



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:
6.2	Pacientes con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con un antidepresivo* a dosis adecuadas	Antidepresivo* + Litio / Antidepresivo*	Críticos: Sintomatología depresiva Remisión de síntomas Respuesta al tratamiento Discontinuación por cualquier causa Discontinuación por efectos adversos
6.3	Pacientes con episodio depresivo moderado o severo que no respondieron al tratamiento con un antidepresivo* a dosis adecuadas	Antidepresivo* + Lamotrigina / Antidepresivo*	Críticos:





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

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	 Respuesta al tratamiento (22 ECA) Remisión de síntomas (22 ECA) Discontinuación por cualquier causa (22 ECA) Discontinuación por efectos adversos (22 ECA) 			
6.2	RS de la GPC NICE 2022	14/14	Desde el inicio de los tiempos hasta junio de 2020	 Sintomatología depresiva (2 ECA) Respuesta (2 ECA) Remisión (1 ECA) Discontinuación por cualquier causa (4 ECA) Discontinuación por efectos adversos (2 ECA) 			
6.3	RS de la GPC NICE 2022	14/14	Desde el inicio de los tiempos hasta junio de 2020	 Sintomatología depresiva (5 ECA) Respuesta (5 ECA) Discontinuación por cualquier causa (2 ECA) Discontinuación por efectos adversos (2 ECA) 			

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

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





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:
 - O 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

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% Crl)	Remisión de síntomas									
	Aripiprazol	1.24 (0.87-1.77) GRADE: Baja ^d	1.07 (0.76-1.51) GRADE: Baja ^d	1.35 (0.65-2.79) GRADE: Baja ^d	0.63 (0.34 – 1.17) GRADE: Baja ^d	1.85 (1.52-2.25) GRADE: Baja ^{a,b}				
Respuesta al tratamiento	1.36 (1.00-1.86) GRADE: Baja ^d	Olanzapina	0.86 (0.58-1.30) 1.08 (0.51-2.33) GRADE: Moderada ^d GRADE: Baja ^d		0.51 (0.26-0.98) GRADE: Moderada ^d	1.49 (1.11-2.01) GRADE: Moderada ^a				
	1.16 (0.86-1.56) GRADE: Baja ^d	0.85 (0.60-1.21) GRADE: Moderada ^d	Quetiapina 1.26 (0.59 – 2.67) GRADE: Baja ^d		0.59 (0.31-1.12) GRADE: Moderada ^d	1.72 (1.31-2.27) GRADE: Moderada ^a				
	0.87 (0.40-1.91) GRADE: Baja ^d	0.64 (0.29-1.43) GRADE: Baja ^d	0.76 (0.34-1.68) GRADE: Baja ^d	Ziprasidona	0.47 (0.19-1.17) GRADE: Baja ^d	1.37 (0.68-2.77) GRADE: Baja ^{a,c}				
	0.84 (0.52-1.37) GRADE: Baja ^d	0.62 (0.37-1.04) GRADE: Moderada ^d	0.73 (0.44-1.22)		Risperidona	2.93 (1.64-5.26) <u>GRADE:</u> <u>Moderada^a</u>				
	1.83 (1.53-2.19) GRADE: Baja ^{a,b}	1.34 (1.04-1.73) GRADE: Moderada ^a	1.58 (1.24-2.01) GRADE: Moderada ^a	2.10 (0.98-4.50) GRADE: Baja ^{a,c}	2.17 (1.38-3.42) GRADE: Moderada ^a	Placebo				

Crl: 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:

- e. Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios.
- f. Los ECA fueron auspiciados por compañías farmacéuticas.
- g. Tamaño de muestra pequeño (n<300).
- h. 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)

2.500			autoroos, no ran Et	, ,						
Desenlaces: OR (95% Crl)		Discontinuación por eventos adversos								
	Aripiprazol	0.84 (0.32-2.20) GRADE: Baja	1.70 (0.62-4.66) GRADE: Baja	10.0 (0.46-219.23) GRADE: Baja	0.90 (0.17-4.77) GRADE: Baja	0.43 (0.22-0.82) GRADE: Baja ^{a,b}				
Discontinuación por	0.98 (0.66-1.44) GRADE: Baja	() i anzanina		12.01 (0.54- 267.23) GRADE: Baja	267.23) 1.08 (0.20-5.86) 0.5					
cualquier causa	1.32 (0.88-1.97) GRADE: Baja	1.35 (0.89-2.03) GRADE: Moderada	Quetiapina	5.93 (0.26-133.0) GRADE: Baja	0.53 (0.10-2.97) GRADE: Moderada	0.25 (0.12-0.55) GRADE: Moderada ^a				
	1.41 (0.63-3.17) GRADE: Baja	1.44 (0.64-3.25) GRADE: Baja	1.07 (0.47-2.43) GRADE: Baja	Ziprasidona	0.09 (0.00-2.64) GRADE: Baja	0.04 (0.00-0.87) GRADE: Baja ^{a,c}				
	0.98 (0.53-1.83) GRADE: Baja	1.00 (0.53-1.88) GRADE: Baja	0.74 (0.39- 1.41) GRADE: Baja	0.70 (0.27-1.79) GRADE: Baja	Risperidona	0.48 (0.10-2.21) GRADE: Moderada ^a				
	0.89 (0.68-1.16) GRADE: Baja ^{a,b}	0.91 (0.69-1.20) GRADE: Moderada ^a	0.68 (0.50-0.91) GRADE: Moderada ^a	0.63 (0.29-1.35) GRADE: Baja ^{a,c}	0.91 (0.52-1.59) GRADE: Baja ^{a,d}	Placebo				

Crl: 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:

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

Interpretación: Considerando que la evidencia presenta una certeza baja:

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





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

Presentación:

Pregunta 6: En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué fármaco no					
	antidepresivo se debería añadir?				
Población:	Adultos con depresión unipolar no psicótica diagnosticado según el DSM que tuvieron una respuesta subóptima al tratamiento con un antidepresivo.				
Intervención:	Adición de un antipsicótico (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) a un antidepresivo.				
Comparador:	Continuar solo con un antidepresivo.				
Desenlaces:	 Respuesta al tratamiento Remisión de síntomas Discontinuación por cualquier causa Discontinuación por efectos adversos 				
Escenario:	EsSalud				
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)				
Potenciales conflictos de interés: Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto pregunta					

Evaluación:

