

*"Año de la Consolidación democrática"*

**DIRECCIÓN DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS**

**EQUIPO DE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

---

Medicamento Solicitado	<b>Citalopram 20mg tabletas</b>
Institución:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)
Condición(es) clínica(s) asociada(s):	Depresión
Alternativas del PNME 2005:	No se consigna en la solicitud
Motivo de la solicitud:	Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNME
Dosificación Diaria:	20-40mg/día
Vía de administración:	oral
Costo diario S/.	4.25
Otros datos de la Solicitud:	

---

<b>Bimestre</b>	<b>Casos estimados:</b>	<b>Cantidad solicitada</b>	<b>Cantidad adquirida</b>
Mar-Abr 2005	No se consignó	20	150
<b>TOTAL</b>	<b>-----</b>	<b>20</b>	<b>150</b>

---

*"Año de la Consolidación democrática"*

## INFORME TÉCNICO Nº 10 – 2006

### Citalopram 20mg tabletas

#### II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

---

Alternativas del PNME:	Amitriptilina clorhidrato 10mg tabletas Amitriptilina clorhidrato 25mg tabletas Fluoxetina 20mg tabletas
ATC/DCI:	N SISTEMA NERVIOSO N06 PSYCHOANALEPTICOS N06A ANTIDEPRESIVOS N06AB Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina N06AB04 Citalopram
DDD:	20 mg VO
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS:	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Marzo 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Depresión

---

#### INTRODUCCION

- La depresión es uno de los problemas de salud mental más importantes en los ámbitos de atención primaria y secundaria. Se la asocia con una marcada morbilidad personal, social y económica y crea exigencias significativas en los proveedores de servicios de salud en cuanto a la carga de trabajo. El tratamiento es principalmente farmacológico o psicológico. Por muchos años, se ha considerado a la amitriptilina antidepresivo tricíclico (ATC) como uno de los compuestos de referencia para el tratamiento farmacológico de la depresión. Sin embargo, se han introducido en el mercado nuevos fármacos tricíclicos, compuestos heterocíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina y Citalopram en los últimos treinta años. Como resultado, actualmente están disponibles un gran número de fármacos antidepresivos (AD), se han comparado estos AD nuevos con amitriptilina en muchos ensayos controlados aleatorios, pero no se han proporcionado pruebas claras de las ventajas en cuanto a tolerabilidad y eficacia. Por lo tanto, continúa el debate sobre si todavía debe

considerarse la amitriptilina como AD de referencia en el tratamiento farmacológico de la depresión (12).

## **FARMACOLOGIA**

- Citalopram, es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (IRSS) con una estructura química diferente a la de otros IRSS, actúa como un antidepresivo y se presume que la potenciación de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central resulta de la inhibición de la recaptación de serotonina (5-HT). En estudios in vitro e in vivo se ha encontrado que citalopram es un inhibidor de la recaptación de serotonina altamente selectivo, con mínimos efectos en la recaptación de dopamina y norepinefrina. Citalopram carece o tiene muy poca afinidad por los receptores D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, H<sub>1</sub>, colinérgicos muscarínicos, GABA, ni benzodiazepínicos. (4,5,6)
- La FDA aprueba su uso en adultos para el tratamiento de la depresión. Se inicia el tratamiento con 20mg/día vía oral, como dosis única en las mañanas o en las noches, la dosis de mantenimiento es de 40mg/día, el incremento de 20 a 40mg se debe realizar con un intervalo de por lo menos una semana, la dosis máxima es de 60mg/día (6).
- Luego de una dosis oral de 40mg de Citalopram, se alcanza el pico en sangre a las 4 horas. La biodisponibilidad absoluta de citalopram es del 80%, su absorción no es afectada por las comidas. Citalopram y sus metabolitos (demetylcitalopram y didemetylcitalopram) se unen a proteínas plasmáticas en 80%. La biotransformación es hepática con una vida media de 35 horas. En mayores de 60 años después de la administración de una dosis de citalopram el área bajo la curva (AUC) y la vida media se incrementan en 30 y 50% respectivamente, sin embargo después de múltiples dosis estas medidas se incrementan en 23% y 30% respectivamente. Se recomienda una dosis de 20mg para el paciente anciano (6).
- Citalopram es un medicamento no considerado un medicamento esencial en la 14<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (revisada en marzo del 2005) (1) y no se encuentra considerado dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente (2).
- En el Perú, Citalopram se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas de 10mg, 20mg, 40mg de uso por vía oral y se encuentra disponible con 15 Registros Sanitarios vigentes a marzo del presente año (3).

