baja</td> <td>1.02 (0.60-1.84) GRADE: Baja</td> <td>1.03 (0.68-2.08) GRADE: Baja</td> <td>0.90 (0.37-4.77) GRADE: Baja</td> <td><b>0.63 (0.23-0.87)</b> GRADE: Baja<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td rowspan="6"><b>Discontinuación por cualquier causa</b></td> <td><b>Olanzapina</b></td> <td>0.56 (0.36-1.44) GRADE: Baja</td> <td>2.03 (0.60-5.51) GRADE: Baja</td> <td>1.17 (0.78-2.07) GRADE: Baja</td> <td>1.08 (0.26-5.81) GRADE: Baja</td> <td>0.51 (0.25-1.07) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td><b>Quetiapina</b></td> <td>1.32 (0.86-1.87) GRADE: Baja</td> <td>1.15 (0.69-2.03) GRADE: Moderada</td> <td>5.22 (0.36-113.0) GRADE: Baja</td> <td>0.51 (0.16-2.97) GRADE: Moderada</td> <td><b>0.25 (0.12-0.55)</b> GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td><b>Ziprasidona</b></td> <td>1.41 (0.64-3.17) GRADE: Baja</td> <td>1.44 (0.84-2.46) GRADE: Baja</td> <td>1.07 (0.47-2.44) GRADE: Baja</td> <td>0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja</td> <td><b>3.04 (0.88-4.87)</b> GRADE: Baja<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td><b>Risperidona</b></td> <td>0.56 (0.53-1.82) GRADE: Baja</td> <td>1.00 (0.51-1.88) GRADE: Baja</td> <td>0.74 (0.19-1.41) GRADE: Baja</td> <td>0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja</td> <td>0.48 (0.10-2.31) GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td><b>0.89 (0.58-1.36)</b> GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td><b>0.51 (0.49-1.70)</b> GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td><b>0.68 (0.50-0.91)</b> GRADE: Moderada<sup>a</sup></td> <td>0.67 (0.29-1.39) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td>0.51 (0.21-1.33) GRADE: Baja<sup>a</sup></td> <td><b>Placebo</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>En resumen, en <i>pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas</i>:</p>		<b>Aripirazol</b>	0.84 (0.42-2.08) GRADE: Baja	1.02 (0.60-1.84) GRADE: Baja	1.03 (0.68-2.08) GRADE: Baja	0.90 (0.37-4.77) GRADE: Baja	<b>0.63 (0.23-0.87)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>Discontinuación por cualquier causa</b>	<b>Olanzapina</b>	0.56 (0.36-1.44) GRADE: Baja	2.03 (0.60-5.51) GRADE: Baja	1.17 (0.78-2.07) GRADE: Baja	1.08 (0.26-5.81) GRADE: Baja	0.51 (0.25-1.07) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>Quetiapina</b>	1.32 (0.86-1.87) GRADE: Baja	1.15 (0.69-2.03) GRADE: Moderada	5.22 (0.36-113.0) GRADE: Baja	0.51 (0.16-2.97) GRADE: Moderada	<b>0.25 (0.12-0.55)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>Ziprasidona</b>	1.41 (0.64-3.17) GRADE: Baja	1.44 (0.84-2.46) GRADE: Baja	1.07 (0.47-2.44) GRADE: Baja	0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja	<b>3.04 (0.88-4.87)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>Risperidona</b>	0.56 (0.53-1.82) GRADE: Baja	1.00 (0.51-1.88) GRADE: Baja	0.74 (0.19-1.41) GRADE: Baja	0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja	0.48 (0.10-2.31) GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>0.89 (0.58-1.36)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>0.51 (0.49-1.70)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>0.68 (0.50-0.91)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	0.67 (0.29-1.39) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.51 (0.21-1.33) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>Placebo</b>							<p>Para ambos desenlaces, el GEG resaltó la alta variabilidad de la dosis de antipsicóticos utilizadas en los ECA incluidos en la RS. La discontinuación por cualquier causa no mostró diferencias significativas al comparar antipsicóticos con placebo, excepto quetiapina. Con respecto al segundo desenlace, aripirazol, quetiapina y ziprasidona mostraron más</p>
	<b>Aripirazol</b>	0.84 (0.42-2.08) GRADE: Baja	1.02 (0.60-1.84) GRADE: Baja	1.03 (0.68-2.08) GRADE: Baja	0.90 (0.37-4.77) GRADE: Baja	<b>0.63 (0.23-0.87)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>																																								
<b>Discontinuación por cualquier causa</b>	<b>Olanzapina</b>	0.56 (0.36-1.44) GRADE: Baja	2.03 (0.60-5.51) GRADE: Baja	1.17 (0.78-2.07) GRADE: Baja	1.08 (0.26-5.81) GRADE: Baja	0.51 (0.25-1.07) GRADE: Baja <sup>a</sup>																																								
	<b>Quetiapina</b>	1.32 (0.86-1.87) GRADE: Baja	1.15 (0.69-2.03) GRADE: Moderada	5.22 (0.36-113.0) GRADE: Baja	0.51 (0.16-2.97) GRADE: Moderada	<b>0.25 (0.12-0.55)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>																																								
	<b>Ziprasidona</b>	1.41 (0.64-3.17) GRADE: Baja	1.44 (0.84-2.46) GRADE: Baja	1.07 (0.47-2.44) GRADE: Baja	0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja	<b>3.04 (0.88-4.87)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>																																								
	<b>Risperidona</b>	0.56 (0.53-1.82) GRADE: Baja	1.00 (0.51-1.88) GRADE: Baja	0.74 (0.19-1.41) GRADE: Baja	0.76 (0.27-2.76) GRADE: Baja	0.48 (0.10-2.31) GRADE: Moderada <sup>a</sup>																																								
	<b>0.89 (0.58-1.36)</b> GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>0.51 (0.49-1.70)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	<b>0.68 (0.50-0.91)</b> GRADE: Moderada <sup>a</sup>	0.67 (0.29-1.39) GRADE: Baja <sup>a</sup>	0.51 (0.21-1.33) GRADE: Baja <sup>a</sup>	<b>Placebo</b>																																								