	Beneficios:	
	tanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brind	ar el comparador?
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
 Todas las alternativas causan beneficios 	Desenlaces: Remisión de síntomas OR (95% Qt)	El GEG consideró que los antipsicóticos de segunda
similares	Aripiprazol 1.24 (0.87-1.77) 1.07 (0.76-1.51) 1.15 (0.65-2.79) 0.63 (0.34 - 1.17) 1.85 (1.52-2.75) GRADE: Baja* GRADE: Baj	generación evaluados tuvieron
	1.36 (1.00 1.86) Olanzapina O.86 (0.58-1.10) 1.08 (0.51-2.31) O.51 (0.26-0.98) GRADE: Moderada. GRADE: Moderada. Moderada. Moderada. Moderada.	beneficios similares comparados
 Algunas alternativas causan más beneficios 	Respuesta 1.16 (0.86-1.56) 0.85 (0.69-1.21) GRADE: Baja* 0.85 (0.69-1.21) GRADE: Baja* 0.85 (0.69-1.21) GRADE: Baja* 0.86 (0.89-1.21) GRADE: Baja* 0.86 (0.89-1.21) GRADE: Moderated. 0.86 (0.89-1.21) 0.86 (0.89-1.2	con placebo. Para ambos desenlaces, respuesta al
(mencionar cuáles):	0.87 (0.40 1.51)	tratamiento y remisión de
,	GRADE: Baja* GRADE: Modorada, GRADE: Modorada, GRADE: Baja* Risperidona GRADE: Modorada,	síntomas, comparados con
	1.88 (1.53-2.19)	placebo, todos los antipsicóticos alcanzaron significancia
	 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. 	(ziprasidona). Los efecto deseados en ambos desenlace comparados con placebo se consideraron pequeños.
i Cuán si	Daños: ustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar	el comparador?
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
Todas las alternativas causan daños similares Algunas alternativas causan más daños (mencionar cuáles): Quetiapina, Aripiprazol, Ziprasidona	Discontinuación por eventos adversos	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
	que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas:	respecto al segundo desenlace, aripiprazol, quetiapina y ziprasidona mostraron más





	 En cuanto a la terapéutica tuvo el placebo. En cuanto a la terapéutica tuvo que el placebo. E Las comparacion significativas. 	discontinuación por eventos adversos que placebo. 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.				
			la evidencia:			
Juicio	¿Cual es	s la certeza g Evidend	eneral de la evide cia	ncia?	Consideraciones adicionales	
o Muy baja • Baja o Moderada o Alta	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importa		Certeza	La certeza de la evidencia entre los antipsicóticos evaluados fue, en general, entre moderada y	
o No se evaluaron estudios	Respuesta al tratamiento	CRÍTIC	co	⊕⊕○○ ваја	baja para los desenlaces de respuesta al tratamiento, remisión de síntomas, discontinuación por cualquier	
	Discontinuación por cualquier causa	CRÍTIC	00	⊕⊕○○ ваја	causa y por eventos adversos. Se consideró que los desenlaces	
	Remisión de síntomas	CRÍTIC	co	⊕⊕○○ ваја	evaluados tuvieron una certeza "baja" de la evidencia.	
	Discontinuación por eventos adversos	CRITICO		⊕⊕○○ BAJA		
	Entre los desenlaces crítico (baja).		eró la menor cer			
25	e contó con evidencia para to				acientes?	
Juicio		Eviden	cia		Consideraciones adicionales	
o No o Probablemente no o Probablemente sí	Desenlaces (tiempo de segon Respuesta al tratamiento	uimiento)	Importancia CRÍTICO	3	El GEG consideró que se contó con evidencia para todos los desenlaces críticos	
• Sí	Discontinuación por cualquier o	causa	CRÍTICO		considerados.	
	Remisión de síntomas		CRÍTICO			
	Discontinuación por eventos ac	lversos	CRÍTICO			
(Tomar er	¿El balance entre beneficion cuenta los beneficios, daños	s y daños fav				
Juicio		Consideraciones adicionales				
o Todas las alternativas tienen similar perfil de beneficios/daños					Considerando los beneficios y daños de adicionar un antipsicótico a un antidepresivo, vemos que, para los fármacos de	
Algunas alternativas tienen un mejor perfil de beneficios/daños (mencionar cuáles): El balance de daños podría favorecer a Aripiprazol y Risperidona					esta clase evaluados, los beneficios (pequeños) son superiores a los daños (triviales) en los desenlaces primarios de la RS evaluada: Respuesta al tratamiento y Discontinuación por cualquier causa. Si bien el balance podría ser más favorable para risperidona y	
					aripiprazol, habría que tener en	





				cuenta que las dosis de los antipsicóticos utilizadas en los ECA fue muy variable.
		Uso de red		
_	son los requerim		de la intervención frente al co	<u> </u>
Juicio	Ffmmm	Evidencia	Constanting	Consideraciones adicionales
o Todas las alternativas	Fármaco	Consideraciones	Características	FL CFC considerá que los
tienen costos relativamente similares	Aripiprazol	Presentación	Tableta 15 mg	El GEG consideró que los costos de implementación de
relativamente similares		Costo unitario	S/. 0.67	adicionar antipsicóticos son
Algunas alternativas		Dosis (cantidad de	15 mg/día (sería 1	variables y dependen del
son visiblemente más		unidades del producto	tableta al día)	antipsicótico elegido.
costosas que otras		a usar)	C	El costo de ziprasidona es
(mencionar cuáles):		Duración del esquema Costo total	6 meses S/ 0.67 * 30 * 6 =	mayor al de los demás
Ziprasidona		tratamiento por	S/ 120.6	antipsicóticos.
		persona:	3/ 120.0	·
	Quetiapina	Presentación	Tableta 200 mg	
	Quetiapilia	Costo unitario	S/. 0.25	
		Dosis (cantidad de	200 mg/día (sería 1	
		unidades del producto	tableta al día)	
		a usar)	tableta al ala)	
		Duración del esquema	6 meses	
		Costo total	S/ 0.25 * 30 * 6 = S/	
		tratamiento por	45.0	
		persona:		
	Ziprasidona	Presentación	Tableta de 40 mg	
		Costo unitario	S/3.6	
		Dosis (cantidad de	40 mg/día (sería 1	
		unidades del producto	tableta al día)	
		a usar)		
		Duración del esquema	6 meses	
		Costo total	S/ 3.6 * 30 * 6 =	
		tratamiento por	S/ 648	
	Risperidona	persona: Presentación	Tableta 2 mg	
		Casta veritaria	S/ 0.04	
		Costo unitario Dosis (cantidad de	2mg/día (sería 1	
		unidades del producto	tableta al día)	
		a usar)		
		Duración del esquema	6 meses	
		Costo total	S/ 0.04 * 30 * 6 =	
		tratamiento por	S/ 7.2	
		persona:		
	Olanzapina	Presentación	Tableta 10 mg	
		Costo unitario	S/ 0.20	
		Dosis (cantidad de	10 mg/día (sería 1	
		unidades del producto	tableta al día)	
		a usar)		
		Duración del esquema	6 meses	
		Costo total	S/ 0.20 * 30 * 6 = S/	
		tratamiento por	36.0	
		persona:		
	Fuente: Petitorio	EsSalud: (RESOLUCIÓN N°	,	
	I proforir la intern	Equida	a d: ·ador, ¿cuál será el impacto er	a la oquidad?
<u>Definiciones</u>				·
		es vulnerables de interés, con tienen escaso acceso a los sel		de escasos recursos económicos, persono
				le escasos recursos económicos, persona
		tienen escaso acceso a los sei		ce escusos recursos economicos, persono
Juicio		Evidencia		Consideraciones adicionales
Todas las alternativas				El GEG consideró que adiciona
son igualmente				antipsicóticos probablement
equitativas				tenga un impacto en la equida
				variable que depende de
Algunas alternativas				fármaco elegido y el contexto e
son visiblemente más				el que se prescriba.





equitativas que otras (mencionar cuáles):										
	Aceptabilidad:									
	¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?									
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales								
 Todas las alternativas son igualmente aceptables. O Algunas alternativas 		El GEG consideró que tanto los profesionales de la salud como los pacientes aceptarían la adición de un antipsicótico de segunda generación al								
visiblemente más		tratamiento con un								
aceptables que otras		antidepresivo.								
(mencionar cuáles):		unducpresivo.								
	Factibilidad:									
	¿La intervención es factible de implementar?									
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales								
• Todas las alternativas son igualmente factibles.		El GEG consideró que sí es factible implementar la adición de antipsicóticos a la terapéutica								
o Algunas alternativas son visiblemente más factibles que otras (mencionar cuáles):		en establecimientos de todos los niveles de atención.								





