RECOMENDACIÓN T.9

INFORME DE 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 depresión con autoagresiones o suicidalidad y que requieren antipsicóticos ¿Se debe usar quetiapina en comparación a usar aripiprazol?

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

Población: Personas menores de 15 años con depresión con autoagresiones o suicidalidad y que requieren antipsicóticos.

Intervención: Quetiapina.

Comparación: Aripiprazol.

Desenlace (outcome): Efectividad, efectos adversos.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de "Unipolar depresive 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; PsyclNFO; 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

No se identificaron revisiones sistemáticas o estudios evaluando la población de niños o adolescente, por lo que con el fin de poder informar la decisión clínica relacionada con esta pregunta, se procedió a resumir la evidencia indirecta (población adulta). Se identificaron 14 revisiones sistemáticas que incluyen 41 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a

ensayos aleatorizados. Para más detalle ver "*Matriz de evidencia*"[1], en el siguiente enlace: Antipsicóticos para la depresión resistente al tratamiento.

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	14 [1-14]
Estudios primarios	41 [15-55]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observándose que ningún estudio compara aripiprazol contra quetiapina de forma directa. Sin embargo, se identificó una revisión sistemática de comparaciones múltiples que utiliza la técnica de metanálisis en red (network meta-analysis) [13] que realizó la comparación indirecta entre las dos alternativas de interés, por lo que se decidió utilizar sus resultados para la construcción de tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

Mortalidad en azul y efectos adversos que requieren descontinuación a la izquierda

[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.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

QUETIAPINA COMPARADO CON ARIPIPRAZOL PARA DEPRESIÓN CON AUTOAGRESIONES O CONDUCTAS DEL ESPECTRO SUICIDA QUE REQUIEREN ANTIPSICÓTICOS.				
Pacientes	Personas menores de 15 años con depresión con autoagresiones o suicidalidad y que requieren antipsicóticos.			
Intervención	Quetiapina.			
Comparación	Aripiprazol.			
Desenlaces	**-- Estudios**	**Efecto**	**Certeza de la evidencia (GRADE)**	**Mensajes clave en términos sencillos**
Efectividad*	1 metanálisis en red [13]	DME**: 0,06 menos (0,40 menos a 0,22 más)	⨁⨁◯◯[1] Baja	Podrían existir diferencias mínimas o nulas en efectividad entre quetiapina y aripiprazol, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos**	1 metanálisis en red [13]	OR: 1,09 (IC 95%: 0,41 a 3,85)	⨁◯◯◯[1,2] Muy baja	Quetiapina comparado con aripiprazol podría aumentar efectos adversos que requieren descontinuación. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.
OR: Odds ratio.
DME: Diferencia de medias estandarizada.
GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
*Efectividad definida como mejoría en diversas escalas de síntomas depresivos.
**Efectos adversos que conllevan a descontinuación. SIn embargo, la revisión sistemática no detalla específicamente, pero señala que los efectos adversos varían dependiendo del antipsicótico siendo algunos acatisia, sedación, síndrome metabólico, entre otros.
*** La diferencia de medias estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas y es difícil de interpretar clínicamente. Una regla general es que valores menores a 0,2 son de poca relevancia clínica, valores de 0,5 de relevancia moderada y 0,8 relevancia clínica importante.
[1] Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles, ya que proviene de una comparación indirecta mediante network metanálisis, y porque no proviene de estudios en adolescentes.
[2] Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.
Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Arbaizar B, Dierssen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Llorca J. Aripiprazole in major depression and mania: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. General hospital psychiatry. 2009;31(5):478-83.
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. Edwards S, Hamilton V, Nherera L, Trevor N. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2013;17(54):1-190.
4. 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.
5. Luan S., Wan H., Zhang L., Zhao H.. Efficacy, acceptability, and safety of adjunctive aripiprazole in treatment-resistant depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2018;14:467-477.
6. 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.
7. Stimpson N, Agrawal N, Lewis G. Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 2002;181:284-94.
8. 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.
9. Turner P, Kantaria R, Young AH. A systematic review and meta-analysis of the evidence base for add-on treatment for patients with major depressive disorder who have not responded to antidepressant treatment: a European perspective. Journal of psychopharmacology (Oxford, England). 2014;28(2):85-98.
10. 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.
11. 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.
12. Zhornitsky S, Potvin S, Moteshafi H, Dubreucq S, Rompré PP, Stip E. Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. International clinical psychopharmacology. 2011;26(4):183-92.
13. 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.

14. 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.
15. Amore M, Jori MC. Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50-100 mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double-blind, parallel group study. International clinical psychopharmacology. 2001;16(6):317-24.
16. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. Journal of affective disorders. 2010;127(1-3):19-30.
17. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. The Journal of clinical psychiatry. 2009;70(4):540-9.
18. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Adson D, Taylor L, Hazel J, Marcus RN. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. CNS spectrums. 2009;14(4):197-206.
19. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Khan A. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. The Journal of clinical psychiatry. 2007;68(6):843-53.
20. Boyer, P, Lecrubier, Y. Atypical antipsychotic drugs in dysthymia: placebo controlled studies of amisulpride versus imipramine, versus amineptine. European Psychiatry. 1996;11(3):135s-140s.
21. Cassano GB, Jori MC. Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: a randomized, double-blind, parallel group study. International clinical psychopharmacology. 2002;17(1):27-32.
22. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. Depression and anxiety. 2006;23(6):364-72.
23. Costa-E-Silva J.. Treatment of dysthymic disorder with low-dose amisulpride [Traitement des dysthymies par de faibles doses d´amisulpride]. Annales de Psychiatrie. 1990;3:242-9.
24. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. The Journal of clinical psychiatry. 2009;70(4):526-39.
25. Datto C, Lam R, Lepola U, Sweitzer D, Eriksson H, Brecher M.. Double-blind study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy for maintenance treatment of major depressive disorder (MDD). 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 2008;
26. Fava M, Mischoulon D, Iosifescu D, Witte J, Pencina M, Flynn M, Harper L, Levy M, Rickels K, Pollack M. A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study). Psychotherapy and psychosomatics. 2012;81(2):87-97.

