



INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Paroxetina tabletas
Indicación específica:	Trastorno de Estrés Postraumatico
Institución que lo solicita:	Hospital Hermilio Valdizán
Número de casos anuales:	8231

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Paroxetina 20 mg tabletas
Formulación propuesta para inclusión	Paroxetina 20 mg tabletas
Verificación de Registro Sanitario¹:	20 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Fluoxetina (como clorhidrato) 20 mg tabletas Sertralina (como clorhidrato) 50 mg tabletas

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Piramide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR)The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, Uppsala Monitoring, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos;
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT)

Definición

Es un trastorno grave, a menudo crónico e incapacitante, que se desarrolla en algunas personas tras la exposición a un evento traumático que involucra una lesión real o potencial a sí mismos o a otros.³ Según el DSM-5, se caracteriza por 4 tipos de síntomas: intrusiones (escenas retrospectivas, imágenes intrusivas e impresiones sensoriales, sueños / pesadillas); evasión (evitar a personas, situaciones o circunstancias que se asemejan o asocian con el evento); alteraciones negativas en el estado de ánimo y la cognición (sentirse alienados de otros, disminución del interés en actividades significativas, creencias distorsionadas negativas sobre uno mismo o el mundo, y la incapacidad para recordar las principales características del evento traumático); y alteraciones en la excitación o la reactividad (hipervigilancia de amenazas, respuesta de sobresalto exagerada, irritabilidad, dificultad para concentrarse y problemas de sueño).⁴

Información epidemiológica

Las estimaciones de prevalencia varían entre países, con reportes de 6,8% en los EE.UU., el 1,3% en Alemania, un 1,9% a través de 6 países europeos y el 7,4% en los Países Bajos. El rango de las estimaciones de prevalencia de 12 meses reportados es menor: 3,6% en los EE.UU., 0,6% en África del Sur, 0,7% en Alemania, 1,1% en 6 países europeos, y 1,3% en Australia. En el Reino Unido, aunque la exposición a TEPT es desde la edad de 16 años sólo se reportó en el 33% de los adultos, el TEPT actual esta en un 3%.⁵

Fisiopatología

La fisiopatología de este trastorno aun no esta bien establecido. Estudios con imágenes de resonancia magnética han demostrado que en los pacientes con trastorno de estrés postraumático en comparación con los controles se observa una disminución en el volumen del hipocampo, la amígdala izquierda, y la corteza cingulada anterior. Otros estudios han demostrado un aumento a nivel central de norepinefrina con receptores adrenérgicos centrales disminuidos, disminución crónica de los niveles de glucocorticoides con aumento sus receptores (posiblemente teniendo en cuenta el hallazgo anecdótico de que hay más enfermedades autoinmunes en estos pacientes), y una lateralización hemisférica en la que hay un fallo relativo de la función izquierda hemisférica (posiblemente teniendo en cuenta confusión relacionada con la secuencia de tiempo de eventos traumáticos).

Los investigadores sospechan que la genética puede contribuir a la susceptibilidad de un individuo a un trastorno de estrés postraumático a través de la interacción con factores ambientales. Sin embargo, los estudios de investigación sobre la genética del trastorno de estrés postraumático han sido en general pequeños y los resultados no han sido concluyentes.

La exposición previa a un trauma parece aumentar el riesgo de desarrollar trastorno de estrés postraumático con eventos traumáticos posteriores. El mecanismo por el que esta "sensibilización" se produce no está claro.⁶

³ Stein M, Roy-Byrne P, Hermann R..Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder in adults.Uptodate. Jan 2016.

⁴ Best Practice. Post - traumatic Stress Disorder. Last updated: Nov 28, 2014

⁵ Best Practice. Post - traumatic Stress Disorder. Last updated: Nov 28, 2014

⁶ Sareen J, Stein M, Richard Hermann,Hermann R, Posttraumatic stress disorder in adults: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, course, and diagnosis. Uptodate Jan 2016.

Clasificación⁷

- El Manual diagnóstico y estadística de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5) establece una distinción entre trastorno de estrés agudo (cuando los síntomas están presentes en un periodo <1 mes) y trastorno de estrés postraumático TEPT (cuando los síntomas están presentes durante un periodo ≥1 mes).
Considerando el Eje I en psiquiatría : trastornos clínicos: trastornos relacionados con el estrés y el trauma: trastorno de estrés postraumático, con dos modalidades
 - Con un subtipo disociativo cuando los síntomas de despersonalización o desrealización están presentes.
 - Con expresión retardada: el inicio de los síntomas es de al menos 6 meses después del estresor.
- Clasificación clínica según la gravedad de los síntomas
 - Leve: cuando el dolor causado por los síntomas es manejable por el paciente, y su funcionamiento social y ocupacional no se ven afectadas de manera significativa.
 - Moderada : Cuando se presenta con angustia y el impacto en el funcionamiento puede estar entre leve y grave y no se considera en riesgo significativo de suicidio, daño a sí mismo, o daño a los demás.
 - Grave: Cuando los síntomas no son manejables por los pacientes, y / o provocan un deterioro significativo en el funcionamiento social y / o laboral, y / o se considera de riesgo significativo de suicidio, daño a sí mismo, o a los demás.

IV. Tratamiento

No toda persona que experimenta un trauma desarrolla TEPT, y no todos los que se desarrolla TEPT requiere tratamiento psiquiátrico. Para algunas personas, los síntomas de trastorno de estrés postraumático disminuyen o desaparecen con el tiempo. Otros mejoran con la ayuda de familiares, amigos o miembros de la iglesia. Sin embargo, muchas personas con trastorno de estrés postraumático necesitan tratamiento profesional para recuperarse de los trastornos psicológicos que pueden ser intensos e incapacitantes.⁸

Los psiquiatras y otros profesionales de la salud mental utilizan diversos métodos eficaces (probados por investigación) para ayudar a las personas a recuperarse del trastorno de estrés postraumático. Tanto la terapia de conversación (psicoterapia) y los medicamentos proporcionan tratamientos basados en la evidencia eficaces para el TEPT. Una categoría de la psicoterapia, las terapias cognitivo-conductuales (TCC), son muy eficaces.⁹

Los medicamentos pueden ayudar a controlar los síntomas de trastorno de estrés postraumático. Además, el alivio de los síntomas que la medicación proporciona permite a muchas personas a participar más efectivamente en la psicoterapia.