Recomendaciones y justificación:

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





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):

Población: Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas

depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.

Intervención: Adicionar litio a un antidepresivo. Comparador: Continuar solo con un antidepresivo.

Autores: Fernando Nateros Bibliografía por cada desenlace:

• Sintomatología depresiva: RS de la GPC NICE 2022 (4)

• Remisión: RS de la GPC NICE 2022 (4)

• Respuesta: RS de la GPC NICE 2022 (4)

• Discontinuación por cualquier causa: RS de la GPC NICE 2022 (4)

Discontinuación por efectos adversos: RS de la GPC NICE 2022 (4)

Discontinu	ación por efe	ctos adver	sos: RS de la GI	PC NICE 2022 (4	1)			
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Antidepresivo + Litio	Comparación: Antidepresivo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Sintomatología depresiva (2-3 semanas de seguimiento) Según Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) o Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Un menor valor significa mejoría.	CRÍTICO	2 ECA (n= 67)	No reportado por la RS	No reportado por la RS	-	DME: 0.23 desviaciones estándar menos (de 0.71 menos a 0.25 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b, c	Al agregar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la sintomatología depresiva, aunque la evidencia es incierta.
Remisión (3 semanas de seguimiento) Proporción de sujetos con score ≤7 en HDRS y que respondieron	CRÍTICO	1 ECA (n= 34)	6/18 (33.3%)	2/16 (12.5%)	RR: 2.67 (0.62 a 11.39)	209 más por 1000 (de 48 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	Al agregar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la remisión de síntomas, aunque la evidencia es incierta.
Respuesta (1-6 semanas de seguimiento) Al menos 50% de mejora en la escala HDRS.	CRÍTICO	2 ECA (n= 59)	8/28 (28.6%)	5/31 (16.1%)	RR: 1.72 (0.27 a 11.05)	116 más por 1000 (de 118 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d,e	Al agregar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la respuesta al tratamiento, aunque la evidencia es incierta.
Discontinuación por cualquier causa (2- 52 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	4 ECA (n= 159)	5/81 (6.2%)	7/78 (9.0%)	RR: 0.67 (0.22 a 2.03)	30 menos por 1000 (de 70 menos a 92 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	Al agregar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa, aunque la evidencia es incierta.





Discontinuación por efectos adversos (2- 3 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	2 ECA (n= 68)	1/34 (2.9%)	0/34 (0.0%)	RR 2.68 (0.12 a 61.58)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e	Al agregar litio a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por efectos adversos, aunque la evidencia es incierta.
---	---------	------------------	----------------	----------------	------------------------------	--	---------------------------	---

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios.
- b. La intervención incluye antidepresivos tricíclicos, no solo los de interés.
- c. El intervalo de confianza al 95% cruza por 1 línea de diferencia mínima importante (DMI).
- d. El intervalo de confianza al 95% cruza por 2 líneas de diferencia mínima importante (DMI).
- e. La heterogeneidad estadística fue alta (i²>40%).





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

Presentación:

	isodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento presivo a dosis adecuadas, ¿qué fármaco no antidepresivo se debería
	añadir?
Población:	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.
Intervención:	Adicionar litio a un antidepresivo.
Comparador:	Continuar solo con un antidepresivo.
Desenlaces:	 Sintomatología depresiva Remisión Respuesta Discontinuación por cualquier causa Discontinuación por efectos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

				Benefici	•		
	¿Cuán sustan	iciales son los benef	ficios ocasiona			ción frente a b	rindar el comparador?
Juici				videncia			Consideraciones adicionales
TrivialPequeñoModeradoGrandeVaría		Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento, los beneficios de
o Se	desconoce	Sintomatología depresiva (2-3 semanas de seguimiento)	2 ECA (n= 67)	-	DME: 0.23 desviaciones estándar menos (de 0.71 menos a 0.25 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b, c	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
		Remisión (3 semanas de seguimiento)	1 ECA (n= 34)	RR: 2.67 (0.62 a 11.39)	209 más por 1000 (de 48 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	estadísticamente significativo, el tamaño de efecto para la disminución de la sintomatología depresiva no fue ni clínica ni estadísticamente significativo.
		Respuesta (1-6 semanas de seguimiento)	2 ECA (n= 59)	RR: 1.72 (0.27 a 11.05)	116 más por 1000 (de 118 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d,e	
		lugar d no mo de sín	spuesta limita ales o que no h cionar litio al e continuar só	da al trata an tolerad tratamient lo con un a sintomato	imiento inicial, o el tratamiento con un antintidepresivo, plogía depresiv	con síntomas to: idepresivo en podría ser que a, la remisión	





i Cuán sust	anciales son los daños	ocasionac	Daños		ón frente a hr	indar el comparador?
Juicio	ariciales soit los darios		Evidencia	i la littervencio	on hence a bir	Consideraciones adicionales
o Trivial o Pequeño o Moderado o Grande	(tiempo de	úmero y Fipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el
o Varía • Se desconoce	Discontinuación por cualquier causa (2-52 semanas de seguimiento)	4 ECA (n= 159)	RR: 0.67 (0.22 a 2.03)	30 menos por 1000 (de 70 menos a 92 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	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
	Discontinuación por efectos adversos (2-3 semanas de seguimiento)	2 ECA (n= 68)	RR 2.68 (0.12 a 61.58)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e	o por efectos adversos pero la evidencia es incierta.
		esta limit o que no o en luga r que no causa o po	ada al trata han tolerado r de continuo modifiquer	miento inicial, o el tratamient ar solo con un nos la discon lversos, aunqu	con síntomas o, al adicionar antidepresivo: tinuación por	
	¿Cı			al de la evider	ncia?	
Juicio Muy baja O Baja O Moderada O Alta	Desenlaces (tiempo seguimiento)	de	Evidencia mportancia	Cer	rteza	Consideraciones adicionales Se consideró que los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza general como "muy
o Ningún estudio incluido	Sintomatología depres (2-3 semanas de seguimiento)	iva	CRÍTICO		BAJA ^{a,b, c}	baja".
	Remisión (3 semanas seguimiento)	de	CRÍTICO	⊕C MUY E	BAJA a,b,d	
	Respuesta (1-6 seman de seguimiento)	as	CRÍTICO	⊕C MUY B	AJA ^{a,b,d,e}	
	Discontinuación por cualquier causa (2-5: semanas de seguimien	2	CRÍTICO		BAJA ^{a,b,d}	
	Discontinuación por efectos adversos 2-3 semanas de seguimien	3	CRÍTICO		BAJA a,d,e	