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

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

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

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, para los desenlaces de respuesta al tratamiento y remisión de síntomas, adicionar un antipsicótico comparado con adicionar placebo, todos los antipsicóticos alcanzaron significancia estadística o fueron marginalmente significativos (ziprasidona) y el <b>tamaño de efecto</b> en ambos desenlaces se consideró pequeño. El <b>tamaño de efecto</b> en los desenlaces de daño se consideró trivial puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa y la dosis de antipsicótico utilizada influiría bastante en la discontinuación por efectos adversos. Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor</b> de la adición de un antipsicótico de segunda generación al tratamiento con un antidepresivo.</p> <p><b>Fuerza:</b> Debido a que la certeza general de la evidencia fue <b>muy baja</b>, esta recomendación fue <b>condicional</b>.</p>	<p>En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, <b>sugerimos</b> agregar un antipsicótico de segunda generación (aripiprazol, quetiapina, risperidona, olanzapina, o ziprasidona) al tratamiento con un fármaco antidepresivo.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: Baja</b> ⊕⊕○○</p>

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

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

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



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

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

Presentación:

<b>Pregunta 6: En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué fármaco no antidepresivo se debería añadir?</b>	
<b>Población:</b>	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.
<b>Intervención:</b>	Adicionar litio a un antidepresivo.
<b>Comparador:</b>	Continuar solo con un antidepresivo.
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomatología depresiva</li> <li>• Remisión</li> <li>• Respuesta</li> <li>• Discontinuación por cualquier causa</li> <li>• Discontinuación por efectos adversos</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>						
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trivial</li> <li>○ Pequeño</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Certeza</b>	<p>En adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento, los beneficios de adicionar litio al tratamiento con un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo se consideraron triviales. Si bien los tamaños de efectos de los desenlaces respuesta al tratamiento y remisión de síntomas fueron clínicamente importante pero no estadísticamente significativo, el tamaño de efecto para la disminución de la sintomatología depresiva no fue ni clínica ni estadísticamente significativo.</p>
	Sintomatología depresiva (2-3 semanas de seguimiento)	2 ECA (n= 67)	-	<b>DME: 0.23 desviaciones estándar menos</b> (de 0.71 menos a 0.25 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	
	Remisión (3 semanas de seguimiento)	1 ECA (n= 34)	RR: 2.67 (0.62 a 11.39)	<b>209 más por 1000</b> (de 48 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	
	Respuesta (1-6 semanas de seguimiento)	2 ECA (n= 59)	RR: 1.72 (0.27 a 11.05)	<b>116 más por 1000</b> (de 118 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d,e	
	<p>En resumen, en <i>personas con episodio depresivo moderado o severo, que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Al adicionar litio al tratamiento con un antidepresivo en lugar de continuar sólo con un antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la sintomatología depresiva, la remisión de síntomas ni la respuesta al tratamiento, aunque la evidencia es incierta.</li> </ul>					