Tabla 1 Número de Registros Sanitarios Vigentes

Medicamento			Registros Sanitarios vigentes
<b>a) Medicamento solicitado:</b>			
Citalopram	20mg	Tableta oral	09 R. S.
<b>b) Medicamentos alternativos del petitorio :</b>			
Amitriptilina clorhidrato	10mg	Tableta oral	01 R. S.
Amitriptilina clorhidrato	25mg	Tableta oral	08 R. S.
Fluoxetina	20mg	Tableta oral	32 R. S.

### **EFICACIA CLINICA**

- En marzo de 2006 se realizó una búsqueda bibliográfica mediante Medline y las bases de datos IDIS (Iowa) y Cochrane, y se obtuvo la ficha técnica de Celexa® de la FDA para este fármaco.
- En la revisión sistemática (12), donde se compara la tolerabilidad y eficacia de la amitriptilina versus otros antidepresivos tricíclicos/heterocíclicos y con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram (8 ensayos clínicos randomizados)), en relación a la eficacia general de la amitriptilina, se tomaron en cuenta 100 ECA y la estimación del odds-ratio (OR) general para los pacientes que respondieron al tratamiento demostró que más sujetos respondieron a la amitriptilina en comparación con el grupo control de otros antidepresivos (AD) (OR: 1,12, IC95%: 1,01;1,23). El número necesario a tratar (NNT) era 50 sujetos. La estimación de la eficacia de amitriptilina y AD de control en un resultado continuo, realizado sobre 1993 y 2001 sujetos respectivamente, reveló un tamaño del efecto que también favoreció significativamente a la amitriptilina. El análisis de 18 estudios que comparaban amitriptilina con ISRS proporcionó un OR para los pacientes que respondieron al tratamiento de 1,12 (IC95%: 0,93; 1,35), lo que indica una ventaja no significativa para la amitriptilina (NNT = 33). Además, la amitriptilina fue más eficaz que los AD de control en pacientes hospitalizados (OR 1,22; IC95%: 1,04; 1,42; NNT = 24), pero no en pacientes ambulatorios (OR 1,01; IC95%: 0,88; 1,17; NNT = 200). La amitriptilina fue menos tolerada que los AD de control en pacientes ambulatorios (OR 0,90; IC95%: 0,81; 0,99; NNT = 91), pero no en pacientes hospitalizados (OR 1,09; IC95%: 0,95; 1,25; NNT = 77). La conclusión de esta revisión sistemática indica que la amitriptilina es al menos, tan eficaz como otros tricíclicos o antidepresivos más nuevos; sin embargo los efectos adversos son mayores. Al compararla con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina,

*"Año de la Consolidación democrática"*

la amitriptilina fue menos tolerada, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

- En otra revisión sistemática (13), donde se evaluó la tolerabilidad comparativa de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos/heterocíclicos, en la que se incluyeron 136 ensayos, se encontró que menos personas abandonaron el tratamiento con ISRS en comparación con el grupo que recibía antidepresivos tricíclicos/heterocíclicos (OR: 1.21, IC 95%: 1.12;1.30). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al total de deserciones entre los ISRS y los tricíclicos antiguos o de nueva generación. Cuando se compararon los ISRS contra los antidepresivos heterocíclicos, se encontró una diferencia no significativa que favorecía a los ISRS. El perfil de baja tolerabilidad de los antiguos tricíclicos se explica por las diferencias encontradas en las deserciones por efectos secundarios, y no por su ineficacia, las conclusiones presentadas por los autores fue: si bien los ISRS parecen mostrar ciertas ventajas sobre los medicamentos tricíclicos en términos del total de deserciones, esta ventaja es relativamente modesta. Estos resultados se basan en ensayos controlados aleatorios de corta duración y pueden no ser generalizables a la práctica clínica.
- En la revisión sistemática (14) donde se evaluó la eficacia relativa de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRSs) comparados a otros antidepresivos. Noventa y ocho ensayos (8 ensayos clínicos de Citalopram) aportaron datos para el análisis de eficacia relativa de los ISRSs y drogas relacionadas con antidepresivos de comparación. El análisis de eficacia se basó en 5044 pacientes tratados con un ISRS o droga relacionada y en 4510 tratados con un antidepresivo alternativo. La conclusión de la revisión fue que no hay ninguna diferencia clínicamente significativa de efectividad entre los inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina y los antidepresivos tricíclicos. Las decisiones de tratamiento necesitan ser basadas en las consideraciones relativas a la aceptabilidad por parte del paciente, toxicidad y costes.
- En un meta-análisis (18), donde se comparó la eficacia y tolerabilidad de los ISRS con los antidepresivos tricíclicos (ATC) como antidepresivos. Los datos de eficacia se calcularon a partir de 102 ensayos clínicos randomizados (10,706 pacientes), los datos de tolerabilidad a partir de 95 ensayos clínicos randomizados (10,553). Se encontró que no hay diferencias en la eficacia entre los ISRS y los ATC. Los ATC fueron más eficaces en pacientes hospitalizados y la amitriptilina fue más eficaz que los ISRS comparados, pero no se pueden excluir sesgos en las publicaciones. Los ISRS fueron mejores tolerados, con tasas globales de abandono menor (RR: 0.88, IC95%:0.83; 0.93, NNT: 26) y por efectos adversos (RR: 0.73, 0.67; 0.80; NNT: 33), se concluye que la eficacia global entre estas dos clases son comparables, pero los ISRS no han probado ser tan efectivos como los ATC y la amitriptilina en pacientes