Explicaciones de la certeza de evidencia: Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios. La intervención incluye antidepresivos tricíclicos, no solo los de interés. El intervalo de confianza al 95% cruza por 1 línea de diferencia c. mínima importante (DMI). El intervalo de confianza al 95% cruza por 2 líneas de d diferencia mínima importante (DMI). La heterogeneidad estadística fue alta (i2>40%). Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes? Juicio Evidencia Consideraciones adicionales o No GEG consideró aue o Probablemente no Desenlaces (tiempo de seguimiento) disminución de la sintomatología Importancia o Probablemente depresiva, la remisión de síntomas. sí Sí la respuesta al tratamiento, la CRÍTICO Sintomatología depresiva discontinuación por cualquier causa y por eventos adversos son Remisión de síntomas CRÍTICO importantes para todos los pacientes con episodio depresivo Respuesta al tratamiento CRÍTICO moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento Discontinuación por cualquier causa inicial, con síntomas depresivos CRÍTICO residuales o que no han tolerado el tratamiento. CRÍTICO Discontinuación por eventos adversos Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes) Juicio Evidencia Consideraciones adicionales o Favorece al comparador Considerando los beneficios y daños o Probablemente favorece junto con la certeza de la evidencia comparador y la presencia de desenlaces importantes, el balance no favorece No favorece a la intervención ni al a la intervención ni al comparador comparador en pacientes con episodio depresivo o Favorece la moderado o severo que han tenido intervención respuesta limitada al tratamiento o Probablemente favorece inicial, con síntomas depresivos a la intervención residuales o que no han tolerado el tratamiento. o Varía o Se desconoce Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)? Juicio Evidencia Consideraciones adicionales o Costos extensos Intervención: Litio Comparador: moderados Costos + Antidepresivo Antidepresivo A partir de esta información, el o Intervención GEG consideró que los costos de Litio: implementación de adicionar comparador cuestan Tableta de 300 mg ISRS: litio al tratamiento con un similar o los costos son ISRS: Fluoxetina: Tableta antidepresivo son moderados. pequeños Fluoxetina: Tableta de 20 mg o Ahorros extensos Además, mencionaron que, se Presentación de 20 mg Sertralina: Tableta Sertralina: Tableta o Ahorros moderados debería considerar los costos de 50 mg Venlafaxina: Tableta indirectos asociados a ofrecer de 50 mg o Varía litio como tratamiento, por Venlafaxina: Tableta de 75mg ejemplo, el dosaje de la desconoce o Se de 75mg ISRS: concentración plasmática Litio: mientras se titula la dosis diaria S/ 0.33 por tableta Fluoxetina: S/ 0.09 del fármaco. por tableta ISRS: Costo unitario Fluoxetina: S/ 0.09 Sertralina: S/ 0.09 por tableta por tableta Sertralina: S/ 0.09 Venlafaxina: S/ 0.58

por tableta

por tableta





	Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta		
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	Litio: 1200mg/día ISRS: Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día	ISRS: Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día	
Duración del esquema*	6 meses	6 meses	
Costo total tratamiento por persona:	S/0.33 * 4 * 180 = S/237.6 S/0.09 * 2 * 180 = S/32.4 S/237.6 + S/32.4 = S/270	S/ 0.09 * 2 * 180 = S/32.4	
Diferencia	Por persona tratada, I S/ 237.4 más que el co		
Fuente: Petitorio EsSalu	d (RESOLUCIÓN N° 10-2	022)	

Equidad:

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

<u>Definiciones</u>

- 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
o Reduce la equidad		El GEG consideró que la adición de
 Probablemente 		litio al tratamiento con un
incremente la equidad		antidepresivo probablemente
o Probablemente no tenga		reduzca la equidad entre los
impacto en la equidad		usuarios y varía de acuerdo con el
o Probablemente reduce la		contexto. Por ejemplo, no se
equidad		dispone de laboratorios capaces de
O Incrementa la equidad		dosar litio en todas las provincias en
		donde hay centros de EsSalud que
• Varía		atienden pacientes con depresión
o Se desconoce		moderada-severa.
	Aceptabilidad:	
	¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los paciente	es?
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No		El GEG consideró que tanto los
o Probablemente no		profesionales de la salud como los
o Probablemente sí		pacientes aceptarían la adición de
● Sí		litio al tratamiento con un
		antide presivo.
o Varía		
o Se desconoce		
	Factibilidad:	
	¿La intervención es factible de implementar?	
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
o No		El GEG consideró que la factibilidad
o Probablemente no		varía según el lugar en donde se
o Sí		prescriba la intervención, teniendo
oProbablemente sí		en cuenta la disponibilidad del
		dosaje de la concentración del
• Varía		fármaco. Para un miembro del GEG
 Se desconoce 		(Dr. Fernández), adicionar litio a la
		terapéutica sí es factible.





Resumen de los juicios:

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





Recomendaciones y justificación:

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





Puntos de BPC:

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

Justificación BPC

Debido a los resultados obtenidos, la necesidad de dosajes continuos y los efectos adversos asociados al tratamiento con litio, el GEG decidió restringir su uso solo a pacientes que presenten ideación suicida.

Esto coincide con la GPC de evaluación y manejo de pacientes con riesgo de suicidio del Departamento de Defensa de Estados Unidos 2019 (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).

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.

Evidencia:

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 mEg/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).

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.





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

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

Población: Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.

Intervención: Adicionar Lamotrigina a un antidepresivo. Comparador: Continuar solo con un antidepresivo.

Autores: Fernando Nateros Bibliografía por cada desenlace:

Sintomatología depresiva: RS de la GPC NICE 2022 (4)

Respuesta: RS de la GPC NICE 2022 (4)

Discontinuación por cualquier causa: RS de la GPC NICE 2022 (4)

Discontinuación por efectos adversos: RS de la GPC NICE 2022 (4)								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Antidepresivo + Lamotrigina	Μητιαρηγρςιναι	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Sintomatología depresiva (4-12 semanas de seguimiento) Según Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS-17) o Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Un menor valor significa mejoría.	CRÍTICO	5 ECA (n= 427)	No reportado por la RS	No reportado por la RS	-	DME: 2.11 desviaciones estándar menos (de 3.28 menos a 0.94 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Al agregar lamotrigina a un antidepresivo en lugar de continuar con el antidepresivo, podría ser que mejoremos la sintomatología depresiva en 2.11 desviaciones estándar menos.
Respuesta (4-12 semanas de seguimiento) Al menos 50% de mejora en la escala HDRS-17.	CRÍTICO	5 ECA (n= 427)	104/216 (48.1%)	53/211 (25.1%)	RR: 2.18 (1.03 a 4.61)	296 más por 1000 (de 8 más a 907 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	Por cada 1000 personas a las que brindemos la terapia con lamotrigina más un antidepresivo en lugar de solo un antidepresivo, podría ser que aumentemos la respuesta en 296 pacientes, aunque la evidencia es incierta.
Discontinuación por cualquier causa (8- 10 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	2 ECA (n= 130)	17/65 (26.2%)	21/65 (32.3%)	RR: 0.81 (0.48 a 1.38)	61 menos por 1000 (de 168 menos a 123 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,c	Al agregar lamotrigina a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por cualquier causa, aunque la evidencia es incierta.
Discontinuación por efectos adversos (8- 10 semanas de seguimiento)	CRÍTICO	2 ECA (n= 130)	23/91 (25.9%)	26/92 (28.3%)	RR 0.89 (0.55 a 1.43)	31 menos por 1000 (de 127 menos a 122 más)	⊕⊕○○ ВАЈА ^{а,с}	Al agregar lamotrigina a un antidepresivo en lugar de continuar solo con el antidepresivo, podría ser que no modifiquemos la discontinuación por efectos adversos, aunque la evidencia es incierta.