Daños:						
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande  ○ Varía ● Se desconoce	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Número y Tipo de estudios</b>	<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>Certeza</b>	En adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento, los daños de adicionar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo se consideraron desconocidos puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos pero la evidencia es incierta.
	Discontinuación por cualquier causa (2-52 semanas de seguimiento)	4 ECA  (n= 159)	RR: 0.67  (0.22 a 2.03)	<b>30 menos por 1000</b>  (de 70 menos a 92 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	
	Discontinuación por efectos adversos (2-3 semanas de seguimiento)	2 ECA  (n= 68)	RR 2.68  (0.12 a 61.58)	<b>0 menos por 1000</b>  (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e	
En resumen, en personas con episodio depresivo moderado o severo, que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento, al adicionar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con un antidepresivo:						
<ul style="list-style-type: none"> <li>Podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos, aunque la evidencia es incierta.</li> </ul>						
Certeza de la evidencia:						
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta  ○ Ningún estudio incluido	<b>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</b>	<b>Importancia</b>	<b>Certeza</b>			Se consideró que los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza general como "muy baja".
	Sintomatología depresiva (2-3 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c			
	Remisión (3 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d			
	Respuesta (1-6 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d,e			
	Discontinuación por cualquier causa (2-52 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d			
	Discontinuación por efectos adversos 2-3 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e			

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

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

**Equidad:**

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

Definiciones

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

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

**Aceptabilidad:**

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

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

**Factibilidad:**

¿La intervención es factible de implementar?

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

**Resumen de los juicios:**

JUICIOS							
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>	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
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	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><b>Dirección:</b> En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, los beneficios de adicionar litio al tratamiento con un antidepresivo en lugar de solo continuar con el antidepresivo se consideraron triviales ya que los <b>tamaños de efecto</b> de los desenlaces respuesta al tratamiento y remisión de síntomas fueron clínicamente importantes pero no estadísticamente significativos, además, <b>el tamaño de efecto</b> para la disminución de la sintomatología depresiva no fue ni clínica ni estadísticamente significativo. Los daños se consideraron desconocidos puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos pero la evidencia es incierta.</p> <p>Por este motivo, se emitió una recomendación <b>en contra</b> de la adición de litio en pacientes con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un antidepresivo.</p> <p><b>Fuerza:</b> Debido a que la certeza general de la evidencia fue <b>muy baja</b>, esta recomendación fue <b>condicional</b>.</p>	<p>En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un antidepresivo a dosis adecuadas, <b>sugerimos</b> no agregar litio de forma rutinaria al tratamiento con un fármaco antidepresivo.</p> <p><b>Recomendación condicional en contra</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: Muy baja</b> ⊕○○○</p>