*"Año de la Consolidación democrática"*

hospitalizados. Los ISRS tienen una ventaja modesta en términos de tolerabilidad contra los ATC.

## **SEGURIDAD**

- La incidencia de eventos adversos fue mayor del 2% en pacientes (1063) que recibieron Citalopram entre 10-80mg/día en ensayos clínicos comparado con placebo durante 6 semanas de duración. Un retardo en la eyaculación (en varones), es el único efecto adverso observado con una incidencia mayor a 5% y por lo menos el doble de incidencia en el grupo placebo (7).
- Los eventos adversos en ensayos clínicos precomercialización relacionados con Citalopram se muestran en la tabla 2. Otros eventos adversos observados frecuentemente en pacientes que recibieron Citalopram a dosis múltiples de 10 a 80mg/día, en todos los ensayos clínicos (4422 pacientes) son: *A nivel cardiovascular*: taquicardia, hipotensión e hipotensión postural; *A nivel sistema nervioso central y periférico*: parestesia, migraña; *Gastrointestinal*: aumento de salivación, flatulencia; *Metabólico*: disminución de peso, aumento de peso; *Psiquiátrico*: disturbios en la concentración, amnesia, apatía, depresión, aumento del apetito, empeoramiento de la depresión, intento de suicidio, confusión; *Aparato reproductivo*: amenorrea; *Respiratorio*: tos; *Piel*: rash, prurito; *Urinario*: poliuria. (7).
- Se estima que casi 30 millones de pacientes han sido tratados con Citalopram desde que se introdujo al mercado, y se han reportado los siguientes eventos adversos asociados a Citalopram: insuficiencia renal aguda, acatisia, reacción alérgica, anafilaxia, angioedema, coreoatetosis, dolor torácico, delirio, discinesia, equimosis, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, hemorragia gastrointestinal, gran mal, convulsiones, anemia hemolítica, necrosis hepática, mioclonus, síndrome neuroléptico maligno, nistagmus, pancreatitis, priapismo, prolactinemia, disminución del tiempo de protrombina, prolongación del intervalo QT, rbdomiolisis, síndrome de serotonina, aborto espontáneo, trombocitopenia, trombosis, arritmia ventricular, Torsades de pointes y síndrome de retiro de Citalopram. (7)

Tabla 2 Porcentaje de eventos adversos relacionados con Citalopram en ensayos clínicos controlados con Placebo

Eventos adversos	Citalopram N=1063	Placebo N=446
<b>Sistema Nervioso Autónomo</b>	%	%
Boca seca	20	14
Aumento sudoración	11	9
<b>Sistema Nervioso Periférico y Central</b>		
Tremor	8	6
Gastrointestinal		
Nausea	21	14
Diarrea	8	5
Dispepsia	5	4
Vómitos	4	3
Dolor abdominal	3	2
<b>Generales</b>		
Fatiga	5	3
Fiebre	2	<1
<b>Sistema músculo esquelético</b>		
Artralgia	2	1
Mialgia	2	1
<b>Psiquiátricos</b>		
Somnolencia	18	10
Insomnia	15	14
Ansiedad	4	3
Anorexia	4	2
Agitación	3	1
Dismenorrea	3	2
Disminución de la Libido	2	<1
Bostezos	2	<1
<b>Sistema Respiratorio</b>		
Infección Respiratoria Aguda	5	4
Rinitis	5	3
Sinusitis	3	<1
<b>Urogenital</b>		
Desorden en la eyaculación	6	1
Impotencia	3	<1