Remisión de síntomas	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.
-------------------------	---------	---

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Los ECA incluidos presentaron alto riesgo de sesgo o no fueron claros en múltiples dominios
- b. La heterogeneidad estadística fue muy alta (1²>80%)
- c. El intervalo de confianza al 95% cruza por 1 línea de diferencia mínima importante (DMI).
- d. La heterogeneidad estadística fue alta (1²>40%)





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

Presentación:

	pisodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento epresivo a dosis adecuadas, ¿qué fármaco no antidepresivo se debería añadir?
Población:	Pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento.
Intervención:	Adicionar Lamotrigina a un antidepresivo.
Comparador:	Continuar solo con un antidepresivo.
Desenlaces:	 Sintomatología depresiva Respuesta Discontinuación por cualquier causa Discontinuación por efectos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

				Beneficio	ns.		
) 5	Cuán sustan	ciales son los benef	icios ocasiona		444	ción frente a b	rindar el comparador?
Juicio			Ev	videncia			Consideraciones adicionales
o Trivial ● Pequeño o Moderado o Grande o Varía		Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento, los beneficios de
o Se d	lesconoce	Sintomatología depresiva (4-12 semanas de seguimiento)	5 ECA (n= 427)	-	DME: 2.11 desviaciones estándar menos (de 3.28 menos a 0.94 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,b	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
		Respuesta (4-12 semanas de seguimiento)	5 ECA (n= 427)	RR: 2.18 (1.03 a 4.61)	296 más por 1000 (de 8 más a 907 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	tratamiento fueron clínicamente importantes y estadísticamente significativos.
		Remisión de síntomas	No se enc	ontró evide	ncia para este de	senlace.	
		en luga que n desviad • Así mis interve podría	spuesta limita des o que no h onar lamotrigi	da al trata an tolerado na al tratar r sólo con r sintomato r menos. 1000 perso de continu ntemos la	miento inicial, o el tratamiento con un un antidepresiología depresonas a las que lar solo con un respuesta al tr	con síntomas to: antidepresivo vo, podría ser siva en 2.11 brindemos la antidepresivo	
	¿Cuán susta	anciales son los dañ	os ocasionado	Daños os al brinda	=	ón frente a brin	dar el comparador?





Juicio				Consideraciones adicionales		
o Trivial o Pequeño o Moderado o Grande	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con episodio depresivo moderado o severo que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con síntomas depresivos residuales o que no han tolerado el
o Varía • Se desconoce	Discontinuación por cualquier causa (8-10 semanas de seguimiento)	4 ECA (n= 159)	RR: 0.67 (0.22 a 2.03)	30 menos por 1000 (de 70 menos a 92 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	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
	Discontinuación por efectos adversos (8-10 semanas de seguimiento)	2 ECA (n= 68)	RR 2.68 (0.12 a 61.58)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,e	o por efectos adversos pero la evidencia es incierta.
	En resumen, en pe que han tenido resp depresivos residuale	ouesta limit	ada al trata	miento inicial,	con síntomas	
	en lugar que no n	de continu nodifiquem	ar solo con i os la discont	miento con un un antidepresi inuación por ci la evidencia es	vo, podría ser ualquier causa	
	غ		t eza de la e erteza gener	videncia: al de la evider	ncia?	
Juicio						
Juicio			Evidencia			Consideraciones adicionales
Muy baja Baja Moderada Alta	Desenlaces (tiemp seguimiento)	oo de	mportancia	Cei	rteza	Se consideró que los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza general como "muy
Muy baja Baja Moderada	, ,	po de l		ФС	rteza	Se consideró que los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se
Muy baja Baja Moderada Alta	Sintomatología depr (4-12 semanas d	po de la	mportancia	⊕C MUY B	000	Se consideró que los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza general como "muy
Muy baja Baja Moderada Alta	Sintomatología depr (4-12 semanas d seguimiento)	resiva le lanas)	mportancia CRÍTICO	⊕C MUY E MUY B	BAJA a,b, c	Se consideró que los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza general como "muy
Muy baja Baja Moderada Alta	Sintomatología depr (4-12 semanas d seguimiento) Respuesta (4-12 sem Discontinuación p	resiva de la	mportancia CRÍTICO CRÍTICO	⊕C MUY B MUY B ⊕C MUY B	BAJA a,b, c OOO AJA a,b,d,e	Se consideró que los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza general como "muy
Muy baja Baja Moderada Alta	Seguimiento) Sintomatología depr (4-12 semanas d seguimiento) Respuesta (4-12 sem Discontinuación p cualquier causa (8 semanas de seguimi Discontinuación p efectos adversos (8	resiva e lanas) oor -10 ento) oor -3-10 ento)	mportancia CRÍTICO CRÍTICO CRÍTICO	⊕C MUY B MUY B ⊕C MUY B	BAJA a,b, c DOO AJA a,b,d,e DOO BAJA a,b,d,e	Se consideró que los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza general como "muy
Muy baja Baja Moderada Alta	Sintomatología depr (4-12 semanas d seguimiento) Respuesta (4-12 sem Discontinuación p cualquier causa (8 semanas de seguimi Discontinuación p efectos adversos (8 semanas de seguimi Explicaciones de la c a. Los ECA incluic en múltiples d b. La heterogene	resiva de evidos presentar ominios idad estadísti confianza al stante (DMI).	mportancia CRÍTICO CRÍTICO CRÍTICO CRÍTICO dencia: on alto riesgo ica fue muy al 95% cruza por	⊕C MUY B ⊕C MUY B ⊕C MUY B	BAJA a,b,c DOO AJA a,b,d,e DOO BAJA a,b,d,e	Se consideró que los desenlaces críticos tuvieron una certeza muy baja de la evidencia y por ello se tomó la certeza general como "muy
Muy baja O Baja O Moderada O Alta O Ningún estudio incluido	Sintomatología depr (4-12 semanas d seguimiento) Respuesta (4-12 sem Discontinuación p cualquier causa (8 semanas de seguimi Discontinuación p efectos adversos (8 semanas de seguimi Explicaciones de la c a. Los ECA incluic en múltiples d b. La heterogene c. El intervalo de mínima impori d. La heterogene	esiva de la	CRÍTICO CRÍTICO CRÍTICO CRÍTICO CRÍTICO ca fue muy al 95% cruza por cica fue alta (123 mportantes)	HO MUY B The season of the seas	BAJA a,b,d BAJA a,b,d BAJA a,b,d BAJA a,b,d BAJA a,d,e	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".