Algunos antidepresivos, como los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y los IRSN (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina), se utilizan comúnmente para tratar los síntomas centrales de este trastorno. Se utilizan ya sea solo o junto con psicoterapia u otros tratamientos. Otros medicamentos pueden ser utilizados para reducir la ansiedad y la agitación física, o el tratamiento de las pesadillas y problemas de sueño que aquejan a muchas personas con trastorno de estrés postraumático¹⁰

Paroxetina

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en 1987 aprobó el primer ISRS la fluoxetina. Desde entonces, otros cinco ISRS se han introducido en el mercado farmacéutico: sertralina (1991), paroxetina (1992), citalopram

⁷ Best Practice. Post - traumatic Stress Disorder. Last updated: Nov 28, 2014

⁸ Parekh R Posttraumatic Stress Disorder. American Psychiatric Association July 2015

⁹ Parekh R Posttraumatic Stress Disorder. American Psychiatric Association July 2015

¹⁰ Parekh R Posttraumatic Stress Disorder. American Psychiatric Association July 2015

(1999), fluvoxamina (2000), y escitalopram (2002).¹¹ Paroxetina esta aprobado para el tratamiento de TEPT¹²

Dosis

La dosis inicial habitual debera ser administrados en una sola dosis al día con o sin alimentos, generalmente por la mañana. La dosis inicial recomendada y la dosis efectiva se establecieron en 20 mg / día. En un ensayo clínico, la eficacia de Paroxetina para TEPT se demostró en pacientes que recibieron dosis en un intervalo de 20 a 50 mg / día. Sin embargo en un estudio de dosis fija, no había suficiente evidencia para sugerir un mayor beneficio para una dosis de 40 mg / día en comparación con 20 mg / día.

Incremento de dosis.- Si está indicado, debería ocurrir en incrementos de 10 mg / día y a intervalos de al menos 1 semana

Terapia de mantenimiento: La eficacia de Paroxetina en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados más allá de 12 semanas es reconocido que esta enfermedad es de una condición crónica, y es razonable considerar la continuación del tratamiento para un paciente respondedor. Se debe ajustar la dosis para mantener al paciente en la dosis eficaz más baja, y los pacientes deberías ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.¹³

Mecanismo de acción

La eficacia de la paroxetina en el tratamiento del trastorno estrés postraumatico (TEPT) se presume que está relacionado con la potenciación de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central resultante de la inhibición de la recaptación neuronal de serotonina (5-hidroxi-triptamina, 5-HT). Los estudios en humanos han demostrado que paroxetina bloquea la captación de serotonina. Estudios In vitro y en animales también sugieren que la paroxetina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la recaptación de serotonina neuronal y sólo tiene efectos muy débiles en la la recaptación neuronal de norepinefrina y dopamina. Los estudios in vitro indican que la paroxetina tiene poca afinidad por los receptores muscarínicos, alfa₁ alfa₂, beta-adrenergic, dopamina (D), 5-HT₁, 5-HT₂, y los receptores de histamina (H); el antagonismo de receptores muscarínicos, histaminérgicos, y los receptores alfa-adrenérgicos se ha asociado con diversos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares de otras drogas psicotrópicas. Debido a que las potencias relativas de los metabolitos principales de paroxetina son como máximo 1/50 del compuesto original, son esencialmente inactivos.¹⁴

Recomendaciones para su uso

- En sumarios
 - En la base de datos Best Practice¹⁵ las recomendaciones para el tratamiento de TEPT son las siguientes
 - Los antidepresivos son un tratamiento eficaz para reducir la gravedad de los síntomas principales del trastorno de estrés postraumático, así como también cuando están asociados con depresión y la discapacidad. Sin embargo, debido a los tamaños relativamente pequeños de los efectos demostrados en las revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios, la farmacoterapia debe considerarse para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático después de que ha iniciado el tratamiento psicológico centrado en el trauma centrado, o en los siguientes casos:

¹¹ Gartlehner G, Hansen R, Ursula Reichenpader U, Kaminski A, Kien C, and et al. Effectiveness Review Second-generation antidepressants. Final Update 5 Report . March 2011 . Oregon Health & Science University

¹² FDA Paroxetine tablets. June 2014

¹³ FDA Paroxetine tablets. June 2014

¹⁴ FDA Paroxetine tablets. June 2014

¹⁵ BMJ Best Practice.Post-traumatic stress disorder. Last updated: Nov 28, 2014.

