

Lima, diciembre de 2021

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 15-2021

# **Potenciación del tratamiento antidepresivo para la depresión moderada a severa resistente en pacientes adultos con cáncer**

## **Revisión Rápida**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

REVISIÓN RÁPIDA

## **Potenciación del tratamiento antidepresivo en la depresión moderada a severa resistente en pacientes adultos con cáncer**

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre 2021

**Dr. Víctor Suarez Moreno**  
Jefe  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**Dr. Fernando Donaires Toscano**  
Director General  
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

**Dr. Ericson Gutierrez Ingunza**  
Responsable  
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en el marco de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Depresión Moderada y Grave en Pacientes Adultos con Cáncer.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## **Autores**

Esenarro-Valencia, Loida

## **Revisores**

Karen Human Sanchez<sup>1</sup>

José Carlos Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

## **Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:**

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

## **Cita recomendada:**

Instituto Nacional de Salud (Perú). Potenciación del tratamiento antidepresivo en la depresión moderada a severa resistente en pacientes adultos con cáncer *Revisión Rápida al 13 de diciembre 2021*. Elaborado por Loida Esenarro Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2021. Serie Revisiones Rápidas N° 015-2021.

## TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. OBJETIVO.....	11
III. METODOLOGÍA.....	12
IV. RESULTADOS .....	13
V. CONCLUSIONES.....	16
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	17
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	17
VIII. FINANCIAMIENTO .....	17
IX. REFERENCIAS .....	17
X. ANEXOS.....	19

## MENSAJES CLAVES

- La persona que recibe un diagnóstico de cáncer o se encuentra en tratamiento puede experimentar diferentes niveles de estrés emocional y mayor riesgo de algún trastorno mental. La depresión tiene una prevalencia de 14,2 a 50% en población oncológica, la depresión resistente es más frecuente en personas con enfermedades crónicas y orgánicas como en el cáncer, en estos se caracteriza por la falla de dos antidepresivos de adecuada duración (4 a 6 semanas esperadas) y dosis.
- La potenciación del tratamiento farmacológico combinado (IRSS +  $\alpha 2$  antagonistas, IRSN +  $\alpha 2$  antagonista y antidepresivos tricíclicos +  $\alpha 2$  antagonista) busca a través de la adición de un agente la mejora de las propiedades terapéuticas en un determinado tiempo. Existen diferentes estrategias de potenciación (Add-on) disponibles como el uso de Litio o Quetiapina, entre otros, sin embargo, en la depresión del paciente con cáncer, la respuesta del tratamiento debe enfrentar diversos factores como la biología propia de la enfermedad, la interacción medicamentosa, el estado de enfermedad y complicaciones (cáncer avanzado o en cuidados paliativos al final de la vida).

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la estrategia de potenciación del tratamiento antidepresivo frente otras estrategias de tratamiento para la depresión resistente en niveles moderado a severo en pacientes con cáncer.

- Se identificó una revisión sistemática y un ensayo clínico, que compara el uso de antipsicóticos añadido a los antidepresivos y el uso de Metilfenidato más Mirtazapina, respectivamente, como estrategia de potenciación para el tratamiento de la depresión resistente en pacientes con cáncer.
- El uso de antipsicóticos y antidepresivos como estrategia de potenciación es superior que placebo para los desenlaces de tasa de respuesta, tasa de respuesta global y tasa de remisión de síntomas, además de reducir el tiempo de tratamiento a corto plazo (cuatro semanas). No existe diferencias entre los agentes antipsicóticos incluidos en los estudios (Aripiprazol, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina).
- La tasa de discontinuación del tratamiento fue superior con el uso de antipsicóticos y antidepresivos como estrategia de potenciación comparado con placebo.
- La evidencia de un ensayo clínico reporta que el uso de Metilfenidato más Mirtazapina comparado con placebo es eficaz en la reducción en el puntaje de la Escala de Depresión de Montgomery – Asberg (MADRS). Comparado con placebo no hay diferencias en relación a eventos adversos como síntomas generales, gastrointestinales y neuropsiquiátricos.
- Un ensayo clínico en 88 pacientes, reportó 39.1% de decesos en el grupo add-on (Mirtazapina + Metilfenidato, 30 mg y 10 mg respectivamente) y 53.8% en el grupo placebo, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre ambas intervenciones.

La evidencia proviene de estudios de baja calidad por lo que deben ser valorados cuidadosamente desde su importancia clínica.

## **RESUMEN EJECUTIVO**

### **ANTECEDENTES**

La depresión resistente será más frecuente en personas con historial de baja respuesta antidepresivos o con condiciones comorbidas como la ansiedad, abuso de sustancias, trastornos de personalidad, enfermedades crónicas y orgánicas. La potenciación busca a través de la adición de un agente farmacológico la mejora de las propiedades terapéuticas en un determinado tiempo. En la depresión del paciente con cáncer, la respuesta del tratamiento debe en fin enfrentar diversos factores como la biología propia del cáncer, interacción medicamentosa, estado del enfermedad y complicaciones (cáncer avanzado o en cuidados paliativos al final de la vida). El uso de fármacos psicotrópicos es muy común en pacientes con cáncer que han sido recientemente diagnosticado, y este uso terapéutico se incrementa en el estadio terminal. La potenciación busca a través de la adición de un agente farmacológico la mejora de las propiedades terapéuticas en un determinado tiempo. En torno al cambio de antidepresivos se considera en cambio concurrente, superpuesto y secuencial. Entre las estrategias de potenciación (Add-on) la adición de Litio o Quetiapina ha mostrado eficacia, como también el Aripiprazol aunque los clínicos sugieran interpretar estos resultados con cautela el evidencia de los potenciales efectos adversos de los mismos.

### **OBJETIVO**

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la estrategia de potenciación del tratamiento antidepresivo frente otras estrategias tratamiento para la depresión resistente en niveles moderado a severo en pacientes con cáncer.