### Precauciones de empleo (6,7)

#### Poblaciones especiales

- Citalopram es un medicamento considerado por la FDA como un medicamento de categoría C (estudios en animales muestran evidencia que tiene efectos teratogénicos en el feto, pero no hay estudios controlados en mujeres). Usar en gestantes sólo si el beneficio supera al riesgo. Evitar en la lactancia, pues Citalopram se excreta por la leche materna.

#### Contraindicaciones:

- Uso concomitante con los inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO) e hipersensibilidad a algunos de los productos del Citalopram.

### **Precauciones**

- Suspensión del tratamiento con Citalopram, durante la comercialización de Citalopram y otros IRSS, inhibidores de la recaptación de Noradrenalina y serotonina (IRNS), se han reportado efectos adversos durante la suspensión de estas drogas, particularmente cuando ha sido intempestivamente, como cambios en el humor, irritabilidad, mareos, disturbios sensoriales (parestesias), ansiedad, confusión, cefalea, letargia, labilidad emocional, insomnio e hipomanía; el paciente debe ser monitorizado durante el retiro de Citalopram.
- Incrementa el riesgo de ideación y comportamiento suicida o empeoramiento de la depresión; particularmente en niños y adolescentes, durante los primeros meses de terapia.
- Se debe descartar la posibilidad que un episodio depresivo mayor pueda ser la presentación inicial del desorden bipolar antes de iniciar la terapia antidepresiva.
- Precaución en el manejo de maquinaria peligrosa, incluso en el manejo de automóvil, por un probable déficit en el performance cognitivo y motor.
- Uso en pacientes con enfermedades concomitantes, es limitada la experiencia clínica con Citalopram en pacientes con enfermedades sistémicas, se debe tener precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que producen una alteración del metabolismo o la respuesta hemodinámica.
- Paciente anciano
- Sangrado anormal, el uso concomitante de Citalopram con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina u otras drogas que afectan la coagulación.
- Historia de manía/hipomanía, en ensayos clínicos controlados con Citalopram, se incluyeron algunos pacientes con desorden bipolar y se reportó una activación de manía/hipomanía en 0.2% de 1063 pacientes tratados con Citalopram.
- Historia de convulsiones, estos pacientes fueron excluidos de los estudios precomercialización. En los ensayos clínicos con Citalopram, se reportaron convulsiones en 0.3% de pacientes tratados con Citalopram.
- Hipersensibilidad o secuelas de efectos adversos durante la terapia con otros inhibidores de la recaptación de serotonina
- Insuficiencia hepática o renal severa, en pacientes con daño hepático el clearance de Citalopram disminuye y las concentraciones en plasma se incrementan, la dosis utilizada debe ser la mínima.
- Hiponatremia y síndrome de la secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH), se han reportado varios casos de hiponatremia y SIADH durante el tratamiento con Citalopram, todos estos pacientes se recuperaron con la suspensión de Citalopram y tratamiento médico.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular, Citalopram no se ha evaluado en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable, estos pacientes fueron excluidos durante los estudios precomercialización.