- Cuando el paciente no desea participar en un tratamiento psicológico centrado en el trauma, o no puede iniciar una terapia psicológica debido a grave amenaza continua de más trauma
 - Para los pacientes que no han respondido o no pueden tolerar un curso de terapia psicológica centrado en el trauma
 - Cuando hay una falta de disponibilidad de los tratamientos psicológicos
 - Como complemento del tratamiento psicológico en adultos, donde hay depresión con comorbilidad significativa o grave hiperexcitación que impacta significativamente sobre la capacidad de una persona para beneficiarse de un tratamiento psicológico.
 - Los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), como clase, se desempeñan mejor que el placebo en la reducción de la severidad de trastorno de estrés postraumático
 - síntomas, pero el tamaño del efecto es pequeño. Diferencias Sin embargo, existen marcadas en la farmacología del agente individual dentro de la clase, el apoyo a la observación de los meta-análisis que la pertenencia de clase no confiere los mismos niveles de eficacia.
 - La evidencia más fuerte tal como se aplica a los agentes individuales es para la paroxetina, fluoxetina, venlafaxina
- Guías de Práctica Clínica
- NICE 2015.¹⁶ En la actualización de su Guía sobre trastorno de estrés postraumático (TEPT) guía NICE 26 (2005) se establece las siguientes recomendaciones:
 - No ofrecer rutinariamente medicamentos como tratamiento de primera línea para adultos con trastorno de estrés postraumático (tanto en el uso general o por profesionales especializados de salud mental) en preferencia al tratamiento psicológico centrado en el trauma.
 - Considerar paroxetina o mirtazapina (para uso general) y amitriptilina o fenelzina (bajo la supervisión de especialista de salud mental) en adultos con trastorno de estrés postraumático:
 - Si la persona prefiere no participar en un tratamiento psicológico centrado en el trauma
 - Si la persona no se puede iniciar el tratamiento psicológico debido a la grave amenaza de un trauma mayor
 - Si la persona ha ganado poco o ningún beneficio de un curso de tratamiento psicológico centrado en el trauma
 - Como un complemento al tratamiento psicológico donde hay depresión concomitante significativa o hiperactivación severa que afecta significativamente la capacidad de la persona de beneficiarse del tratamiento psicológico.
 - En la Guía de la Asociación Británica de Psicofarmacología "Tratamiento farmacológico basado en la evidencia de los trastornos de ansiedad, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo: Una revisión de las recomendaciones de 2005¹⁷, para el tratamiento de TEPT se establece las siguientes recomendaciones
 - Tratamiento agudo
Los estudios aleatorizados y controlados con placebo señalan que hay pruebas de la eficacia de una serie de antidepresivos, incluyendo algunos ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina), amitriptilina, imipramina, mirtazapina, nefazodona, fenelzina

¹⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Post-traumatic stress disorder overview. Pathway last updated: 24 November 2015

¹⁷ Baldwin D, Anderson I, Nutt D, Allgulander C, Bandelow B and et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology 1– 37. 2014

y venlafaxina. También hay estudios de la eficacia de antipsicóticos, risperidona, olanzapina y el anticonvulsivo topiramato. Los medicamentos que no se han encontrado eficacia en estudios controlados con placebo incluyen citalopram, alprazolam, el anticonvulsivo tiagabina y divalproex. Existen pocas comparaciones controladas de la eficacia y aceptabilidad de los diferentes medicamentos.

- Tratamiento a largo plazo
Un pequeño número de estudios de prevención de recaídas controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego encontró evidencia de la eficacia del tratamiento a largo plazo, para la fluoxetina y sertralina.
- Numerosas organizaciones han elaborado GPC para el tratamiento de los pacientes con trastorno de estrés postraumático, que incluyen el Departamento de Asuntos de Veteranos y Departamento de Defensa (VA, DoD), la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino (NICE), la Sociedad Internacional para Estudios del Estrés traumático (ISTSS), el Instituto de Medicina (IOM), y el Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica Australiano. Todas estas directrices están de acuerdo en que las intervenciones psicológicas enfocadas en el trauma (es decir, aquellos que tratan el trastorno de estrés postraumático, abordando directamente los pensamientos, sentimientos, o recuerdos del evento traumático) son empíricamente soportados como tratamientos de primera línea para adultos con trastorno de estrés postraumático, y todas estas organizaciones, excepto el informe del IOM, reconoce al menos algún beneficio del tratamiento farmacológico para el trastorno de estrés postraumático. Más allá de ese amplio acuerdo, sin embargo, se encuentra un cierto desacuerdo. Diversas guías y revisiones sistemáticas han llegado a diferentes conclusiones y han dado lugar a diferentes recomendaciones sobre amplias categorías de tratamientos y la eficacia de los tratamientos específicos que encajan en estas amplias categorías. Existe incertidumbre clínica acerca de qué tipo de tratamiento seleccionar entre todos los enfoques basados en la evidencia. Sin embargo, la mayoría de las guías identifican a los tratamientos psicológicos centrada en el trauma sobre los tratamientos farmacológicos como un preferido primer paso y ven a los medicamentos como un complemento o una línea de tratamiento posterior. La Guía de la ISTSS reconoce que las consideraciones prácticas, tales como la falta de disponibilidad de tratamiento psicológico centrado en el trauma o las preferencias del paciente, puede guiar las decisiones del tratamiento.
 - Con respecto al tratamiento farmacológico las guías han establecido las siguientes recomendaciones para la monoterapia del trastorno de estrés posttraumático:
 - La guía del Departamento de Asuntos de Veteranos y Departamento de Defensa (VA, DoD)¹⁸ de acuerdo al nivel de evidencia considerando considera a
 - Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) fluoxetina, paroxetina, sertralina o el inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) venlafaxina presentan beneficio significativo)¹⁹ Recomendación con un fuerte de nivel de evidencia [A].
 - Mirtazapina, nefazodona, antidepresivos tricíclicos (ATC), amitriptilina y imipramina, o inhibidores de la monoamino oxidasa (fenelzina) presentan algún beneficio con un nivel de evidencia [B]
 - Guanfacina, anticonvulsivos (tiagabina, topiramato y valproato) no presenta beneficio nivel de evidencia [D]

¹⁸ Department of Veterans Affairs Department of Defense (VA/DoD). Clinical Practice Guideline for the Management of Post-Traumatic Stress. October, 2010

¹⁹ Posttraumatic Stress Disorder. Pocket Guide: To Accompany the 2010 VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Post-traumatic Stress. May 2013