### **METODOLOGÍA**

Se realizó una revisión rápida basada en la comparación otras estrategias farmacológicas como la adición (Add-on o aumento) de un agente farmacológico para lograr la potenciación del tratamiento. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE/PubMed, LILACS, la Biblioteca Cochrane, además de búsqueda de literatura gris. Luego de eliminar duplicados, fueron seleccionaron dos estudios que respondieron a la pregunta de investigación formulada.

### **RESULTADOS**

Se incluyó una revisión sistemática y un ensayo clínico aleatorizado. Se realizó la valoración metodológica de la revisión sistemática incluida (nivel de confianza bajo).

### **CONCLUSIONES**

El uso de antipsicóticos y antidepresivos como estrategia de potenciación es superior que placebo para los desenlaces de tasa de respuesta, tasa de respuesta global y tasa de remisión de síntomas, además de reducir el tiempo de tratamiento a corto plazo (cuatro semanas). No existe diferencias para la selección específica de agentes antipsicóticos.



La tasa de discontinuación del tratamiento fue superior con el uso de antipsicóticos y antidepresivos como estrategia de potenciación comparado con placebo.

La evidencia de un ensayo clínico reporta que el uso de Metilfenidato más Mirtazapina comparado con placebo es eficaz en la reducción de síntomas depresivos. Comparado con placebo no hay diferencias en relación a eventos adversos como síntomas generales, gastrointestinales y neuropsiquiátricos.

Un ensayo clínico reportó 39.1% de decesos en el grupo add-on (Mirtazapina + Metilfenidato, 30 mg y 10 mg respectivamente) y 53.8% en el grupo placebo, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre ambas intervenciones.

La evidencia proviene de estudios de baja calidad por lo que deben ser valorados cuidadosamente desde su importancia clínica.

**PALABRAS CLAVES:** Potenciación; Depresión Resistente; Tratamiento farmacológico; Cáncer.

## I. INTRODUCCIÓN

La depresión, es un trastorno mental del estado de ánimo que sobreviene en una determinada persona que afecta en diferente intensidad el funcionamiento de la mente y del comportamiento. La persona que recibe un diagnóstico de cáncer o se encuentra en tratamiento puede experimentar diferentes niveles de distrés emocional y en consecuencia mayor riesgo de algún trastorno mental. La depresión tiene alta prevalencia en población oncológica y la prevalencia de depresión se presentan en un rango de 14,2 a 50%. Un reciente estudio en pacientes con cáncer de mama reportó una prevalencia de 25.6% (1)(2) (3) (4). La depresión implica una combinación de factores genéticos, bioquímicos y psicosociales. Los factores asociados a esta condición en población peruana son variables. Un estudio en pacientes con cáncer de mama encontró asociación estadísticamente significativa con síntomas gastrointestinales (OR: 2,94; IC 95% 1.48 -5.83,  $p < 0.01$ ). Por otro lado, entre los factores psicosociales en pacientes peruanas con cáncer de mama se reporta que el estado civil y laboral (empleo) disminuye la probabilidad de presentar síntomas depresivos ( $p = 0.029$  y  $0.017$  respectivamente)(4).

La persona que está deprimida puede experimentar sentimientos de tristeza, desinterés de realizar actividades personales, estado de apatía y fatalismo frente al futuro. En los episodios depresivos es común presentar bajo ánimo y energía, pérdida de la confianza en sí misma, sentimientos de minusvalía, alteraciones de sueño y apetito (5). La depresión puede ser clasificada en niveles leve, moderados o severos. Un estudio transversal en población peruana, diagnosticadas con cáncer de mama, 16.8% mostraron síntomas leves, 6.3% moderado y 2.4 % severo (4). Su clasificación o severidad es compleja debido a la naturaleza de sus síntomas y condiciones subyacentes. El nivel de severidad orienta la selección de la intervención entre estrategias de consejería, psicoeducación, intervenciones psicosociales, psicoterapéuticas y psicofarmacológicas, como también la inclusión de terapias integrativas (6).

Realizado el diagnóstico, existe evidencia que valida la importancia de un tratamiento oportuno para prevenir la gravedad o empeorar el pronóstico general (7). El tratamiento psicofarmacológico para la depresión moderada a severa, incluye el uso de antidepresivos tricíclicos, inhibidores de recaptación de serotonina (IRSS) e inhibidores de recaptación de norepinefrina. Con el devenir de los años, el tratamiento antidepresivo tiene nuevos protocolos y recursos desarrollados que aumentan la eficacia del tratamiento. Por un lado, las estrategias para optimizar el tratamiento son referidas como la combinación o aumento de dosis y fármacos; y por otro lado, el uso de la estimulación magnética transcraneal repetitiva. Una revisión sistemática definió el tratamiento farmacológico para depresión resistente y clasificó sus estrategias basadas en la combinación, cambio y aumento de fármacos. Señalan que en la actualidad existe aún la necesidad de estandarizar los criterios del tratamiento de la depresión resistente y sus estrategias terapéuticas (8). La

depresión resistente se caracteriza por la falla de dos antidepresivos de adecuada duración (4 a 6 semanas esperadas) y dosis. La depresión resistente será más frecuente en personas con historial de baja respuesta antidepresivos o con condiciones comorbilidades como la ansiedad, abuso de sustancias, trastornos de personalidad, enfermedades crónicas y orgánicas. La potenciación busca a través de la adición de un agente farmacológico la mejora de las propiedades terapéuticas en un determinado tiempo. En torno al cambio de antidepresivos se considera en cambio concurrente, superpuesto y secuencial. Éste último es recomendado excepto en pacientes que están recibiendo inhibidores de monoaminoxidasa, mientras que el cambio en general es recomendado en personas que no respondan el tratamiento inicial, tengan peor tolerancia y previa respuesta a un agente nuevo. Para la estrategia de combinación de antidepresivos se recomienda IRSS +  $\infty$  2 antagonistas, IRSN +  $\infty$  2 antagonista y antidepresivos tricíclicos +  $\infty$  2 antagonista. Entre las estrategias de potenciación (Add-on) la adición de Litio o Quetiapina ha mostrado eficacia, como también el Aripiprazol aunque los clínicos sugieran interpretar estos resultados con cautela el evidencia de los potenciales efectos adversos de los mismos. Los fármacos antes mencionados son las moléculas con mayor evidencia en eficacia. Otros fármacos Olanzapina, Cariprazina, Risperidona y Ziprasidona muestran resultados menos significativos. En el uso adyuvante de fármacos antiepilépticos, psicoestimulantes, Pramipexole, Ácido acetilsalicílico, Metirapona, Reserpina, Testosterona, T3/T4, Naltrexona, Zinc y otros no cuentan con suficientes datos o no son homogéneos para estimar un análisis significativo (9) (10) (11). La suplementación de hormonas tiroideas también ha sido recomendada en adición a los antidepresivos tricíclicos y los IRSN o +  $\infty$  2 antagonistas (12).