Desenlaces (tiempo de seguimiento) Probablemente O SÍ Sintomatología depresiva (4-12 semanas) O Floración Respuesta al tratamiento (4-12 semanas) Discontinuación por cualquier causa (8-10 semanas) Discontinuación por cualquier causa (8-10 semanas) Discontinuación por eventos adversos de la intervención o al comparador Consideracion sadicionales Consideracion sadicionales Do Ravorece a la intervención frente al comparador para un paciente con episodio depresivo moderado o sevence o al intervención por expersivos residuales o que no han tolerado el tratamiento con episodio depresivo anderados Discontinuación por eventos adversos de implementación de adicionar lamor expersivos por expersivos por expersivos por expersivos por expersivos por expersivos por	- N -				Tri crc			
Respuesta al tratamiento (4-12 semanas) Respuesta al tratamiento (4-12 semanas) Respuesta al tratamiento (4-12 semanas) Discontinuación por cualquier causa (8-10 semanas) Discontinuación por rualquier causa (8-10 semanas) CRITICO Discontinuación por cualquier causa (8-10 semanas) CRITICO DISCONTINUACIÓN DISCONTIN		Desenlaces (i	tiempo de seguimiento)	Importancia	El GEG consideró que la disminución de la sintomatología depresiva, la respuesta al			
Respects at intratramiento (4-12 semanus) Discontinuación por ovalquier causa (8-10 semanas) Discontinuación por eventos adversos (8-10 semanas) ChiTico Intervención o lo comparador? (Tomas en cuenta los beneficios, daños, centras de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes) Jucio O Favorece a la comparador o Probablemente favoreca o la intervención na comparador o No favorece a la intervención ni al comparador o No favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favoreca o la intervención ni al comparador o Probablemente favoreca o	○ Sí	Sintomatología	Sintomatología depresiva (4-12 semanas) CRÍTICO		tratamiento, la discontinuación por cualquier causa y por eventos			
Discontinuación por cuentos adversos (8-10 semanas) CRITICO CRITICO Balance de los efectos: (El balance entre beneficios y daño semanas) Critico (Comar en cuenta los beneficios, daños, cereza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes) Juscio O Favorece al comparador con la comparador consideración de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes (balance de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes) Discontinuación por eventos adversos (8-10 semanas) Circo de comparador (consideración solo semención cal comparador o consideración solo semención y daños (consideración solo semención y daños de sevidencia) O Favorece a la intervención o il al comparador o recursos (costos) de la intervención o recupidablemente favorece a la intervención consideración solo severo que han tenido respuesta ilimitada al tratamiento incisal, con sintomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento. O Varia O Se desconoce Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un pacientes con enfermedad crónica, sua ser locato anual)? Costos extensos o Aborros extensos o Aborros moderados O Varia O Se desconoce Lamotrigina; So Os gon tableta de 20 mg servalians: So Os por tableta por tableta por tableta por tableta por tableta de 20 mg servalians: So Os por tableta servalians: So Os por tableta servalians: So Os Servali		Respuesta al tratamiento (4-12 semanas) CRÍTICO			importantes para la población de			
Balance de los efectos: (Tomar en cuenta los beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? Iulcio Favorece al comparador o Probablemente favorece a la intervención nal comparador o No favorece a la intervención nal comparador o No favorece a la intervención nal comparador o No favorece a la intervención nal al comparador o No favorece a la intervención nal al comparador o No favorece a la intervención nal al comparador o No favorece a la intervención nal al comparador o No favorece a la intervención nal al comparador o No favorece a la intervención nal al comparador o No favorece a la intervención nal al comparador o No favorece a la intervención nal comparador o comparador o No favorece a la intervención nal comparador o No favorece a la intervención nal comparador o comparador o No favorece a la intervención nal comparador o comparador o No favorece a la intervención nal comparador o comparador o comparador o nal comparador o cuestan intervención: Intervención: Lamotrigina al comparador o cuestan intervención: Lamotrigina al comparador o comparador o cuestan o lamotrigina de 20 mg sertralina: Tableta de 100 mg Issa; Prisoretina: Tableta de 20 mg sertralina: Sissi; Prisoretina: Sissi;		Discontinuación por	cualquier causa (8-10 sema	nas) CRÍTICO	todos. No se encontró evidencia acerca de remisión de síntomas			
(El balance entre beneficios y daños favorece a bi intervención o al comparador per la comparador o Probablemente favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece a la intervención con Probablemente favorece a la intervención		Discontinuación por e	eventos adversos (8-10 sem	anas) CRÍTICO	• •			
Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desentaces importantes] Judio Evidencia Evidencia Consideraciones adicionales			Balance de los efe	ctos:	·			
Juicio Evidencia Consideraciones adicionales Consideraciones adicionales Consideraciones adicionales Consideraciones adicionales Consideraciones Consideracio		-	•		•			
O Favorece al comparador o No favorece a la intervención ni al comparador o Paradore de la vidención en pacientes con epísodio depresivo moderado o Servero que han tenido respuesta limitada al tratamiento inicial, con sintomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento. O Varía o Se desconoce Suo de recursos:	·	cuenta los beneficios, dar		cia y la presencia de de				
O Probablemente favorece a la intervención ni al comparador e la videncia y la presencia de desenlaces importantes, el balance favorece a la intervención ni al comparador e la intervención ni al comparador e la intervención o Probablemente favorece a la intervención o Probablemente favorece a la intervención o Varia o Se desconoce 2 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)? 2 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)? 2 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)? 3 Consideraciones adicionales 4 Antidepresivo Comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros extensos o Ahorros extensos o Ahorros extensos o Ahorros extensos o Ahorros moderados O Xaría O Se desconoce Presentación 1 Lamotrigina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta popor tableta servicial de 75 mg Lamotrigina: S/ 0.08 por tableta de 75 mg Lamotrigina: S/ 0.09 por tableta venlafaxina: S/ 0.09 por tableta de 75 mg Lamotrigina: S/ 0.09 por tableta venlafaxina: S/ 0.09 por tableta de 100 mg/día venlafaxina: S/ 0.09 por tableta de 100 mg/día SRS; licuxetina: 100 mg/día venlafaxina: 150 mg/día sertralina: 150 mg/día sertra			Evidencia					
al comparador ON of soverce a la intervención ni al comparador o Pravorece a la intervención ni al comparador o Pravorece a la intervención ni al comparador o Probablemente favorece a la intervención o Probablemente favorece a la intervención o Probablemente favorece a la intervención o Varía o Se desconoce 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)? 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)? 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)? 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)? Que 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)? Que 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)? Que 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)? Que tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador custa intitada al tradamiento inclaica. On situation de la desconoce Sectionica susar el costo anual)? Que tan grandes son los requerimientos de recursos (costos de inmiterior sus anual)? Que tan grandes son los requerimientos de recursos (costos de inmiterior sus anual)? Que tan grandes son los requerimientos de recursos (costos de inmiterior sus anual)? Que tan grandes son los requerimientos de recur	· ·				•			
o No favorece a la intervención ni al comparador « Favorece a la intervención ni al comparador a la intervención ni al correce a la intervención e pacientes con episodio depresivo moderado o severo que han tendio respuesta limitada al tratamiento inicial, con sintomas depresivos residuales o que no han tolerado el tratamiento. O Varia o Se desconoce Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enferrendad crónica, usar el costo anual)? O Costos extensos o Intervención y Comparador: Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo Sertalina: Tableta de 20 mg Sertalina: Tableta de 75 mg Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta por tableta por tableta por tableta por tableta producto a usar) Costo unitario S/ 0.09 por tableta por tableta por tableta de 100mg/dia Sertalina: S/ 0.09 por tableta (40mg/dia 150mg/dia 1								
intervención ni al comparador comparador o Probablemente favorece a la intervención o O Probablemente favorece a la intervención o Varía o Sed desconoce Uso de recursos: Uso de re					1 '			
comparador • Favorece a la intervención o Probablemente favoreca a la intervención o Varía o Se desconoce ### Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crionica, usar al costo anual)? ### Costos extensos o Costos extensos o Intervención y Comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros extensos o Ahorros moderados O Varía O Se desconoce #### Antidepresivo antidepresivo antidepresivo antidepresivo antidepresivo antidepresivo antidepresivo antidepresivo antidepresivo son pequeños o Ahorros extensos o Ahorros moderados O Varía O Se desconoce #### Costo unitario Presentación Presenta								
• Favorece a la intervención o Probablemente favorece a la intervención o Probablemente favorece a la intervención o Probablemente favorece a la intervención o Varia o Se desconoce Varia o Se desconoce								
Ilimitada al tratamiento inicial, con o Probablemente favorece a la intervención o Varía O Se desconoce Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)? Discio	·				·			