- Existe evidencia en contra del uso de las benzodiacepinas con un nivel de evidencia [D] (ningún beneficio)
- La evidencia existente no admite el uso de bupropión, buspirona y trazodona, anticonvulsivos (lamotrigina o la gabapentina) o antipsicóticos y prazosina. Esta recomendación tiene un nivel de evidencia [I] (beneficio no conocido) :
- La guía de la Asociación Americana de Psiquiatría²⁰ establece las siguientes recomendaciones
 - Los ISRS han demostrado su eficacia para los síntomas de TEPT y los problemas funcionales relacionados. Otros antidepresivos de segunda generación trazodona, bupropión, venlafaxina, y mirtazapina por el momento no proporcionan evidencias suficientes para justificar cualquiera de estos medicamentos para el tratamiento de pacientes con TEPT
 - Antidepresivos tricíclicos imipramina, amitriptilina, aunque su manejo clínico puede ser más complicado que los nuevos agentes, los antidepresivos tricíclicos son medicamentos efectivos que todavía tienen un papel potencial en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático.
 - Para los inhibidores de la MAO en general se han reportado algunos estudios negativos, sin embargo han demostrado producir una mejoría clínica y la reducción de los síntomas de gravedad de TEPT. La renuencia de los médicos para prescribir inhibidores de la MAO se refiere en general a las preocupaciones sobre la capacidad de los pacientes para adherirse a las dietas libres de tiramina o abstenerse del alcohol, ciertas drogas de abuso, y la prescripción de medicamentos contraindicados (por ejemplo, los ISRS, los estimulantes del sistema nervioso central, descongestionantes, y meperidina) . Sin embargo, los IMAO son clínicamente eficaces y muchos pacientes puede adherirse a tales limitaciones. Los inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa tipo A son mucho más fáciles de manejar clínicamente ya que los pacientes no tienen que observar restricciones dietéticas o farmacológicas

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- Hoskins and et al,(2015)²¹ realizaron una Revisión Sistemática y Metaanálisis para determinar la eficacia y tolerabilidad de las diferentes monoterapias farmacológicas, en la reducción de los síntomas de TEPT. Se investigaron en varias bases de datos usando la interface Ovid hasta el 22 de febrero del 2013. Las medidas de respuesta primaria de interés para eficacia fueron: gravedad de los síntomas, determinadas por el clínico y por los pacientes. Como medida de tolerabilidad emplearon el número total de participantes que por alguna razón abandonaron tempranamente el estudio. Los estudios seleccionados presentaron las siguientes características:
 1. 51 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y sólo tres de ellos no emplearon placebo como comparador (reboxetina vs fluvoxamina [Spivak B et al, 2002], y nefazdona vs sertralina [dos estudios Saygin et al 2002, y MacRae et al 2004]).
 2. 31 estudios correspondían a ISRS, 14 de los cuales evaluaron a sertralina, 9 a fluoxetina, 7 a paroxetina, 1 a citalopram, 1 a escitalopram y 1 a fluvoxamina. 3 estudios evaluaron antidepresivos tricíclicos (imipramina, fenelzina,) y 3 estudios a los inhibidores de la monoamino oxidasa (broforamina). 6 estudios evaluaron otros antidepresivos y 10 estudios evaluaron otros agentes.
 3. El tamaño promedio de la muestra fue de 130 pacientes (rango 13-538)

²⁰ American Psychiatric Association. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder.2010.

²¹ Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. The British Journal of Psychiatry (2015) 206, 93–100.

4. La edad media fue de 41 años (rango 18-82) y el 54% de los participantes fueron mujeres.
5. La duración media de los ensayos fue de 12,4 semanas (Rango 4-36).
6. 34 estudios se realizaron en los EE.UU., y los restantes fueron internacionales, cuatro en Israel y uno en cada uno de los siguientes países: Brasil, China, Irán, Sudáfrica y Turquía. En tres estudios la ubicación fue poco clara.
7. Los traumas predominantes (>50%) al que estuvieron expuestos los pacientes fueron los conflictos armados que se reportaron en 13 estudios. Otros traumas incluyeron asalto físico / sexual (8 estudios), asalto físico (4 estudios), asalto sexual (4 estudios), desastre natural (2 estudios) y accidentes de tráfico (2 estudios). En 18 estudios los participantes habían estado expuestos a diversos traumas.

Los resultados de la revisión fueron los siguientes:

- Para la evaluación de la reducción de la severidad de los síntomas del TEPT se realizó un metaanálisis que incluyó 21 estudios (n = 3932) con ISRS vs placebo. Este metaanálisis encontró un pequeño efecto positivo para los ISRS cuando los resultados de los estudios fueron agrupados (SMD -0.23[-0.33, - 0.12]), como se puede observar en el siguiente fire plot.

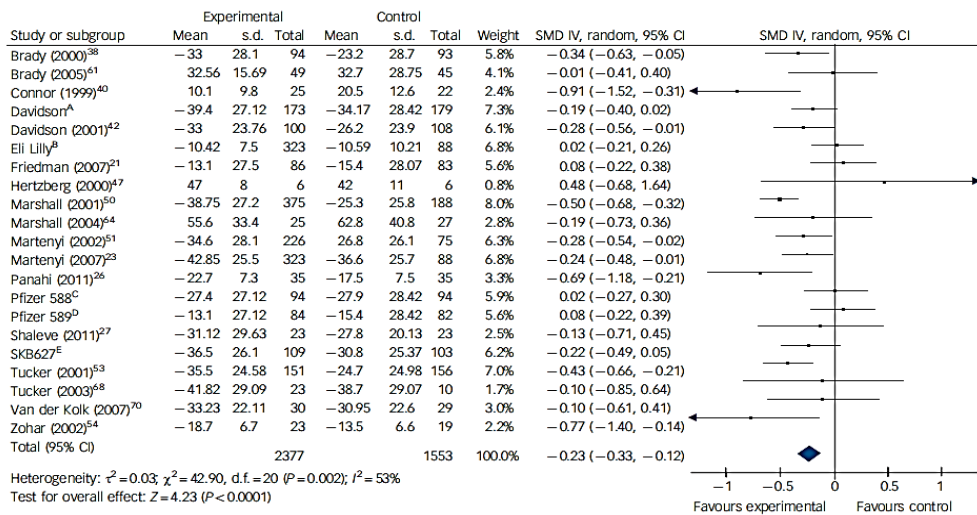


Fig. 2 Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors v. placebo (SMD, standardised mean difference).