En la depresión del paciente con cáncer, la respuesta del tratamiento debe en fin enfrentar diversos factores como la biología propia del cáncer, interacción medicamentosa, estado del enfermedad y complicaciones (cáncer avanzado o en cuidados paliativos al final de la vida). El uso de fármacos psicotrópicos es muy común en pacientes con cáncer que han sido recientemente diagnosticado, y este uso terapéutico se incrementa en el estadio terminal (13) (14).

## **II. OBJETIVO**

El objetivo de esta revisión evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la potenciación del tratamiento antidepresivo frente otras estrategias tratamiento para la depresión resistente en niveles moderado a severo en pacientes con cáncer.

### III. METODOLOGÍA

#### 3.1. Formulación de pregunta PICO

A) En términos de eficacia y seguridad, ¿es preferible la potenciación con otros fármacos al tratamiento antidepresivo frente a otras estrategias de tratamiento para la depresión moderada severa resistente en pacientes adultos con cáncer?

<b>P</b>	Pacientes con cáncer Pacientes con diagnóstico de depresión moderada a severa
<b>I</b>	Potenciación de antidepresivos
<b>C</b>	Monoterapia Otra estrategia
<b>O</b>	Desenlaces de eficacia: <ul style="list-style-type: none"><li>- Mejoría clínica</li><li>- Respuesta al tratamiento</li><li>- Reducción de síntomas</li><li>- Funcionalidad</li><li>- Calidad de vida</li></ul> Desenlaces de seguridad: <ul style="list-style-type: none"><li>- Efectos adversos</li></ul>

#### 3.2. Criterios de elegibilidad

##### Criterios de inclusión

- Revisión sistemática de ensayos clínicos que aborden la eficacia y seguridad de la estrategia de potenciación
- Estudios que correspondan a la población, intervención, comparador y desenlaces formulados en la pregunta PICO.
- Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA), Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o no aleatorizados.

### **Criterios de exclusión**

- RS de estudios preclínicos o ensayos clínicos no controlados, series de casos, reportes de casos, reportes breves o cartas al editor.

### **3.3. Estrategia de búsqueda**

Se confeccionó la estrategia de búsqueda para las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), , LILACS/Biblioteca virtual en salud (BVS), y Cochrane Library, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros, MeSH terms, DeCS terms) según cada base de datos para los términos de la pregunta PICO elaborada. La búsqueda sistemática se efectuó hasta el día 13 de diciembre de 2021. No se realizó restricción de idioma, año de publicación ni diseño de estudio. Las estrategias de búsqueda para cada base bibliográfica se muestran en el **Anexo 01**.

### **3.4. Selección de evidencia y extracción de datos**

Luego de la búsqueda, las referencias de los artículos hallados fueron transferidas a Rayyan® (herramienta de colaboración para revisiones sistemáticas), donde se eliminaron los ítems duplicados. La selección de estudios en las diferentes fuentes de información consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes; seguida de una fase de lecturas a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas; ambas realizadas por un solo revisor. En el caso de no encontrar el documento disponible para lectura a texto completo no se trató de contactar a los autores. El flujograma de la selección de los estudios se presenta en el **Anexo 02**, así como la descripción de los estudios excluidos (**Anexo 03**) (15).

### **3.5. Evaluación de calidad de la evidencia**

Se realizó la evaluación de la calidad metodológica de la revisión sistemática con metaanálisis incluida en este informe. (16) El puntaje de la herramienta AMSTAR II fue de 14/16 puntos sin debilidades críticas. Los detalles de la evaluación se muestran en el **Anexo 04**.

## **IV. RESULTADOS**

La búsqueda sistemática identificó 945 registros identificados, se retiraron 16 duplicados y de los 929 tamizados por títulos y resúmenes. Se excluyeron 922 registros quedando siete estudios para lectura a texto

completo. Finalmente, se excluyeron a cinco registros quedando dos estudios que cumplieron los criterios de la PICO formulada, una revisión sistemática y un ensayo clínico aleatorizado.

### **Características de los estudios incluidos:**

**Wen et al. (2014)**, (16) revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia y tolerabilidad de la estrategia de potenciación (aumento) de antidepresivos y antipsicóticos. Incluyeron 17 ECAs, encontrando un ratio de remisión y respuesta global con antipsicóticos atípicos altamente significativos comparado con placebo. Asimismo, en torno al tiempo, tratamiento a corto plazo (4 semanas) fue significativamente diferente del tratamiento a largo plazo (6 a 12 semanas). La tasa de discontinuación por efectos adversos fue más alta en el tratamiento adyuvante con antipsicóticos atípicos (Olanzapina, Quetiapina, Aripiprazol, Risperidona).