o Probablemente favorece a la intervención O Varía O Se desconoce Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)? Ducio Costos extensos Costos moderados O Costos moderados O Intervención Lamotrígina: Tableta de 100mg ISRS: Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sentralina: Tableta de 20 mg Sentralina: Tableta de 20 mg Sentralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg Lamotrígina: Sy / 0.09 por tableta ISRS: Fluoxetina: Sy / 0.09 por tableta Sentralina: Sy / 0.09 por tableta Venlafaxina: Sy / 0.09 por tableta Venlafaxina: Sy / 0.58 por tableta Venlafaxina: Sy / 0.58 por tableta Venlafaxina: Sy / 0.58 por tableta Unomg/día Venlafaxina: Sy / 0.58 por tableta Venlafaxina: S					·			
a la intervención O Varía O Se desconoce ### Que no han tolerado el tratamiento. ### Que no han tolerado el tratamiento con anal)? ### Que no han tolerado el tratamiento con anal)? ### Que no han tolerado el tratamiento (de ser una enfermedad crónica, usar el coto anaul)? ### Que no han tolerado para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el coto anaul)? ### Que no han tolerados of coto anaul)? ### Que no han tolerado el tratamiento (de ser una enfermedad crónica, usar el coto anaul)? ### Que no han tolerado el tratamiento (de ser una enfermedad crónica, usar el coto anaul)? ### Que no han tolerado falamiento para un paciente (de ser una enfermedad con anaul)? ### Que no han tolerador Antidepresivo ### Apartir de esta información, el GEG consid					-			
O Varía					•			
O Se desconoce Vaso de recursos: Costos	a id intervencion				que no nan tolerado el tratamiento.			
O Se desconoce Vaso de recursos: Costos	o Varía							
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)? Secritario Secrit								
## Costo unitario Costo unitario Comparador: Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo Costo unitario Costo unita	o se desconoce		Heo do rocursos	••				
Duicio Evidencia Unitervención: Lamotrigina + Antidepresivo Antidepresivo Comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros extensos o Ahorros moderados O Se desconoce Presentación Presentación El Lamotrigina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg Lamotrigina: ISRS: Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina; S/ 0.08 por tableta Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.08 por tableta Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.09	¿Qué tan grandes son los	s requerimientos de recu			erador nara un naciente (de ser una			
O Costos extensos o Costos moderados comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Se desconoce Presentación Costo unitario Comparador: Antidepresivo Lamotrigina: Tableta de 100mg ISRS: Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg Lamotrigina: S/ 0.08 por tableta JSRS: Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta JSRS: Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina:	Eque tan granues son los				arador para un paciente (de ser una			
O Costos extensos o Costos moderados o Intervención: Lamotrígina + Antidepresivo Antidepresivo Contravención y y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros extensos o Ahorros moderados o Se desconoce Presentación Presentación O Varía o Se desconoce Presentación D Costo unitario Costo unitario Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) D Duración del esquema* Intervención: Lamotrígina + Antidepresivo Antidepresivo Antidepresivo Sinsister Tableta de 100mg ISRS: Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75 mg Venlafaxina: Tableta de 75 mg Venlafaxina: Sy 0.09 por tableta Sertralina: Sy 0.09 por tableta Sertralina: Sy 0.09 por tableta Sertralina: Sy 0.09 por tableta Venlafaxina: Sy 0.58 por tableta Sertralina: 100mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día Sertralina: 150mg/dí	luicio	Cinc		costo unaun.	Consideraciones adicionales			
• Costos moderados o Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados o Se desconoce Presentación Presentac					Considerationes adicionales			
O Intervención cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros extensos o Ahorros moderados O Varía O Se desconoce Presentación Presentación de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta ISRS: Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina:				<u>-</u>	A partir de esta información, el			
comparador cuestan similar o los costos son pequeños o Ahorros extensos o Ahorros moderados o Ahorros moderados o Varía o Se desconoce Presentación Presentación Presentación O Se desconoce Presentación O Se desconoce Presentación Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) Duración del equema* Lamotrigina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg Lamotrigina: S/ 0.09 por tableta ISRS: Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta			_	Antidepresivo	1 1			
similar o los costos son pequeños o Ahorros moderados O Ahorros moderados O Varía O Se desconoce Presentación SiRS: Fluoxetina: Tableta de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta Venlaf	•		•		<u> </u>			
pequeños o Ahorros extensos o Ahorros moderados O Ahorros moderados O Varía O Se desconoce Presentación Fluoxetina: Tableta de 20 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg Venlafaxina: \$/ 0.09 por tableta Sertralina: \$/ 0.09 por tableta Venlafaxina: \$/ 0.09 po	similar o los costos son			ISRS.	1 1			
O Ahorros moderados O Ahorros moderados O Alorros moderados O Varía O Se desconoce Presentación Presentación Ade 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg ISRS: Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: Huoxetina: 40mg/día 40mg/día Sertralina: 100mg/día 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día Duración el esquema* S/ 0.08 * 4 * 180 = S/ 57.6 S/ 0.09 * 2 * 180 = S/ 32.4 S/ 3.2 4 Presentación de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75mg Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: 15RS: Fluoxetina: 40mg/día Venlafaxina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 5/ 0.09 * 2 * 180 = S/ 32 4 S/ 3.2 4	pequeños				11			
O Ahorros moderados O Varía O Se desconoce Presentación de 20 mg Sertralina: Tableta de 50 mg Venlafaxina: Tableta de 75 mg Lamotrígina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tab	o Ahorros extensos				moderados.			
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) Duración del esquema* Costo utola la tratamiento por sola la servada de som gone de son me	O Ahorros moderados	Presentación	de 20 mg	•				
Costo unitario Cost			Sertralina: Tableta	de 50 mg				
Lamotrigina: S/ 0.08 por tableta ISRS: Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.09 Sertralina: Se	o Varía		de 50 mg	Venlafaxina: Tableta				
Lamotrigina:	o Se desconoce		Venlafaxina: Tableta	de 75mg				
Costo unitario			de 75mg					
Costo unitario			Lamotrigina:					
Costo unitario Fluoxetina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.08 por tableta Venlafaxina: 100mg/día Venlafaxina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día 150mg/día Tomg/día Venlafaxina: 150mg/día Somralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día Somralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: 5/ 0.08 por tableta Venlafaxina: 5/ 0.08 por tableta Venlafaxina: 100mg/día Venlafaxina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día Somralina: S/ 0.08 por tableta Venlafaxina: 5/ 0.08 por tableta Venlafaxina: 5/ 0.08 por tableta Venlafaxina: 100mg/día Venlafaxina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día Somralina: S/ 0.08 por tableta Venlafaxina: 5/ 0.08 por tableta			S/ 0.08 por tableta	ISRS:				
Costo unitario por tableta Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta Lamotrigina: 400mg/día ISRS: Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día Duración esquema* Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día Sertralina: 5/ 0.09 por tableta Venlafaxina: 150mg/día Sertralina: 150mg/día Sertralina: 5/ 0.58 por tableta Venlafaxina: 100mg/día Sertralina: 5/ 0.09 por tableta Venlafaxina: 5/ 0.58 por tableta Venlafaxina: 100mg/día Sertralina: 100mg/día Sertralina: 100mg/día Sertralina: 5/ 0.09 Ser				Fluoxetina: S/ 0.09				
Sertralina: S/ 0.09 por tableta Venlafaxina: S/ 0.58 por tableta				'				
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)		Costo unitario		•				
Venlafaxina: S/ 0.58 por tabletaLamotrigina: 400mg/díaISRS: ISRS: Fluoxetina: 40mg/día Sertralina: 				'				
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) Sertralina: 100mg/día 150mg/día			•					
Lamotrigina: 400mg/día ISRS: Fluoxetina: 40mg/día 40mg/día 40mg/día 40mg/día 5ertralina: 100mg/día 100mg/día 100mg/día 100mg/día 150mg/día 150mg				por tableta				
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)			• •		4			
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar) Duración de esquema* Sentralina: 100mg/día 100mg/día 100mg/día 150mg/día 15				ICDC				
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)			<u>.</u>					
unidades producto a usar) 40mg/día Sertralina: 100mg/día 100mg/día Venlafaxina: 150mg/día 150mg/día Venlafaxina: 150mg/día 150mg/día Duración desquema* 6 meses S/ 0.08 * 4 * 180 = 5/57.6 S/ 0.09 * 2 * 180 = 5/32 4 S/ 0.09 * 2 * 180 = 5/32 4		Davis /						
Duración del esquema*		-		<u>.</u>				
100mg/día Venlafaxina: 150mg/día 150mg/día 150mg/día 150mg/día 150mg/día 150mg/día 150mg/día 150mg/día 150mg/día 150			_					
Venlafaxina: 150mg/día Duración esquema* del esquema* 6 meses S/ 0.08 * 4 * 180 = tratamiento S/ 57.6 por 2 * 180 = s/32.4		producto a usar)		<u>.</u>				
150mg/día			<u>.</u>					
Duración esquema* del 6 meses 6 meses S/ 0.08 * 4 * 180 = Costo total tratamiento por S/ 0.09 * 2 * 180 = S/ 0.09 * 2 * 180 =				130111g/uld				
esquema* S/ 0.08 * 4 * 180 =		Duración del	130111g/uid		11			
S/ 0.08 * 4 * 180 =			6 meses	6 meses				
Costo total tratamiento por S/ 57.6 S/ 0.09 * 2 * 180 = S/ 32.4			S/0.08 * 4 * 180 =		11			
tratamiento por $S/0.09 * 2 * 180 = S/3.24$		I	-					
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		Costo total	1 5/ 5/.6					
			•					
		tratamiento por	S/ 0.09 * 2 * 180 =					