Fuente: Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. The British Journal of Psychiatry (2015).

- En el metanálisis también se observó que los resultados de los ECA que evaluaron individualmente a los fármacos frente a placebo (al menos dos ECA), mostraron que tres de ellos fueron significativamente superior a placebo (paroxetina, fluoxetina y venlafaxina) para cualquiera de las medidas de respuesta: gravedad de los síntomas del TEPT ya sea medido por el clínico o por autopercepción. En los estudios que evaluaron paroxetina los resultados de la medida de la gravedad de los síntomas del TEPT fueron combinados (medidos por el médico y por autopercepción) mientras que en los estudios de fluoxetina y venlafaxina fue valorada solo por el médico. En la siguiente tabla se muestran los resultados de la eficacia de los fármacos en la reducción de los síntomas del TEPT, obtenidos de acuerdo al tipo de medida empleado.

Table 1 Efficacy of individual agents v. placebo

Active drug	PTSD symptoms (clinician-rated)	PTSD symptoms (self-reported)
SSRIs		
Paroxetine	Four studies, ^{50,53,64,E} <i>n</i> = 1134 SMD = -0.43 (95% CI -0.53 to -0.29)* <i>I</i> ² = 17% ^a	Three studies, ^{50,53,E} <i>n</i> = 1251 SMD = -0.38 (95% CI -0.49 to -0.26)* <i>I</i> ² = 0%
Sertraline	Nine studies, ^{21,38,42,54,61,68,A,C,D} <i>n</i> = 1441 SMD = -0.13 (95% CI -0.27 to 0.01) <i>I</i> ² = 37%	Six studies, ^{21,38,42,A,C,D} <i>n</i> = 1257 SMD = -0.15 (95% CI -0.35 to 0.05) <i>I</i> ² = 68%
Fluoxetine	Three studies, ^{23,52,70} <i>n</i> = 771 SMD = -0.24 (95% CI -0.41 to -0.08)* <i>I</i> ² = 0%	Three studies, ^{40,47,52} <i>n</i> = 363 SMD = -0.41 (95% CI -0.98 to 0.15) <i>I</i> ² = 64%
MAOIs		
Brofaromine	Two studies, ^{48,60} <i>n</i> = 159 SMD = -0.24 (95% CI -0.81 to 0.33) <i>I</i> ² = 63%	NA
Other antidepressants		
Venlafaxine	Two studies, ^{18,A} <i>n</i> = 687 SMD = -0.20 (95% CI -0.35 to -0.05)* <i>I</i> ² = 0%	Two studies, ^{18,A} <i>n</i> = 687 SMD = -0.19 (95% CI -0.4 to 0.01) <i>I</i> ² = 0%
Antipsychotics		
Olanzapine	Two studies, ^{31,39} <i>n</i> = 39 SMD = -0.61 (95% CI -1.27 to 0.05) <i>I</i> ² = 53%	Two studies, ^{31,39} <i>n</i> = 39 SMD = -0.50 (95% CI -1.16 to 0.15)
Other drugs		
Topiramate	Two studies, ^{29,30} <i>n</i> = 69 SMD = -0.46 (95% CI -0.94 to 0.02) <i>I</i> ² = 0%	One study, ²⁹ <i>n</i> = 38 SMD = -0.6 (95% CI -1.26 to 0.05)
MAOI, monoamine oxidase inhibitor; NA, not applicable; PTSD, post-traumatic stress disorder; RR, relative risk; SMD, standardised mean difference; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor. a. The <i>I</i> ² statistic is noted only when >1 study as not applicable otherwise. * <i>P</i> < 0.05.		

Fuente: Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. The British Journal of Psychiatry (2015)

- Los investigadores sostienen que no se encontró evidencia suficiente para apoyar el uso preferente de agentes individuales, ya sea en traumas relacionados o no-relacionado con los conflictos armados.
- El Programa de Salud Efectiva de la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ)²² publicó en el 2013 una revisión sistemática y metaanálisis con la finalidad de evaluar la eficacia comparativa y los riesgos de las intervenciones farmacológicas y psicológicas en los pacientes adultos con TEPT. Se investigaron varias bases de datos desde enero de 1980 al 24 de Mayo del 2012. Entre las preguntas de investigación que se plantearon para esta revisión se incluyeron las siguientes
 - ¿Cuál es la efectividad comparativa de diferentes tratamientos farmacológicos para adultos diagnosticados con TEPT?
 - ¿Cuál es la efectividad comparativa de diferentes tratamientos psicológicos versus los tratamientos farmacológicos para adultos diagnosticados con TEPT?
 - ¿Alguno de los enfoques de tratamiento para el trastorno de estrés postraumático es más efectivo que otros según los tipos de trauma?
 Los tratamientos psicológicos que se incluyeron fueron:
 - Psicoterapia breve ecléctica;
 - Terapia cognitivo-conductual (TCC), tales como terapia de procesamiento cognitivo (CPT), terapia conductual (CT), reestructuración cognitiva CR, terapias basadas en la exposición, y terapias de habilidades de afrontamiento;

²² Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Executive summary. Comparative Effectiveness Review Number 92. April 2013

- Desensibilización y reprocesamiento del movimiento ocular (EMDR);
- Hipnosis o hipnoterapia;
- Terapia interpersonal; y
- Terapia psicodinámica.