27. Feng H, Meifang C, Yunhai T.. Efficacy of olanzapine and fluoxetine combination therapy in treatment-resistant depression. Zheijang Pract Med. 2008;13:117-118.
28. Franco MM, Figueira ML, Petrov P, Rihmer Z, Vavrusov L, Dencker-Vansvik E. Quetiapine XR monotherapy and quetiapine XR + ongoing antidepressant vs lithium + ongoing AD for Stage II treatment-resistant major depressive disorder. Published in: European Neuropsychopharmacology. 2010;20(3):S347.
29. Kamijima K, Higuchi T, Ishigooka J, Ohmori T, Ozaki N, Kanba S, Kinoshita T, Koyama T, ADMIRE Study Group. Aripiprazole augmentation to antidepressant therapy in Japanese patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (ADMIRE study). Journal of affective disorders. 2013;151(3):899-905.
30. 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.
31. Khullar A, Chokka P, Fullerton D, McKenna S, Blackman A.. Quetiapine as treatment of non-psychotic unipolar depression with residual symptoms: double blind, randomized, placebo controlled study. American Psychiatric Association Annual Meeting,. 2006;
32. Lecrubier Y, Boyer P, Turjanski S, Rein W. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. Amisulpride Study Group. Journal of affective disorders. 1997;43(2):95-103.
33. Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, Karp JF, Newcomer JW, Anderson SJ, Dew MA, Butters MA, Stack JA, Begley AE, Reynolds CF. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2015;386(10011):2404-12.
34. Liebowitz M, Lam RW, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. Depression and anxiety. 2010;27(10):964-76.
35. Lin CH, Lin SH, Jang FL. Adjunctive low-dose aripiprazole with standard-dose sertraline in treating fresh major depressive disorder: a randomized, double-blind, controlled study. Journal of clinical psychopharmacology. 2011;31(5):563-8.
36. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, Trivedi MH, Thase ME, Berman RM. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of clinical psychopharmacology. 2008;28(2):156-65.
37. Mattingly GW, Ilivicky HJ, Canale JP, Anderson RH. Quetiapine augmentation for treatment-resistant depression. American Psychiatric Association 159th Annual Meeting. Toronto, Ontario. 2006;
38. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. Depression and anxiety. 2007;24(7):487-94.
39. Möller H. Long-term studies of antipsychotic drugs in schizophrenia - discussion. European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists. 1996;11(3):135-6.

40. 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.
41. Ravizza L. Amisulpride in medium-term treatment of dysthymia: a six-month, double-blind safety study versus amitriptyline. AMILONG investigators. Journal of psychopharmacology (Oxford, England). 1999;13(3):248-54.
42. 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.
43. Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, Sanger TM, Tollefson GD. A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. Journal of clinical psychopharmacology. 2004;24(4):365-73.
44. Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, Sanger TM, Tollefson GD. A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. Journal of clinical psychopharmacology. 2004;24(4):365-73.
45. Rüther E, Degner D, Munzel U, Brunner E, Lenhard G, Biehl J, Vögtle-Junkert U. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. Pharmacopsychiatry. 1999;32(4):127-35.
46. Schüle C, Baghai TC, Eser D, Hecht S, Hermisson I, Born C, Häfner S, Nothdurfter C, Rupprecht R. Mirtazapine monotherapy versus combination therapy with mirtazapine and aripiprazole in depressed patients without psychotic features: a 4-week open-label parallel-group study. The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 2007;8(2):112-22.
47. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. The American journal of psychiatry. 2001;158(1):131-4.
48. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, Briggs SD, Tollefson GD. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. The Journal of clinical psychiatry. 2005;66(10):1289-97.
49. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission: a double-blind, comparative study. Journal of affective disorders. 1998;48(1):47-56.
50. Study 003. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, Eriksson H. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP). 2010;13(7):917-32.

51. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, Case M, Henley DB, Sanger TM, Watson SB, Dubé S. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. The Journal of clinical psychiatry. 2007;68(2):224-36.
52. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, Case M, Henley DB, Sanger TM, Watson SB, Dubé S. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. The Journal of clinical psychiatry. 2007;68(2):224-36.
53. Weisler R, Joyce M, McGill L, Lazarus A, Aström M, Brecher M.. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy for major depressive disorder (MDD): a double-blind, placebo-controlled study. 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 2008;
54. Weisler R, Joyce M, McGill L, Lazarus A, Szamosi J, Eriksson H, Moonstone Study Group. Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. CNS spectrums. 2009;14(6):299-313.
55. Clifford, E. M., Whale, R., Sharp, T., et al. Effect of penbutolol on neuroendocrine responses to buspirone and mood in SSRI-refractory patients: A preliminary study. Human Psychopharmacology. 1999;14:273-277