**Puntos de BPC:**

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

Justificación	BPC
<p>Debido a los resultados obtenidos, la necesidad de dosajes continuos y los efectos adversos asociados al tratamiento con litio, el GEG decidió restringir su uso solo a pacientes que presenten ideación suicida.</p> <p>Esto coincide con la GPC de evaluación y manejo de pacientes con riesgo de suicidio del Departamento de Defensa de Estados Unidos 2019 (45) que sugiere el uso de litio para reducir el riesgo de muerte por suicidio en pacientes con trastornos del ánimo, y con los hallazgos de la RS de Cipriani 2013 (46) que muestran que el uso de litio reduce el número de suicidios en pacientes con depresión unipolar comparado con placebo (OR = 0.13, IC95%: 0.02-0.76).</p>	<p>En pacientes adultos con episodio depresivo severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un antidepresivo a dosis adecuadas, se puede considerar agregar litio al tratamiento con un fármaco antidepresivo solo cuando el paciente tenga ideación suicida.</p>
<p><b>Evidencia:</b></p> <p>La dosis terapéutica de litio ha sido estudiada extensamente en trastorno bipolar, se ha definido como 300mg de carbonato de litio tres a cuatro veces al día para llegar a una concentración plasmática objetivo entre 0.6-1.2 mEq/L (47). La herramienta clínica basada en evidencias, UpToDate®, sugiere que se monitorice la concentración plasmática de litio al llegar a dosis terapéuticas y de 5 a 7 días luego de cada incremento de dosis, esto se basa en que la vida media del fármaco es 24 horas por lo que ese sería el tiempo en el que el fármaco alcanza una concentración plasmática estable (31).</p>	<p>Al prescribir litio como adyuvante en depresión unipolar, se debe programar un dosaje de este al llegar a dosis terapéuticas (900-1200mg por día) y a los 5-7 días luego de cada incremento de dosis. Dosar litio antes de cualquier incremento de dosis si no se dispone de un control en las 2 semanas previas. Considerar que la concentración plasmática objetivo de litio se encuentra entre 0.6-1.2 mEq/L.</p>



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

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

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

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

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

Presentación:

<b>Pregunta 6: En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué fármaco no antidepresivo se debería añadir?</b>	
<b>Población:</b>	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.
<b>Intervención:</b>	Adicionar Lamotrigina a un antidepresivo.
<b>Comparador:</b>	Continuar solo con un antidepresivo.
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomatología depresiva</li> <li>• Respuesta</li> <li>• Discontinuación por cualquier causa</li> <li>• Discontinuación por efectos adversos</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

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

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

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

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

**Resumen de los juicios:**

	JUICIOS						
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>	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
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	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><b>Dirección:</b> En adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, los beneficios de adicionar lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo en lugar de solo continuar con el antidepresivo se consideraron pequeños ya que los <b>tamaños de efecto</b> de los desenlaces sintomatología depresiva y respuesta al tratamiento fueron clínicamente importantes y estadísticamente significativos. Los daños se consideraron desconocidos puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa o por efectos adversos pero la evidencia es incierta.</p> <p>Por este motivo, se emitió una recomendación <b>a favor</b> de la adición de lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo.</p> <p><b>Fuerza:</b> Debido a que la certeza general de la evidencia fue <b>muy baja</b>, esta recomendación fue <b>condicional</b>.</p>	<p>En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, <b>sugerimos</b> agregar lamotrigina al tratamiento con un fármaco antidepresivo.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b></p> <p><b>Certeza de la evidencia: Muy baja</b> ⊕○○○</p>

**Puntos de BPC:**

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

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró precisar en caso no se consiga respuesta a la terapia o no se logre la remisión, se debe tener en cuenta las otras opciones de tratamiento farmacológico de la respuesta inadecuada luego de una discusión informada entre el médico y el paciente, ya que, las diferentes opciones presentan diversas características que se tienen que considerar de manera individualizada por cada paciente. Además, ante la persistencia del tratamiento fallido, se debe reevaluar al paciente sobre factores o problema que tuviera y otra patología subyacente. En caso sí responda al tratamiento, no cesar los antidepresivos de manera abrupta sino continuar con la farmacoterapia según el manejo individualizado de cada paciente. Tener presente el riesgo de recurrencia de cada paciente.</p>	<p>Considere reevaluar la respuesta a la adición de fármaco no antidepresivo luego del periodo establecido individualizado para cada paciente. Si el paciente responde al tratamiento, continuar con farmacoterapia según el manejo individualizado del paciente. Tener en cuenta que la duración del tratamiento puede aumentar si el paciente presenta riesgo de recurrencia. Si el paciente presenta respuesta parcial o no respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discutir sobre la existencia de factores, problemas para seguir el plan terapéutico</li> </ul>



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