**Interacciones:**

- Citalopram interactúa con los siguientes medicamentos: Aceclofenac, Acemetacin, Alclofenac, Almotriptan, Aspirin, Benoxaprofen, Bromfenac, Bufexamac, Buspirone, Cannabis, Carprofen, Celecoxib, Clonixin, Clorgyline, Clozapine, Dehydroepiandrosterone, Desipramine, Dexfenfluramine, Dexketoprofen, Diclofenac, Diflunisal, Dipyrrone, Droperidol, Droxicam, Eletriptan, Etodolac, Etofenamate, Etoricoxib, Felbinac, Fenbufen, Fenfluramine, Fenoprofen, Fentiazac, Floctafenine, Flufenamic Acid, Flurbiprofen, Frovatriptan, Furazolidone, Ginkgo, Hydroxytryptophan, Ibuprofen, Imipramine, Indomethacin, Indoprofen, Iproniazid, Irinotecan, Isocarboxazid, Isoxicam, Ketoprofen, Ketorolac, Levomethadyl, Linezolid, Lithium, Lornoxicam, Meclofenamate, Mefenamic Acid, Meloxicam, Metoprolol, Moclobemide, Morniflumate, Nabumetone, Naproxen, Naratriptan, Nialamide, Niflumic Acid, Nimesulide, Oxaprozin, Parecoxib, Pargyline, Phenelzine, Phenylbutazone, Pirazolac, Piroxicam, Pirprofen, Procarbazine, Propyphenazone, Proquazone, Rifampin, Rizatriptan, Rofecoxib, Selegiline, Sibutramine, St John's Word, Sulindac, Sumatriptan, Suprofen, Tenidap, Tenoxicam, Tiaprofenic, AcidTolmetin, Toloxatone, Tramadol, Tranylcypromine, Valdecoxib, Zolmitriptan y Zomepirac
- La actual evidencia indica que no hay una clara relación entre los ISRS y un incremento del riesgo de suicidio en adultos, pero los ISRS y ATC pueden inducir o empeorar el comportamiento o ideación suicida durante el inicio del tratamiento. Esto podría deberse a un incremento en la agitación y activación después del inicio del tratamiento. En niños y adolescentes, los ISRS generalmente tienen más efectos adversos comparado con placebo, y la seguridad de estas drogas esta actualmente en revisión por las autoridades regulatorias en diferentes países (17)

**Acciones tomadas en relación a los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) por las diferentes agencias regulatorias de medicamentos en el mundo:**

- El 2004, la Dirección General de productos para la Salud y de alimentos del Canadá publicó un informe de seguridad (8) de Plaxil (Paroxetina ®), y otros ISRS, como fluoxetine hydrochloride (Prozac ®), **Citaprolam hydrobromide** (celexa ®), Fluvoxamine maleate (luvox ®), Venlafaxine (effexor ®), donde se enfatiza en una mayor advertencia para los ISRSs y los nuevos antidepresivos con respecto al potencial para los cambios en el comportamiento, incluyendo el suicidio. Se aconseja en los pacientes de todas las edades la supervisión clínica rigurosa para los indicadores de ideas suicidas y comportamiento suicida. Esto incluye la supervisión de los cambios emocionales y del comportamiento tipo agitación.
- El 2005, la EMEA (9) publicó, el dictamen final del arbitraje con motivo de la revisión de los casos de suicidio asociados al uso de antidepresivos (ISRS/ISRN, como fluoxetina y 10 más) y de atomoxetina (STRATTERA, para síndromes de

*"Año de la Consolidación democrática"*

hiperactividad y déficit de atención) que están registrados en algunos países de la Unión Europea, donde el comité concluyó "que hay una señal de comportamiento suicida, incluidos intentos de suicidio e ideas de suicidio y/o comportamientos relacionados como autoagresión, hostilidad e inestabilidad emocional en niños y adolescentes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina", como los medicamentos mencionados anteriormente; en consecuencia, que los Resúmenes de las Características del Producto, así como la sección correspondiente de los prospectos de los medicamentos que contienen **citalopram**, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mianserina, milnacipram, mirtazapina, **paroxetina**, reboxetina, sertralina y venlafaxina "deberían incluir una advertencia para informar de que los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (especialmente agresividad, comportamiento contrario e irritación)" se observaban con más frecuencia en los ensayos clínicos practicados a niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo.

- El 2005 la FDA (10, 11) publica un aviso de salud pública: suicidio en niños y adultos tratados con medicamentos antidepresivos, en el que informa lo siguiente: Varias publicaciones científicas recientes sugieren la posibilidad de un riesgo creciente para el comportamiento suicida en los adultos que se están tratando con antidepresivos. El uso de Citalopram en niños no está autorizado por la FDA.
- En diciembre de 2005 la FDA (11) publicó un aviso de salud pública en el que informan a los profesionales de la salud y al público en general, que estudios recientes sugieren riesgo potencial de defectos en el feto particularmente en el corazón, en las mujeres que toman paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, la FDA ha pedido el fabricante, Glaxo Smith Kline (GSK), modificar el inserto de su producto: la categoría del embarazo de C a D.
- En Marzo del 2006, Health Canadá emitió un comunicado (16) alertando a las pacientes que están tomando inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y están embarazadas o que planeen quedar embarazadas, que consulten con sus médicos por el riesgo de desarrollo de trastornos pulmonares en los recién nacidos. Una publicación reciente en el New England Journal of Medicine (15) sugiere que el uso de ISRS después de las 20 semanas de gestación se asocia a hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPP), (con un OR: 6.1 IC95%:2.2; 16.8), es decir la frecuencia de HPP en el recién nacido de gestantes que tomaron ISRS sería 6 veces mayor que los recién nacidos no expuestos.