Se incluyeron los siguientes medicamentos:

- ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina), IRSN (desvenlafaxina, venlafaxina y duloxetina),
- otros antidepresivos de segunda generación (bupropión, mirtazapina, nefazodona, y trazodona),
- Antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina y desipramina),
- Alfa-bloqueantes (prazosina), antipsicóticos atípicos (olanzapina y risperidona),
- Benzodiazepinas (alprazolam, diazepam, lorazepam, y clonazepam),
- Anticonvulsivos y / estabilizadores del humor (Topiramato, tiagabina, lamotrigina, carbamazepina y divalproex).

Como medidas de respuesta se evaluó

- Alivio de los síntomas del TEPT,
- Remisión,
- Pérdida de diagnóstico de TEPT,
- Calidad de vida,
- Discapacidad,
- Deterioro funcional,
- Retorno al trabajo o al servicio activo,

Los controles para evaluar la eficacia para cada tipo de tratamiento farmacológico fueron placebo y los fármacos anteriormente mencionados en estudios cabeza a cabeza.

Se realizó un metanálisis en red (net work metaanalysis) para comparar la eficacia de las intervenciones farmacológicas el que se incluyó estudios controlados con placebo y los estudios cabeza a cabeza.

La eficacia comparativa de los tratamientos psicológicos y farmacológicos entre sí se investigó comparando las combinaciones de terapia psicológica y farmacológica con las terapias de la combinación en forma individual.

Se evaluó si alguno de los de tratamiento fué más eficaz que otro según tipos de trauma.

Los resultados fueron los siguientes:

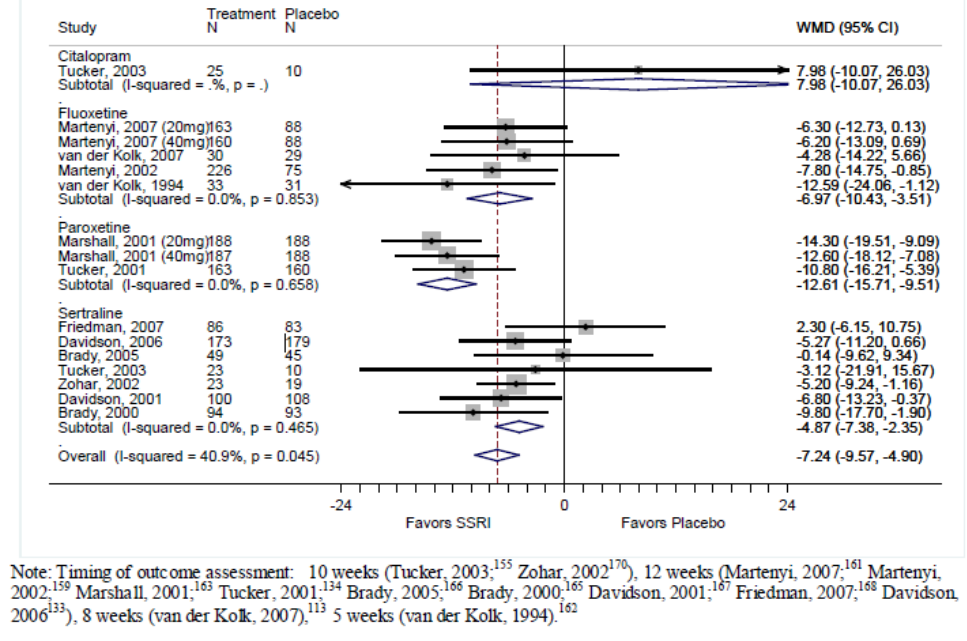
Para la pregunta 1: Comparación de los tratamientos farmacológicos

- Se observó eficacia en los tratamientos farmacológicos con fluoxetina, paroxetina, sertralina, topiramato, y venlafaxina en la mejora de los síntomas de TEPT en comparación con placebo (evidencia científica de calidad moderada).

En el siguiente fire plot se muestran los resultados para los ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram). Fluoxetina, paroxetina y sertralina según la escala CAP mejoran los síntomas de TEPT más que el placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el citalopram y placebo y los resultados favorecieron a placebo (un ensayo). La magnitud del beneficio varió de una diferencia de -4.9 a -12.6 para la sertralina y paroxetina respectivamente.²³

²³ Jonas DE, Cusack K, Forneris CA, Wilkins TM, Sonis J and et al., Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Comparative Effectiveness Review No. 92. (Prepared by the RTI International–University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10056-I.) AHRQ Publication No. 13-EHC011-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2013.

Figure 23. Mean change from baseline in CAPS for SSRIs compared with placebo



Fuente: Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Comparative Effectiveness Review No. 92. Agency for Healthcare Research and Quality; April 2013.

- Risperidona presenta algún beneficio en la reducción de los síntomas de TEPT, apoyada en evidencia de baja calidad
- No se determinó si otros medicamentos son eficaces para mejorar los síntomas de TEPT porque la evidencia fue insuficiente.
- Para la mayoría de los medicamentos con evidencia de eficacia (evidencia moderada), el tamaño medio del efecto en la mejora de los síntomas medido desde el estado basal en la Clinician Administered PTSD Scale (CAPS) fue pequeño o mediano en comparación con placebo y varió -4,9 a -15,5
- Paroxetina y venlafaxina muestran evidencia de eficacia para inducir remisión, con un NNT de ~ 8 (calidad de evidencia moderada).
- La evidencia en estos estudios fue insuficiente para determinar la eficacia para lograr una pérdida de diagnóstico de TEPT para cualquiera de los tratamientos farmacológicos porque los estudios en general no lo reportan como resultado.
- La evidencia de la mejora las otras medida de resultados por lo general fue insuficiente (a menudo los estudios no reportaron los resultados). Hubo unas pocas excepciones, con evidencia de respaldo para la eficacia de fluoxetina en la mejora de los síntomas de ansiedad (moderada calidad de evidencia), la eficacia de venlafaxina para mejorar la calidad de vida (moderada calidad de evidencia), y la eficacia de venlafaxina y paroxetina para mejorar deterioro funcional para adultos con trastorno de estrés postraumático (moderada calidad de evidencia).
- Se encontró poca evidencia comparativa directa (estudios cabeza a cabeza) disponible para determinar si los tratamientos farmacológicos difieren en eficacia. Se identificaron sólo tres ensayos que cumplieron con los criterios de inclusión. De ellos, un sólo estudio que comparó medicamentos tiene evidencia que apoya su eficacia. Este estudio se realizó con 538 pacientes con una variedad de tipos de trauma, con un seguimiento de 12 semanas y comparó venlafaxina, sertralina y placebo. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos sertralina y venlafaxina.