o Probablemente

oProbablemente sí

o Se desconoce

o Sí

Varía

no



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.

			LIJORGO INVESTIGACION
		C/57.6 : C/22.4 . C/	
		S/ 57.6 + S/ 32.4 = S/ 90	
	Diferencia	Por persona tratada, la intervención	cuesta
		S/ 57.6 más que el comparador	
	Fuente: Petitorio EsSa	ilud (RESOLUCIÓN N° 10-2022)	
	6	Equidad:	
	preferir la intervencion	en lugar del comparador, ¿cuál será el in	npacto en la equidad?
<u>Definiciones</u>		unhlas de interés some menuevas de adad u	ersonas de escasos recursos económicos, personas
	•	rabies de interes, como mayores de edda, p escaso acceso a los servicios de salud, etc)	ersonas de escasos recursos economicos, personas
•	• •		ersonas de escasos recursos económicos, personas
	•	escaso acceso a los servicios de salud, etc)	crostrias ac escasos recarsos economicos, personas
Juicio		Evidencia	Consideraciones adicionales
o Reduce la equidad			El GEG consideró que la adición de
o Probablemente			lamotrigina al tratamiento con un
incremente la equidad			antidepresivo probablemente
o Probablemente no tenga			reduzca la equidad entre los
impacto en la equidad			usuarios lo cual varía de acuerdo
o Probablemente reduce la			con el contexto en el que se
equidad			prescriba el fármaco.
O Incrementa la equidad			
• Varía			
o Se desconoce			
		Aceptabilidad:	
	¿La intervención e	es aceptable para el personal de salud y l	os pacientes?
Juicio		Evidencia	Consideraciones adicionales
o No			El GEG consideró que tanto los
o Probablemente no			profesionales de la salud como los
o Probablemente sí			pacientes aceptarían la adición de
● Sí			lamotrigina al tratamiento con un antidepresivo.
o Varía			antiuepresivo.
o Se desconoce			
		Factibilidad:	
	¿La i	ntervención es factible de implementar?	
Juicio		Evidencia	Consideraciones adicionales
o No			El GEG consideró que la factibilidad
A Declaration of the contract			





Resumen de los juicios:

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





Recomendaciones y justificación:

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

Puntos de BPC:

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

Justificación	ВРС
El GEG consideró precisar en caso no se consiga	Considere reevaluar la respuesta a la
respuesta a la terapia o no se logre la remisión, se	adición de fármaco no antidepresivo
debe tener en cuenta las otras opciones de	luego del periodo establecido
tratamiento farmacológico de la respuesta	individualizado para cada paciente. Si
inadecuada luego de una discusión informada entre	el paciente responde al tratamiento,
el médico y el paciente, ya que, las diferentes	continuar con farmacoterapia según
opciones presentan diversas características que se	el manejo individualizado del
tienen que considerar de manera individualizada	paciente. Tener en cuenta que la
por cada paciente. Además, ante la persistencia del	duración del tratamiento puede
tratamiento fallido, se debe reevaluar al paciente	aumentar si el paciente presenta
sobre factores o problema que tuviera y otra	riesgo de recurrencia. Si el paciente
patología subyacente. En caso sí responda al	presenta respuesta parcial o no
tratamiento, no cesar los antidepresivos de manera	respuesta:
abrupta sino continuar con la farmacoterapia según	 Discutir sobre la existencia de
el manejo individualizado de cada paciente. Tener	factores, problemas para
presente el riesgo de recurrencia de cada paciente.	seguir el plan terapéutico





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.

que pueden explicar el
tratamiento fallido.

Evaluar la presencia de una
patología subyacente.

Considerar optar por las otras
alternativas de respuesta
inadecuada.