### **COSTOS DEL CITALOPRAM**

- En un estudio prospectivo abierto de costos de uso de amitriptilina, Citalopram y fluoxetina en depresión mayor (19), donde se incluyeron 90 pacientes, con una media

*"Año de la Consolidación democrática"*

de edad de 44.5 años (DS:=14.3) con depresión mayor, de los cuales 31 fueron tratados con amitriptilina, 29 con Citalopram y 30 con fluoxetina. Se midieron los costos médicos directos y la efectividad (número de días libres de hospitalización); se encontró que ni los costos ni la efectividad fueron diferentes entre los grupos, concluyen que la amitriptilina no es mas barato ni menos efectivo que Citalopram ni fluoxetina.

Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción de Citalopram se tiene que:

- Coste Tratamiento/día en pacientes adultos para la Depresión

	CITALOPRAM		AMITRIPTILINA CLORHIODRATO		FLUOXETINA		Diferencia Citalopram vs Amitriptilina		Diferencia Citalopram vs Fluoxetina	
	Tableta 20mg		Tableta 25mg		Tableta 20mg					
Costo/tableta	S/. 0,99		S/. 0,12		S/. 0,11					
Dosis Diaria	20 a 40mg		50 a 100mg		20 a 60mg					
Costo/día S/.	0,99	1,98	0,24	0,48	0,11	0,33	0,75	1,5	0,88	1,65

### III. CONCLUSIONES

- La depresión es uno de los problemas de salud mental más importantes en los ámbitos de atención primaria y secundaria. Se la asocia con una marcada morbilidad personal, social y económica. El tratamiento es principalmente farmacológico y/o psicológico. La amitriptilina antidepresivo tricíclico (ATC) es considerada como uno de los compuestos de referencia para el tratamiento farmacológico de la depresión. Sin embargo, se han introducido en el mercado nuevos fármacos tricíclicos, compuestos heterocíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina y Citalopram en los últimos treinta años.
- Citalopram es un medicamento que no se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente, ni en la 14<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las alternativas en el PNME son Amitriptilina clorhidrato de 10mg y de 25mg y la Fluoxetina de 20mg.
- En el Perú, Citalopram se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas de 10mg, 20mg, 40mg de uso por vía oral y se encuentra disponible con 15 Registros Sanitarios vigentes a marzo del presente año en la Base de datos PERUDIS. Son 09 los Registros Sanitarios de Citalopram de 20mg tabletas.
- Citalopram, es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (IRSS) actúa como un antidepresivo y se presume que la potenciación de la actividad

*"Año de la Consolidación democrática"*

serotoninérgica en el sistema nervioso central resulta de la inhibición de la recaptación de serotonina (5-HT). En estudios in vitro e in vivo se ha encontrado que Citalopram es un inhibidor de la recaptación de serotonina altamente selectivo, con mínimos efectos en la recaptación de dopamina y norepinefrina. Citalopram carece o tiene muy poca afinidad por los receptores D1, D2, 5-HT1A, 5-HT2A  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, H1, colinérgicos muscarínicos, GABA, ni benzodiazepínicos.

- La FDA aprueba su uso en adultos para el tratamiento de la depresión. Se inicia el tratamiento con 20mg/día vía oral, como dosis única en las mañanas o en las noches, la dosis de mantenimiento es de 40mg/día, el incremento de 20 a 40mg se debe realizar con un intervalo de por lo menos una semana, la dosis máxima es de 60mg/día.
- En múltiples revisiones sistemáticas, se ha demostrado que la eficacia clínica comparativa de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) como el Citalopram es similar a los antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina), sin embargo la amitriptilina fue menos tolerada que los ISRS. En pacientes hospitalizados se ha observado una mayor eficacia con la Amitriptilina.
- En cuanto al perfil de seguridad, la actual evidencia indica que no hay una clara relación entre los ISRS y un incremento del riesgo de suicidio en adultos, pero los ISRS y ATC pueden inducir o empeorar el comportamiento o ideación suicida durante el inicio del tratamiento. Esto podría deberse a un incremento en la agitación y activación después del inicio del tratamiento. En niños y adolescentes, los ISRS generalmente tienen más efectos adversos comparados con placebo, aumentando el riesgo de ideación y comportamiento suicida. La seguridad de estas drogas está actualmente en revisión por las autoridades regulatorias en diferentes países.
- El costo diario del tratamiento de Depresión por paciente es más caro con Citalopram 20mg tabletas comparado con Amitriptilina clorhidrato 25mg tabletas y Fluoxetina 20mg tabletas.
- Por las razones descritas, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Citalopram 20mg tabletas, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) **no se encuentra justificada** para la indicación solicitada.

**IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

1. World Health Organization 2003. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005. ANTIDEPRESSANTS, TRICYCLIC (SYSTEMIC).
5. MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Citalopram. Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
6. Drugdex Evaluations. Citalopram. Micromedex. Accesado Noviembre 2005.
7. Celexa™ (citalopram hydrobromide) Tablets/Oral Solution [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/apr\\_PI/Celexa\\_annotated\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/apr_PI/Celexa_annotated_PI.pdf). (accesado en Marzo del 2006). Licensed from H. Lundbeck A/S Rev. 1/04. 2004 Forest Laboratories, Inc.
8. Direction Générale des produits de santé et des aliments. May, 2004. Health Canada online
9. EMEA. Comité consultivo dictamen final del arbitraje con motivo de la revisión de los casos de suicidio asociados al uso de antidepresivos (ISRS/ISRN, como fluoxetina y 10 más). EMEA online 3 de noviembre de 2005.
10. FDA. Paroxetina hydrochloride (marketed as Paxil) Information. Center for drug evaluation and research. December 8, 2005. FDA on line.
11. Alert for Healthcare Professionals Citalopram Hydrobromide (marketed as Celexa) FDA Alert [07/2005]: Suicidality in Pediatric and Adult Patients <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/citalopramHCP.htm> (accesado en marzo del 2005)
12. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptilina versus otros tipos de farmacoterapia para la depresión (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd.
13. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, Geddes JR, Hardy R, Lewis G, Mason JM. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina versus antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos: comparación de la adherencia a los medicamentos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd.
14. John R. Geddes, Nick Freemantle, James Mason, Martin P Eccles, Janette Boynton.. ISRSs versus otros antidepresivos para los trastornos depresivos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd.
15. Christina D. Chambers, Ph.D., M.P.H., Sonia Hernandez-Diaz, M.D., Dr.P.H., Linda J. Van Marter, M.D., M.P.H., Martha M. Werler, Sc.D., Carol Louik, Sc.D., Kenneth Lyons Jones, M.D., and Allen A. Mitchell, M.D. Selective Serotonin-Reuptake

*"Año de la Consolidación democrática"*

- Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. the New England Journal of Medicine. 2006 Volume 354:579-587
16. Newer antidepressants linked to serious lung disorder in newborns. [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006\\_11\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_11_e.html) (accesado en marzo 2006).
  17. Rob Butler, Stuart Carney, Andrea Cipriani, John Geddes, Simon Hatcher, Jonathan Price, and Michael Von Korff. Depressive disorders. Search date September 2004. <http://www.clinicalevidence.com/cweb/conditionpdf/1003.pdf> (accesado en marzo del 2006).
  18. Ian M. Anderson MRCP, MRCPsych, Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. Journal of Affective Disorders 58 (2000) 19–36.
  19. Hosak L, Tuma I, Hanus H, Straka L. Costs and outcomes of use of amitriptyline, citalopram and fluoxetine in major depression: exploratory study. Acta Medica (Hradec Kralove) 2000;43(4):133-7.
  20. Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado. SEACE. Accesado 28 de Noviembre 2005 en <http://www.consucode.gob.pe>. INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLOGICAS (IECN) LP.1-2005/IECN-B. Amitriptilina/Citalopram. /DIRECCION DE SALUD IV LIMA ESTE (LP.2-2005/DISA-IV-LE (convocatoria: 1)): Fluoxetina.
  21. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
  22. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
  23. Drugdex Evaluations. Fluoxetine. Micromedex. Accesado Febrero 2006.

Lima, 21 de Marzo del 2006

SVL/RRS/rrs