**Ng et al. (2014)**, (17) ensayo clínico randomizado, doble ciego, placebo control, de cuatro semanas realizado para evaluar los efectos del metilfenidato (10 mg inicial por día a 30 mg) como estrategia potenciadora (add-on) a la Mirtazapina (30 mg ofrecido a las 10 pm), comparado con placebo para el tratamiento de la depresión en pacientes con cáncer terminal. Enrolaron 88 pacientes los cuales fueron evaluados con la Escala de Depresión de Montgomery – Asberg (MADRS) desde una línea base hasta el día 3 y 28. El desenlace de la reducción de síntomas depresivos fue medido por la disminución del puntaje en la escala MADRS al menos en un 50%. Usaron además la escala de impresión clínica global para valorar la severidad de la enfermedad. No mostraron tasas de abandono del tratamiento estadísticamente significativas. Valoraron además los efectos adversos durante el periodo de estudio, que la decisión de continuar el tratamiento fue hecha por los clínicos en función a la presentación de muerte y síntomas neuropsiquiátricos.

### **Resumen de los principales hallazgos sobre Eficacia en la potenciación del tratamiento antidepresivo**

#### **a) Respuesta a la potenciación del tratamiento antidepresivo – Add-on Metilfenidato versus placebo**

En un ECA (17), se reportó diferencias significativas en el uso de Mirtazapina y Metilfenidato frente al grupo que sólo recibió Mirtazapina y placebo. La reducción o efectividad observada se basó en el cambio de puntajes en el MADRS ( $DM = -6.28, p < 0.01$ ). Asimismo, el número de pacientes respondedores muestra diferencia entre los grupos a partir del día nueve, es decir aquellos pacientes que recibieron Mirtazapina y

Metilfenidato tuvieron una reducción de más del 50% en la puntuación del MADRS en comparación a los que recibieron placebo (20, 5% frente a 6, 8%,  $p=0.062$ ).

#### **b) Respuesta a la potenciación del tratamiento antidepresivo – Add-on antipsicótico versus placebo**

En un metaanálisis con 3807 participantes la tasa de remisión (TR) y la tasa de respuesta global (TRG) del tratamiento aumentativo con antipsicóticos fueron significativamente mayores que el tratamiento en el grupo placebo (TR 1.90 [IC 95%: 1.61 – 2.23,  $z = 7.74$ ] y TRG 1.68 [IC95%: 1.45 – 1.94,  $z = 7.04$ ,  $p=0.0001$ ]). No se encontró diferencias entre los antipsicóticos incluidos los cuales fueron: Aripiprazol, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina. ( $\text{Chi}^2 = 1.68$ ,  $df = 3$ ,  $p=0.64$ ) (16).

#### **c) Respuesta a la potenciación del tratamiento antidepresivo – Add-on antipsicótico versus placebo**

Un MA reporta que, la diferencia significativa a favor del uso de antipsicóticos en el tiempo de tratamiento, es decir el de corto plazo (cuatro semanas) frente al tratamiento de largo plazo (6 a 12 semanas) fue significativamente diferente. (OR 1.68; IC 95%: 1.45 – 1.94,  $p<0.001$ ) (16).

### **Resumen de los principales hallazgos sobre Seguridad**

#### **Muerte**

Un ECA (17) reportó 39.1% de decesos en el grupo add-on (Mirtazapina + Metilfenidato, 30 mg y 10 mg respectivamente) y 53.8% en el grupo placebo. La diferencia entre los dos grupos no fue significativa (RR 1.815; IC 95%: 0.689-4.783,  $p = 0.022$ ).

#### **Síntomas generales**

En un ECA, el grupo con estrategia add-on (Mirtazapina + metilfenidato versus placebo) no mostró diferencias entre ambos grupos para síntomas generales como fiebre, cefalea, dolor y sepsis (RR 0.951; IC 95%: 0.833-1.086,  $p= 0.458$ ) (17)

#### **Síntomas gastrointestinales**

Un ECA, el grupo con estrategia add-on (Mirtazapina + metilfenidato versus placebo) no mostró diferencias entre ambos grupos para síntomas gastro intestinales como quejas estomacales, diarrea y vómitos. (RR 1.024; IC 95%: 0.924-1.135,  $p= 0.645$ ) (17).

## **Sintomas neuropsiquiátricos**

En un ECA, el grupo con estrategia add-on (Mirtazapina + metilfenidato versus placebo) no mostró diferencias entre ambos grupos para vértigo, confusión, psicosis, agitación, insomnio, temblores y convulsiones (RR 1.143; IC 95%: 0.958-1.364, p= 0.133) (17).

## **Descontinuación**

La tasa de descontinuación del tratamiento a razón de efectos adversos entre el tratamiento add-on (antidepresivos y antipsicóticos) versus placebo fue significativo, es decir más alto en el grupo de tratamiento add-on. (OR 3.32; IC 95%: 2.35- 4.70, p,0.00001). Adicionalmente, el análisis no mostró diferencias para cada agente anti psicóticos (Aripiprazol, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina).

## **V. CONCLUSIONES**

Se identificó una revision sistemática y un ensayo clínico, que comparan el uso de antipsicóticos añadido a los antidepresivos y el uso de Metilfenidato más Mirtazapina, respectivamente, como estrategia de potenciación para el tratamiento de la depression resistente en pacientes con cáncer.

La evidencia de una revision sistemática muestra que el uso de antipsicóticos y antidepresivos como estrategia de potenciación es superior que placebo para los desenlaces de tasa de respuesta, tasa de respuesta global y tasa de remisión de síntomas, además de reducir el tiempo de tratamiento a corto plazo (cuatro semanas). No existe diferencias entre los agentes antipsicóticos incluidos en los estudios (Aripiprazol, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina).

La tasa de descontinuación del tratamiento fue superior con el uso de antipsicóticos y antidepresivos como estrategia de potenciación comparado con placebo.

La evidencia de un ensayo clinico reporta que el uso de Metildfenidato más Mirtazapina comparado con placebo es eficaz en la reducción en el puntaje de la Escala de Depresión de Montgomery – Asberg (MADRS).

No hay diferencias entre el uso de Metildfenidato más Mirtazapina comparado con placebo en relación a eventos adversos como sintomas generales, gastrointestinales y neuropsiquiátricos.