En la siguiente tabla se presenta un resumen de los resultados de la eficacia de los tratamientos farmacológicos para las medidas de respuesta: mejora de los

síntomas del TEPT, remisión y mejoras de los síntomas de depresión en base a la calidad de la evidencia.

Table D. Summary of findings and strength of evidence for efficacy of pharmacological treatments for improving PTSD symptoms, achieving remission, and improving depression symptoms

Medication Class	Medication	Outcome	Results Effect Size (95% CI) ^a	Strength of Evidence
Anti-convulsant	Topiramate	PTSD symptoms	WMD, -15.5 (-19.4 to -11.7; 3 trials, N=142) SMD, -0.96 (-1.89 to -0.03; N=142)	Moderate
		Remission	42% vs. 21%, p=0.295 (1 trial, N=40)	Insufficient
		Depression symptoms	BDI, -8.5 vs. -3.9, p=0.72 (1 trial, N=35) HAMD, -50.7% vs. -33.3%, p=0.253 (1 trial, N=40)	Insufficient
Anti-psychotic	Risperidone	PTSD symptoms	WMD, -4.60 (-9.0 to -0.2; 4 trials, N=419) SMD, -0.26 (-0.52 to -0.00; 4 trials, N=419)	Low
		Remission	No included studies reported the outcome	Insufficient
		Depression symptoms	HAMD, -3.7 vs. -1.4, p > 0.05 (1 trial, N=65)	Insufficient
SNRI	Venlafaxine ER	PTSD symptoms	WMD, -7.2 (-11.0 to -3.3; 2 trials, N=687) SMD, -0.28 (-0.43 to -0.13; 2 trials, N=687)	Moderate
		Remission	RD, 0.12 (0.05 to 0.19; 2 trials, N=687); NNT, 9	Moderate
		Depression symptoms	HAMD WMD, -2.08 (-3.12 to -1.04; 2 trials, N=687)	Moderate
SSRI	Fluoxetine	PTSD symptoms	WMD, -6.97 (-10.4 to -3.5; 4 trials, N=835) SMD, -0.31 (-0.44 to -0.17; 5 trials, N=889)	Moderate
		Remission	13% vs. 10%, p=0.72 (1 trial, N=52)	Insufficient
		Depression symptoms	MADRS WMD, -2.4 (-3.7 to -1.1; 2 trials, N=712) SMD, -0.20 (-0.40 to -0.00; 3 trials, N=771)	Moderate
SSRI	Paroxetine	PTSD symptoms	WMD, -12.6 (-15.7 to -9.5; 2 trials, N=886) SMD, -0.49 (-0.61 to -0.37; 2 trials, N=886)	Moderate
		Remission	0.129 (p=0.008; 2 trials, N=346); NNT, 8 ^b	Moderate
		Depression symptoms	MADRS WMD, -5.7 (-7.1 to -4.3; 2 trials, N=886) SMD, -0.49 (-0.64 to -0.34; 2 trials, N=886)	Moderate
SSRI	Sertraline	PTSD symptoms	WMD, -4.9 (-7.4 to -2.4; 7 trials, N=1,085) SMD, -0.25 (-0.42 to -0.07; 8 trials, N=1,155)	Moderate
		Remission	24.3% vs. 19.6%, p=NS (NR) (1 trial, N=352)	Insufficient
		Depression symptoms	HAMD WMD, -0.77 (-2.1 to 0.55; 5 trials, N=1,010) SMD, -0.13 (-0.32 to 0.06; 7 trials, N=1,085)	Low

BDI = Beck Depression Inventory; CAPS = Clinician-Administered PTSD Scale; CAPS-2 = Clinician-Administered PTSD Scale Part 2; CI = confidence interval; ER = extended release; HAMD = Hamilton Depression Rating Scale; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; N = number of subjects; NNT = number needed to treat; NR = not reported; NS = not statistically significant; PTSD = posttraumatic stress disorder; RD = risk difference (for medication compared with placebo); SMD = standardized mean difference; SNRI = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; WMD = weighted mean difference

^aFor PTSD symptoms, WMD data are mean change from baseline (95% CI, number of trials and number of subjects contributing data) in CAPS score compared with placebo. Baseline PTSD severity was generally in the severe (CAPS of 60–79) or extreme (CAPS ≥80) range across the included trials. Using CAPS, PTSD severity has been categorized as asymptomatic/few symptoms (0–19), mild PTSD/subthreshold (20–39), moderate PTSD/threshold (40–59), severe, and extreme.^c SMD data are Cohen's d—effect sizes. A small effect size is d=0.20, medium effect size is d=0.50, and large effect size is d=0.80.^d For depression symptoms, WMD data are between-group difference for mean change from baseline in BDI, HAMD, or MADRS score—whichever measure is specified.

^bThe best available evidence is from a trial of paroxetine (N=323) that defined remission as a CAPS-2 total score less than 20 and found that a significantly greater proportion of paroxetine-treated subjects achieved remission compared with placebo at week 12 (29.4% vs. 16.5%, p=0.008).^e The other trial contributing data for this outcome found similar percentages of subjects achieving remission (33% vs. 14%).^f

^cSource: Weathers FW, Keane TM, Davidson JRT. Clinician-administered PTSD scale: a review of the first ten years of research. *Depress Anxiety*. 2001;13(3):132-56.

