

RECOMENDACIÓN T.10

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Depresión en Adolescentes - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas menores de 15 años con diagnóstico de depresión y suicidalidad ¿Se debe agregar risperidona como potenciador a inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) por sobre usar solo inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS)?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas menores de 15 años con diagnóstico de depresión y suicidalidad.

Intervención: Agregar risperidona como potenciador a inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS).

Comparación: Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS).

Desenlace (outcome): Remisión de los síntomas, recaída, mortalidad, ideación suicida medido en BSSI, efectos extrapiramidales generales, ganancia de peso (>7%), efectos asociados a la hiperprolactinemia.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Unipolar depressive disorder”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 17 revisiones sistemáticas que incluyeron ocho estudios primarios, de los cuales cinco corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Agregar risperidona para depresión](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	17 [1-17]
Estudios primarios	5 ensayos [18-22], 3 estudios observacionales [23-25].

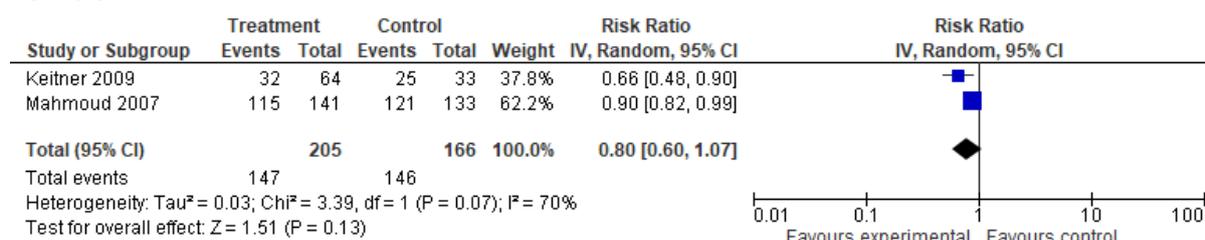
Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose una revisión sistemática [7] que incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes [19-22], por lo que se decidió reutilizar sus metanálisis para construir la tabla resumen de resultados. Un ensayo [18] incluido en la matriz y no en la revisión sistemática [13] fue excluido ya que comparó agregar al tratamiento antidepresivo (paroxetina) distintos tipos de fármacos (risperidona, buspirona, trazodona, ácido valpróico).

Para el desenlace suicidio se extrajeron las conclusiones de otra revisión sistemática [9], la cual incluye al único estudio que evaluó este desenlace [19]. Sin embargo, el primario no entrega datos suficientes para calcular la diferencia de medias (no reporta desviación estándar del grupo intervención), por lo que sus conclusiones se presentan de manera narrativa.

Metanálisis

Remisión

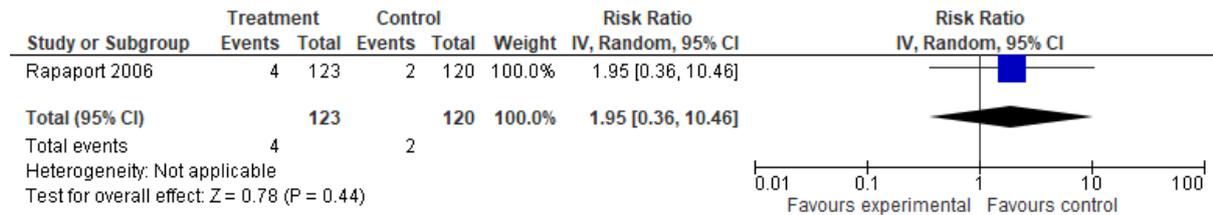


Recaída

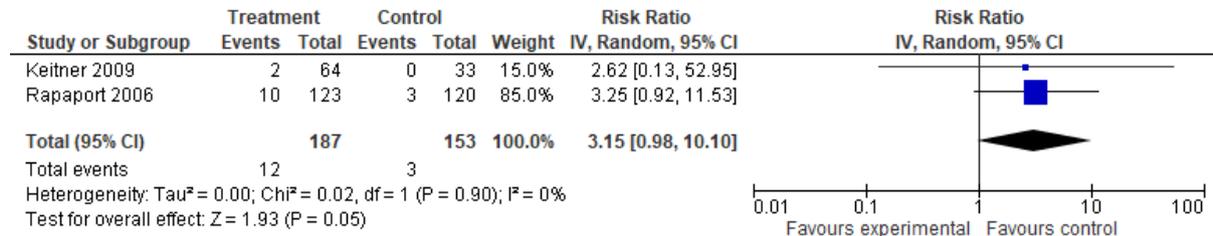


¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Efectos extrapiramidales generales