Un ensayo clínico en 88 pacientes, reportó 39.1% de decesos en el grupo add-on (Mirtazapina + Metilfenidato, 30 mg y 10 mg respectivamente) y 53.8% en el grupo placebo, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre ambas intervenciones.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES**

LE realizó la estrategia de búsqueda, la selección de estudios según títulos y resúmenes, la selección de estudios a texto completo, extracción de datos, lectura crítica y redacción de la primera versión del informe. KH y JS revisaron la versión final del manuscrito.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

## **IX. REFERENCIAS**

1. MINSA. Plan de Salud Mental Perú, 2020 - 2021 (en el contexto COVID 19) [Internet]. 2020. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5092.pdf>
2. Cabrera, L., Mendoza, E., Obando, Patricia. Factores asociados a los niveles de depresión situacional en pacientes oncológicos. 3 [Internet]. 2010;2:96-103. Disponible en: <https://faenf.cayetano.edu.pe/images/pdf/Revistas/2010/febrero/oncologico.pdf>
3. Berrospi-Reyna S, Herencia-Souza M, Soto A. Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú. Acta Médica Peru [Internet]. abril de 2017;34:95–100. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172017000200004&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172017000200004&nrm=iso)
4. Casavilca-Zambrano S, Custodio N, Liendo-Picoaga R, Cancino-Maldonado K, Esenarro L, Montesinos R, et al. Depression in women with a diagnosis of breast cancer. Prevalence of symptoms of depression in Peruvian women with early breast cancer and related sociodemographic factors. Semin Oncol [Internet]. el 1 de octubre de 2020;47(5):293–301. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775420300907>
5. Ministerio de Salud. Dirección General de Promoción de la Salud; Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de Salud Pública y Administración “Carlos Vidal Layseca”. Unidad de Salud Mental. Módulo de Atención Integral en Salud Mental dirigido a trabajadores de primer nivel de atención. Módulo 6: La depresión [Internet]. Ministerio de Salud; 2005. Disponible en: [http://bvs.minsa.gob.pe/local/PROMOCION/208\\_PROM14.pdf](http://bvs.minsa.gob.pe/local/PROMOCION/208_PROM14.pdf)

6. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, et al. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. el 1 de septiembre de 2018;36(25):2647–55.
7. Torta RGV, Ieraci V. Pharmacological management of depression in patients with cancer: practical considerations. *Drugs*. julio de 2013;73(11):1131–45.
8. Pérez-Wehbe AI, Perestelo-Pérez L, Bethencourt-Pérez JM, Cuéllar-Pompa L, Peñate-Castro W. Treatment-resistant depression: A systematic review of systematic reviews. *Int J Clin Health Psychol [Internet]*. el 1 de mayo de 2014;14(2):145–53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1697260014700481>
9. Caldiroli A, Capuzzi E, Tagliabue I, Capellazzi M, Marcatili M, Mucci F, et al. Augmentative Pharmacological Strategies in Treatment-Resistant Major Depression: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. el 2 de diciembre de 2021;22(23).
10. Cantù F, Ciappolino V, Enrico P, Moltrasio C, Delvecchio G, Brambilla P. Augmentation with Atypical Antipsychotics for Treatment-Resistant Depression. *J Affect Disord*. el 1 de febrero de 2021;280(Pt A):45–53.
11. Zhou X, Ravindran AV, Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. abril de 2015;76(4):e487-498.
12. Bennabi D, Charpeaud T, Yroni A, Genty J-B, Destouches S, Lancrenon S, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC Psychiatry*. el 28 de agosto de 2019;19(1):262.
13. Thangathurai D, Roby J, Roffey P. Treatment of resistant depression in patients with cancer with low doses of ketamine and desipramine. *J Palliat Med*. marzo de 2010;13(3):235.
14. Ng CG, Boks MP, Smeets HM, Zainal NZ, de Wit NJ. Prescription patterns for psychotropic drugs in cancer patients; a large population study in the Netherlands. *Psychooncology*. abril de 2013;22(4):762–7.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ [Internet]*. 2009;339. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b2535>
16. Wen XJ, Wang LM, Liu ZL, Huang A, Liu YY, Hu JY. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of the augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder. *Braz J Med Biol Res [Internet]*. 2014;47(7):605–16. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2014000700605](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2014000700605)
17. Ng CG, Boks MP, Roes KC, Zainal NZ, Sulaiman AH, Tan SB, et al. Rapid response to methylphenidate as an add-on therapy to mirtazapine in the treatment of major depressive disorder in terminally ill cancer patients: a four-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol [Internet]*. 2014 [citado el 2 de enero de 4d. C.];24(4):491–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24503279/>

