

**Pregunta 5. En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué opción de cambio a otro antidepresivo se debería usar?**

**Introducción**

El objetivo del tratamiento antidepresivo es lograr la remisión de los síntomas depresivos para alcanzar la recuperación (38). Cuando los pacientes no responden suficientemente al tratamiento con el antidepresivo inicial a dosis adecuadas, una de las opciones de segundo paso es el cambio de antidepresivo (4, 32, 39). Esta opción consiste en pasar de un antidepresivo ineficaz a un nuevo antidepresivo de una misma clase (por ejemplo, de un ISRS a otro ISRS) o diferente (por ejemplo, de un ISRS a un ISRN), luego de asegurarse de que la dosis del antidepresivo inicial ha sido adecuada y el paciente ha tenido adherencia (39).

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

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

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

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

### Búsqueda de RS:

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

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

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

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

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

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

### Evidencia por cada desenlace:

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

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

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

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

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

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

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

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

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

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

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

Presentación:

<b>Pregunta 5: En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento farmacológico de un antidepresivo a dosis adecuadas, ¿qué opción de cambio a otro antidepresivo se debería usar?</b>	
<b>Población:</b>	Población adulta con episodio depresivo moderado o severo que no han respondido o lo han hecho de forma limitada a un tratamiento previo con ISRS
<b>Intervención:</b>	Cambiar a mirtazapina
<b>Comparador:</b>	Continuar con ISRS
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas depresivos</li> <li>• Síntomas depresivos a los 4 meses</li> <li>• Remisión de síntomas</li> <li>• Remisión de síntomas a los 4 meses</li> <li>• Discontinuación por cualquier causa</li> <li>• Respuesta al tratamiento</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

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

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

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

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

**Resumen de los juicios:**

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

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> En adultos con episodio depresivo moderado o severo que no responden al tratamiento con un ISRS (fluoxetina o sertralina) a dosis adecuadas, los beneficios de cambiar a mirtazapina en lugar de continuar con ISRS se consideraron pequeños (puesto que el <b>tamaño de los efectos</b> para remisión de síntomas fue pequeño, y el <b>tamaño de los efectos</b> para el resto de los desenlaces no se consideró importante) y los daños se consideraron triviales (puesto que podría no haber modificaciones en la discontinuación por cualquier causa). Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor</b> del uso del cambio a mirtazapina.</p> <p>El panel decidió acotar en la recomendación que se debería valorar la disponibilidad del fármaco que cuenta el establecimiento de salud antes de indicarlo a un paciente con depresión.</p> <p><b>Fuerza:</b> Debido a que la certeza general de la evidencia fue <b>muy baja</b>, esta recomendación fue <b>condicional</b>.</p>	<p>En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas, sugerimos el cambio a mirtazapina como una alternativa de manejo.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b>  <b>Certeza de la evidencia: Muy baja</b>            ⊕○○○</p>

**Puntos de BPC:**

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

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

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

**Puntos de BPC:**

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

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró que se cambie a otro ISRS considerando de manera individualizada toda la información disponible del paciente incluyendo comorbilidades, uso de medicación concomitante, preferencias del paciente, tolerancia al nuevo fármaco y disponibilidad del fármaco en el establecimiento de salud.</p> <p>Esto va de acuerdo con lo recomendado por las GPC RANZCP 2020 (32) y CANMAT 2016 (41), y la herramienta de toma de decisiones basada en evidencias UpToDate® (42).</p>	<p>En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas, considere prescribir el cambio a otro ISRS como una alternativa de manejo.</p>

PICO 5.3: Cambio a venlafaxina versus continuar con ISRS

**Puntos de BPC:**

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

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró que se cambie a venlafaxina considerando de manera individualizada toda la información disponible del paciente incluyendo comorbilidades, uso de medicación concomitante, preferencias del paciente, tolerancia al nuevo fármaco y disponibilidad del fármaco en el establecimiento de salud.</p> <p>Esto va de acuerdo con lo recomendado por las GPC RANZCP 2020 (32) y CANMAT 2016 (41), y la herramienta de toma de decisiones basada en evidencias UpToDate® (42).</p>	<p>En pacientes adultos con episodio depresivo moderado o severo sin respuesta al tratamiento farmacológico con un ISRS a dosis adecuadas, considere prescribir el cambio a venlafaxina como una alternativa de manejo.</p>
<p>El GEG consideró precisar en caso no se consiga respuesta a la terapia o no se logre la remisión, se debe tener en cuenta las otras opciones de tratamiento farmacológico de la respuesta inadecuada luego de una discusión informada entre el médico y el paciente, ya que, las diferentes opciones presentan diversas características que se tienen que considerar de manera individualizada por cada paciente. Además, ante la persistencia del tratamiento fallido, se debe reevaluar al paciente sobre factores o problema que tuviera y otra patología subyacente. En caso sí responda al tratamiento, no cesar los antidepresivos de manera</p>	<p>Considere reevaluar la respuesta al cambio de antidepresivo luego del periodo establecido individualizado para cada paciente. Si el paciente responde al tratamiento, continuar con farmacoterapia según el manejo individualizado del paciente. Tener en cuenta que la duración del tratamiento puede aumentar si el paciente presenta riesgo de recurrencia. Si el paciente presenta respuesta parcial o no respuesta:</p>

<p>abrupta sino continuar con la farmacoterapia según el manejo individualizado de cada paciente. Tener presente el riesgo de recurrencia de cada paciente.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado por la GPC NICE 2022 (4) que brindó estas recomendaciones ante este escenario en pacientes con depresión sin respuesta al tratamiento farmacológico.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Discutir sobre la existencia de factores, problemas para seguir el plan terapéutico que pueden explicar el tratamiento fallido.</li><li>• Evaluar la presencia de una patología subyacente.</li><li>• Considerar optar por las otras alternativas de respuesta inadecuada.</li></ul>
---	--