Aumento de peso



Efectos asociados a la hiperprolactinemia

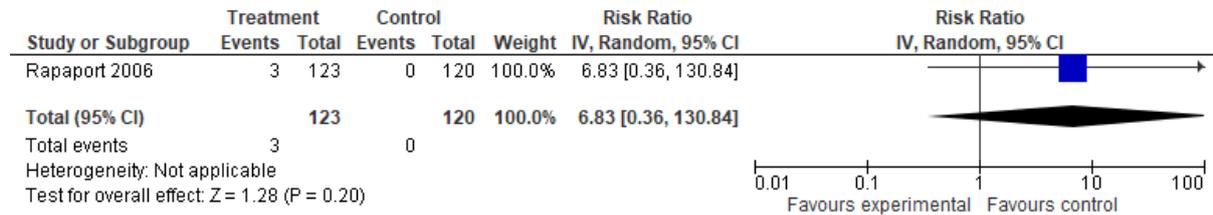


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

AGREGAR RISPERIDONA COMO POTENCIADOR A INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTURA DE SEROTONINA COMPARADO CON SOLO INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTURA DE SEROTONINA PARA MENORES DE 15 AÑOS CON DEPRESIÓN Y SUICIDALIDAD.						
Pacientes	Personas menores de 15 años con diagnóstico de depresión y suicidalidad.					
Intervención	Agregar risperidona como potenciador a inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS).					
Comparación	Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS).					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
	-- Estudios/pacientes	ISRS	Risperidona + ISRS	Diferencia (IC 95%)		
Remisión de los síntomas	RR 0,8 (0,60 a 1,07) -- 2 ensayos /371 pacientes [20, 21]	880 por 1000	704 por 1000	Diferencia: 176 menos (352 menos a 62 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Risperidona podría disminuir la remisión de los síntomas. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Recaída	RR 0,98 (0,77 a 1,23) -- 1 ensayo /243 pacientes [22]	542 por 1000	531 por 1000	Diferencia: 11 menos (125 menos a 125 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Risperidona podría disminuir la recaída. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Mortalidad	Un ensayo midió mortalidad, pero no hubo eventos en ninguno de los dos grupos. El resto de los ensayos no lo midió o reportó.				--	--
Ideación suicida medido en BSSI	-- 1 ensayo / 24 pacientes [19]	En el grupo risperidona, el puntaje final en la escala fue de 14,93 puntos, en cambio en el grupo placebo fue de 19,29 ± 10,77. (No se entrega desviación estándar del grupo intervención, por lo cual no es posible construir un intervalo de confianza, pero si entrega p = 0,0611)			⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	Risperidona podría tener poco efecto en ideación suicida. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos extrapiramidales generales	RR 1,95 (0,36 a 10,46) -- 1 ensayo / 243 pacientes [22]	17 por 1000	33 por 1000	Diferencia: 16 más (11 menos a 158 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,3} Moderada	Risperidona probablemente aumenta el riesgo de efectos extrapiramidales generales.
Ganancia de peso (>7%)	RR 3,15 (0,98 a 10,10) -- 2 ensayos / 340 pacientes [21, 22]	20 por 1000	62 por 1000	Diferencia: 42 más (0 a 178 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,3} Moderada	Risperidona probablemente aumenta el riesgo de ganancia de peso.
Efectos asociados a la hiperprolactinemia ***	RR 6,83 (0,36 a 130,84) -- 1 ensayo/243 pacientes [22]	Hubo 3 eventos en el grupo intervención y no hubo eventos en el grupo control.			⊕⊕⊕○ ^{1,3} Moderada	Risperidona probablemente aumenta el riesgo de efectos asociados a la hiperprolactinemia.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo SIN risperidona** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON risperidona** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**BSSI: Escala que mide la ideación suicida, va de 0 a 38 puntos, donde a mayor puntaje mayor ideación suicida.

***Principalmente galactorrea.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que no está clara la generación de secuencia de aleatorización, ni ocultamiento de ésta. Además, dos de los estudios incluidos poseen reporte selectivo de los datos.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo conlleva una decisión diferente.

³ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por indirecta, ya que los pacientes incluidos en los estudios corresponden a pacientes adultos (18 a 65 años). Además, todos los ensayos excluyeron a pacientes con alto riesgo suicida. Finalmente, en algunos estudios los pacientes recibieron diferentes tipos de antidepressivo (ISRS, INSRS, entre otros). En el caso de efectos extrapiramidales y aumento de peso, se decidió no disminuir la certeza de la evidencia ya que los efectos adversos deberían estar presentes independiente de las características de cada persona e incluso podrían aumentar en las más vulnerables.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que cada ensayo presenta una conclusión diferente con I2 de 70%.

Fecha de elaboración de la tabla: Marzo, 2019.

Referencias

1. Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS, Lima MCO. Augmentation strategies for treatment-resistant depression: A literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2007;32(5):415-28.
2. Chen J, Gao K, Kemp DE. Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective. *Current opinion in psychiatry*. 2011;24(1):10-7.
3. Cooper C, Katona C, Lyketsos K, Blazer D, Brodaty H, Rabins P, de Mendonça Lima CA, Livingston G. A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *The American journal of psychiatry*. 2011;168(7):681-8.
4. Fleurence R, Williamson R, Jing Y, Kim E, Tran QV, Pikalov AS, Thase ME. A systematic review of augmentation strategies for patients with major depressive disorder. *Psychopharmacology bulletin*. 2009;42(3):57-90.
5. Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: A systematic review. *Annals of general hospital psychiatry*. 2004;3(1):4.
6. Gao K, Kemp DE, Fein E, Wang Z, Fang Y, Ganocy SJ, Calabrese JR. Number needed to treat to harm for discontinuation due to adverse events in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder with atypical antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(8):1063-71.
7. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(12):CD008121.
8. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The American journal of psychiatry*. 2009;166(9):980-91.
9. Owenby RK, Brown LT, Brown JN. Use of risperidone as augmentation treatment for major depressive disorder. *The Annals of pharmacotherapy*. 2011;45(1):95-100.
10. Papadimitropoulou K, Vossen C, Karabis A, Donatti C, Kubitz N. Comparative Efficacy and Tolerability of Pharmacological and Somatic Interventions in Adult Patients with Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Current medical research and opinion*. 2017;33(4):1-27.
11. Santaguida PL, MacQueen G, Keshavarz H, Levine M, Beyene J, Raina P. Treatment for Depression After Unsatisfactory Response to SSRIs. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 2012;
12. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS medicine*. 2013;10(3):e1001403.
13. Tamayo JM, Rosales-Barrera JI, Villaseñor-Bayardo SJ, Rojas-Malpica C. Literature review on management of treatment-resistant depression. *Salud Ment (Mexico City)*. 2011;34(3):257-266.
14. Wang HR, Woo YS, Ahn HS, Ahn IM, Kim HJ, Bahk WM. Can Atypical Antipsychotic Augmentation Reduce Subsequent Treatment Failure More Effectively Among Depressed Patients with a Higher Degree of Treatment Resistance? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific*

- journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP). 2015;18(8):1-10.
15. 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. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]*. 2014;47(7):605-16.
 16. Wright BM, Eiland EH, Lorenz R. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature. *Pharmacotherapy*. 2013;33(3):344-59.
 17. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, Zhao J, Liu Y, Fang Y, Zhang Y, Xie P. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2015;18(11):pyv060.
 18. Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, Wu Z, Cao L, Yi Z, Hong W, Wang Y, Jiang K, Cui X, Calabrese JR, Gao K, OPERATION Study Team. A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2011;31(5):638-42.
 19. Reeves H, Batra S, May RS, Zhang R, Dahl DC, Li X. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(8):1228-336.
 20. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso CM, Kujawa MJ, Gharabawi-Garibaldi GM. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;147(9):593-602.
 21. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, Ninan PT, Solomon DA, Nemeroff CB, Keller MB. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *Journal of psychiatric research*. 2009;43(3):205-14.
 22. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, Mahmoud RA, Keller MB, Bossie CA, Turkoz I, Lasser RA, Loescher A, Bouhours P, Dunbar F, Nemeroff CB. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2006;31(11):2505-13.
 23. Hirose S, Ashby CR. An open pilot study combining risperidone and a selective serotonin reuptake inhibitor as initial antidepressant therapy. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002;63(8):733-6.
 24. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 1999;60(4):256-9.
 25. Knopf U, Hubrich-Ungureanu P, Thome J. [Paroxetine augmentation with risperidone in therapy-resistant depression]. *Psychiatrische Praxis*. 2001;28(8):405-6.