## X. ANEXOS

### ANEXO 01. Estrategias de búsqueda

Base: MEDLINE		
Fecha: 13 de diciembre de 2021		
N°	Término de búsqueda	Resultados
1	(((((neoplasms[MeSH Terms] OR (neoplasias*[Title/Abstract])) OR (neoplasm[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignant*[Title/Abstract])) OR ("malignant neoplasms"[Title/Abstract])) OR ("benign neoplasm"[Title/Abstract]))	4 520 737
2	("Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh]) OR ((depress*[Title/Abstract]) OR ("emotional depression"[Title/Abstract]))	552 923
3	(((((neoplasms[MeSH Terms] OR (neoplasias*[Title/Abstract])) OR (neoplasm[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignant*[Title/Abstract])) OR ("malignant neoplasms"[Title/Abstract])) OR ("benign neoplasm"[Title/Abstract])) AND ((("Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh]) OR ((depress*[Title/Abstract]) OR ("emotional depression"[Title/Abstract]))))	34610
4	("Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Adrenergic Uptake Inhibitors"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation" [Pharmacological Action] OR "Fluvoxamine"[Mesh] OR "Bupropion"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Psychotropic Drugs"[Mesh] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[Mesh]) OR ((antidepress*[Title/Abstract]) OR (antidepressive agent[Title/Abstract])) OR (((tricyclic[Title/Abstract]) OR ("monoamine oxidase inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("serotonin reuptake inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("selective noradrenergic reuptake inhibitors"[Title/Abstract]))	387 663
5	(((((("Drug Synergism"[Mesh] OR "Drug Combinations"[Mesh]) OR "Polypharmacy"[Mesh]) OR "Treatment Switching"[Mesh]) OR "Adjuvants, Pharmaceutical"[Mesh]) OR ((((((("drug synergism"[Title/Abstract]) OR ("drug combinations"[Title/Abstract])) OR (polypharmacy[Title/Abstract])) OR ("treatment switching"[Title/Abstract])) OR ("adjuvants, pharmaceutical"[Title/Abstract])) OR ((((((("dual action"[Title/Abstract]) OR ("triple action"[Title/Abstract])) OR (potentiation[Title/Abstract])) OR (augmentation[Title/Abstract])) OR ("add-on"[Title/Abstract])) OR ("combination"[Title/Abstract])) OR (((("switching"[Title/Abstract]) OR ("concurrent treatment"[Title/Abstract])) OR ("overlapping treatment"[Title/Abstract])) OR ("sequential treatment"[Title/Abstract]))))	1 211 120
6	(((((neoplasms[MeSH Terms] OR (neoplasias*[Title/Abstract])) OR (neoplasm[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignant*[Title/Abstract])) OR ("malignant neoplasms"[Title/Abstract])) OR ("benign neoplasm"[Title/Abstract])) AND ((("Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh]) OR ((depress*[Title/Abstract]) OR ("emotional depression"[Title/Abstract])))) AND ((("Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Adrenergic Uptake Inhibitors"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"	336

	[Pharmacological Action] OR "Fluvoxamine"[Mesh] OR "Bupropion"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Psychotropic Drugs"[Mesh] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] OR "Depression"[Mesh] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[Mesh] OR (((antidepress*[Title/Abstract]) OR (antidepressive agent[Title/Abstract])) OR (((tricyclic[Title/Abstract]) OR ("monoamine oxidase inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("serotonin reuptake inhibitors"[Title/Abstract])) OR ("selective noradrenergic reuptake inhibitors"[Title/Abstract]))) AND (((("Drug Synergism"[Mesh]) OR "Drug Combinations"[Mesh]) OR "Polypharmacy"[Mesh]) OR "Treatment Switching"[Mesh] OR "Adjuvants, Pharmaceutic"[Mesh]) OR (((("drug synergism"[Title/Abstract]) OR ("drug combinations"[Title/Abstract])) OR (polypharmacy[Title/Abstract])) OR ("treatment switching"[Title/Abstract])) OR ("adjuvants, pharmaceutic"[Title/Abstract])) OR (((("dual action"[Title/Abstract]) OR ("triple action"[Title/Abstract])) OR (potentiation[Title/Abstract])) OR (augmentation[Title/Abstract])) OR ("add-on"[Title/Abstract])) OR ("combination"[Title/Abstract])) OR (((("switching"[Title/Abstract]) OR ("concurrent treatment"[Title/Abstract])) OR ("overlapping treatment"[Title/Abstract])) OR ("sequential treatment"[Title/Abstract])))	
--	---	--

Base: LILACS/BVS OPS		
Fecha: 13 de Diciembre de 2021		
N°	Término de búsqueda	Resultados
1	((neoplasms) OR (cancer) OR (cancer) OR (oncology)) OR ((depression) OR ("depression disorder") OR ("depressive symptom") OR ("treatment resistant depression" )) AND (((drug combination) OR (drug synergism) OR (treatment switching) OR (adjuvants, pharmaceutic) OR (drug substitution)) OR ((antidepressant) OR (antidepressive agents) OR (tricyclic antidepressants) OR (second-generation antidepressant)))	526

Base: Cochrane Library		
Fecha: 13 de diciembre de 2021		
N°	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	Resultados
1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	85354
2	(neoplasms):ti,ab,kw OR (neoplasia):ti,ab,kw OR (tumor):ti,ab,kw OR ("malignant neoplasm"):ti,ab,kw OR ("benign neoplasm"):ti,ab,kw	125694
3	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	13465
4	MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees	494
5	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	12956
6	("depressive disorder"):ti,ab,kw OR ("depressive symptom"):ti,ab,kw OR ("emotional disorder"):ti,ab,kw OR ("treatment resistant depression"):ti,ab,kw OR ("treatment resistant depressions"):ti,ab,kw	18479
7	#1 OR #2	140710
8	#3 OR #4 OR #5 OR #6	28377
9	#7 AND #8	1086
10	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents, Tricyclic] explode all trees	975
11	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents] explode all trees	5977
12	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents, Second-Generation] explode all trees	1355
13	#10 OR #11 OR #12	5977

## ANEXO 02. Flujograma de selección de estudios

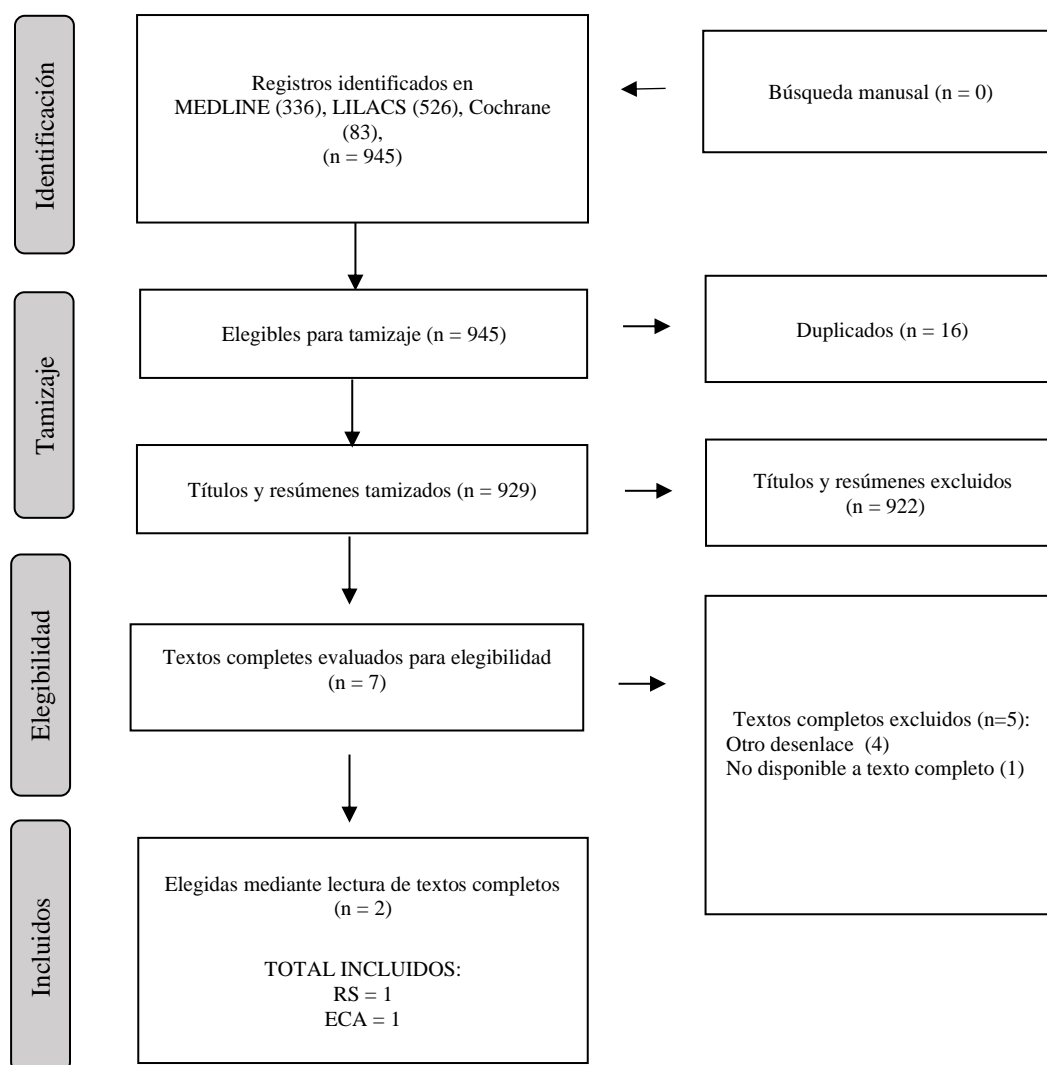


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

**Anexo 03. Tabla con las características de los Estudios EXCLUIDOS.**

Estudio , año	Título	Razón de EXCLUSIÓN
Lovejoy et al. (2000)	Cancer-related depression: Part II--Neurologic alterations and evolving approaches to psychopharmacology	No disponible
Rodin et al . (2007)	Treatment of depression in cancer patients.	No se ajusta al desenlace esperado
Rodriguez et al. ( 2011)	Combined therapy versus usual care for the treatment of depression in oncologic patients: a randomized controlled trial	Desenlace mixto (factor moderador)
Walker et al. (2014)	Treatment of depression in adults with cancer: a systematic review of randomized controlled trials	Desenlace mixto (factor moderador)
Ostuzzi et al. (2018)	Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer	No se ajusta al desenlace esperado

**Anexo 04. Tabla de resumen de la evaluación AMSTAR 2**

Item	Criterios	TIPO DE DOMINIO	Respuestas
	¿El reporte ha sido publicado y certificado por una revisión por pares?		SI
1	<p><b>¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO? (SI/NO)</b></p> <p><b>SI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Población</li> <li>• Intervención</li> <li>• Comparación</li> <li>• Resultado (Outcome)</li> </ul> <p><b>Opcional</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventana temporal de seguimiento</li> </ul>	NO CRITICO	SI
2	<p><b>¿El reporte contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo? (SI / SI PARCIAL / NO)</b></p> <p><b>Si PARCIAL</b></p> <p>Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregunta(s) de la revisión</li> <li>• Una estrategia de búsqueda</li> <li>• Criterios de inclusión / exclusión</li> <li>• Evaluación del riesgo de sesgo</li> </ul> <p><b>SI</b></p> <p>Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara, y</li> </ul>	CRITICO	SI

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un plan para investigar causas de heterogeneidad</li> <li>• <b>Justificación para cualquier desviación del protocolo</b></li> </ul>		
3	<p><b>¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión? (SI/NO)</b> Para <b>SI</b>, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o</li> <li>• Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o</li> <li>• Explicación para incluir ambos: ECA y EINA</li> </ul>	NO CRITICO	SI
4	<p><b>¿ Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva? (SI / SI PARCIAL / NO)</b> Para <b>SI PARCIAL</b> (TODO lo siguiente):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)</li> <li>• Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda</li> <li>• Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)</li> </ul> <p>Para <b>SI</b>, también debería tener (TODO lo siguiente):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos</li> <li>• Haber buscado en registros de ensayos/estudios</li> <li>• Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio</li> <li>• Haber buscado literatura gris, si correspondiese</li> <li>• Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo</li> </ul>	CRITICO	SI
5	<p><b>¿Los autores realizaron la selección de estudios por duplicado? (SI/NO)</b> Para <b>SI</b>, UNA de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o</li> <li>• Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor</li> </ul>	NO CRITICO	SI
6	<p><b>¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado? (SI/NO)</b> Para <b>SI</b>, UNA de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o</li> <li>• Dos revisores extractaron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por un solo revisor</li> </ul>	NO CRITICO	SI



7	<p><b>¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? (SI / SI PARCIAL / NO)</b></p> <p><b>SI PARCIAL</b> (TODO lo siguiente):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión</li> </ul> <p>Para <b>SI</b>, también describe (TODO lo siguiente):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante</li> </ul>	CRITICO	NO
8	<p><b>¿ Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (SI / SI PARCIAL / NO)</b></p> <p><b>SI PARCIAL</b> (TODO lo siguiente):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poblaciones</li> <li>• Intervenciones</li> <li>• Comparadores</li> <li>• Resultados</li> <li>• Diseños de investigación</li> </ul> <p>Para <b>SI</b>, también describe (TODO lo siguiente):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Población en detalle</li> <li>• Ámbito del estudio</li> <li>• Marco temporal para el seguimiento</li> <li>• Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)</li> </ul>	NO CRITICO	SI
9	<p><b>¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión? (SI / SI PARCIAL / NO)</b></p> <p><b>Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)</b> Para <b>SI PARCIAL</b> debe haber valorado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enmascaramiento de la asignación, y</li> <li>• Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)</li> </ul> <p>Para <b>SI</b>, también debe haber valorado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generación de la secuencia aleatoria, y</li> <li>• Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos</li> </ul> <p><b>Estudios No Aleatorizados de Intervención</b> Para <b>SI PARCIAL</b> debe haber valorado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sesgo de confusión, y</li> </ul>	CRITICO	SI

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sesgo de selección</li> </ul> <p>Para <b>SI</b>, también debe haber valorado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y</li> <li>• Reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos</li> </ul>		
10	<p><b>¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión? (SI/NO)</b></p> <p>Para <b>SI</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe haber informado sobre las fuentes de financiamiento para los estudios individuales incluidos en la revisión</li> </ul> <p>Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica</p>	NO CRITICO	NO
11	<p><b>Si realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? (SI/ NO/ NO META-ANALISIS)</b></p> <p><b>Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)</b></p> <p>Para <b>SI</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y</li> <li>• Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e</li> <li>• Investigaron las causas de la heterogeneidad</li> </ul> <p><b>Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)</b></p> <p>Para <b>SI</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y</li> <li>• Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y</li> <li>• Combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos cuando las estimaciones de efecto ajustado no hubieran estado disponibles, y</li> <li>• Reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión</li> </ul>	CRITICO	SI
12	<p><b>Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? (SI/ NO/ NO META-ANALISIS)</b></p> <p>Para <b>SI</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o</li> <li>• Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto</li> </ul>	NO CRITICO	SI
13	<p><b>¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión? (SI/ NO)</b></p> <p>Para <b>SI</b>:</p>	CRITICO	SI

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o</li> <li>• Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados</li> </ul>		
14	<p><b>¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión? (SI/ NO)</b></p> <p>Para <b>SI</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o</li> <li>• Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.</li> </ul>	NO CRITICO	SI
15	<p><b>¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión? (SI/ NO/ NO META-ANALISIS)</b></p> <p>Para <b>SI</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación</li> </ul>	CRITICO	SI
16	<p><b>¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión? (SI/ NO)</b></p> <p>Para <b>SI</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o</li> <li>• Los autores describen sus fuentes de financiamiento y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.</li> </ul>	NO CRITICO	SI
<b>Puntaje</b>			14
<b>Número de debilidades críticas</b>			0
<b>Confianza General</b>			BAJA

*Fuente: Elaboración propia.*

## Anexo 05. Tabla resumen de los hallazgos

### Eficacia

Desenlace:	Antidepresivo potenciado	Autor y referencia	N° de estudios	N° de participantes	Estimador del efecto	Valor (IC 95%)
Respuesta a la potenciación del tratamiento antidepresivo – Add-on Metilfenidato	MTZ + MTG vs MTZ + placebo	Ng et al (2014)	1	MTZ + MTF = 44 MTZ + Placebo = 44	DM	-6.28, p < 0.01
Respuesta al tratamiento add-on con antipsicóticos	Antidepresivo + Antipsicótico vs placebo	Wen et al (2014)	1	Antidepresivo + Antipsicótico = 676 Placebo = 297	TR TRG	1.90 [IC 95%: 1.61 – -2.23, z = 7.74] 1.68 [IC95%: 1.45 – 1.94, z = 7.04, p=0.0001])
Diferencias en el tiempo de tratamiento: a corto (4 semanas) y largo plazo (6 a 12 semanas))	Antidepresivo + Antipsicótico vs placebo	Wen et al (2014)	1	Antidepresivo + Antipsicótico = 676 Placebo = 297	OR	1.68 [IC 85%: 1.45 – 1.94, p<0.001])

MTZ: Mirtazapina, MTF: Metilfenidato, CC: Coeficiente de correlación, OR: Odds Ratio, DM: Diferencia de medias ; \* valor estadísticamente significativo

Seguridad

Desenlace:	Antidepresivo potenciado	Autor y referencia	Nº de estudios	Nº de participantes	Valores estadísticos
Muerte	MTZ + MTG vs MTZ + placebo	Ng et al (2014)	1	MTZ + MTF = 44  MTZ + Placebo = 44	RR 1.815 [IC 95%: 0.689 – 4.783, p=0.225]
Síntomas generales ( fiebre, dolor de cabeza, dolor, sepsis)	MTZ + MTG vs MTZ + placebo	Ng et al (2014)	1	MTZ + MTF = 44  MTZ + Placebo = 44	RR 0.951 [IC95%: 0.833-1.086, p= 0.458]
Síntomas digestivos	MTZ + MTG vs MTZ + placebo	Ng et al (2014)	1	MTZ + MTF = 44  MTZ + Placebo = 44	RR 1.024 [IC95%: 0.924-1.135, p= 0.645]
Síntomas del Sistema nervioso	MTZ + MTG vs MTZ + placebo	Ng et al (2014)	1	MTZ + MTF = 44  MTZ + Placebo = 44	RR 1.143 [IC95%: 0.958-1.364, p= 0.133]
Descontinuación por efectos adversos	Antidepresivo + Antipsicótico vs placebo	Wen et al (2014)	1	Antidepresivo + Antipsicótico = 676  Placebo = 297	OR 3.32 [IC 95%: 2.35- 4.70, p,0.00001]).

MTZ: Mirtazapina, MTF: Metilfenid OR: Odds Ratio; DME: Diferencia de media estandarizada; DS: Desviación Estandar; \* proporciones o porcentajes con valor estadísticamente significativo