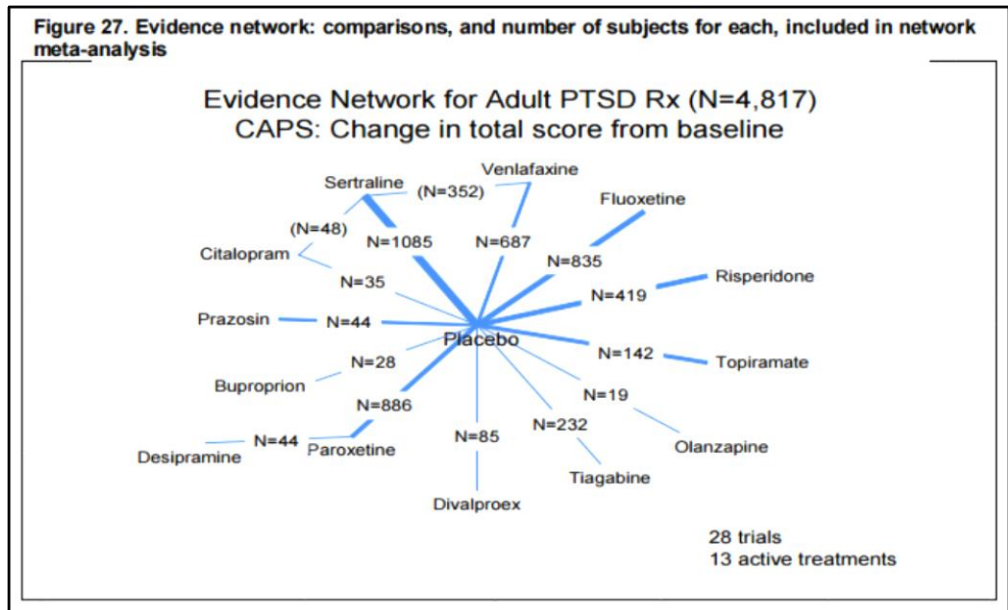
^dSource: Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale, NJ: L. Erlbaum Associates; 1988.

^eSource: Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, et al. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001 Nov;62(11):860-8. PMID: 11775045.

^fSource: Simon NM, Connor KM, Lang AJ, et al. Paroxetine CR, augmentation for posttraumatic stress disorder refractory to prolonged exposure therapy. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):400-5. PMID: 18348595.

Fuente: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Executive summary. Comparative Effectiveness Review Number 92. April 2013

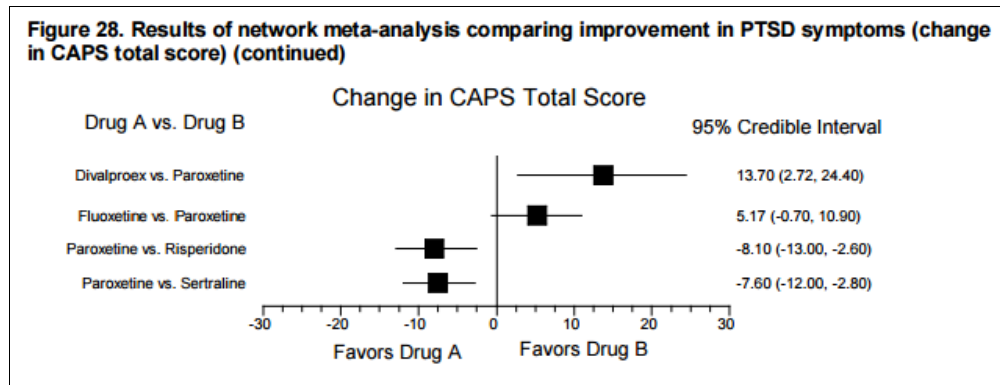
- Los resultados del net work metaanálisis fue el siguiente:
 - Se incluyeron de 28 ensayos (4.817 sujetos), las comparaciones realizadas se muestra en el siguiente gráfico



Fuente: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Executive summary. Comparative Effectiveness Review Number 92. April 2013

- En este metaanálisis se observó que paroxetina y topiramato fueron más eficaces en la reducción de los síntomas de TEPT que la mayoría de los medicamentos incluidos en el análisis (baja calidad de evidencia).
- Cuando se comparó los medicamentos que apoyan su eficacia al menos con moderada calidad de evidencia, paroxetina y sertralina (DMP, -7.6; 95% intervalo de credibilidad [CRI], -12 a la -2.8), no fue significativamente diferente de los otros medicamentos (baja calidad de evidencia).
- Cuando se comparan los medicamentos que apoyan su eficacia con moderada calidad de evidencia, topiramato fue más eficaz que fluoxetina (DMP, 8.6; ICr 95%, 2.4 a la 14.9), sertralina (DMP, 11; ICr 95%, 5.7 a la 16.6) y venlafaxina (DMP, -8.8; 95% CrI, -15--2.5) pero no fue significativamente diferente de paroxetina (baja calidad de evidencia).
- En este metaanálisis en red parece que paroxetina y topiramato fueron más eficaces que la mayoría de otros medicamentos debido principalmente a la magnitud de los efectos y la precisión en los ensayos individuales que compararon cada uno de ellos con placebo, sin embargo se debe tener en cuenta que en este metaanálisis en red solo tres estudios compararon a los medicamentos cabeza a cabeza, la mayoría de los estudios fue evidencia indirecta (a partir de ensayos controlados con placebo) por lo que la evidencia es de baja calidad. Las comparaciones indirectas, en general, tienen que ser interpretadas con precaución debido a que la validez de los resultados se basa en hipótesis que no se pueden verificar por completo especialmente, la similitud de las poblaciones de estudio.

En el siguiente gráfico se muestran los resultados extraídos del metaanálisis que compararon paroxetina con las alternativas del PNUME. Se observa que cuando se compara fluoxetina con paroxetina en la mejora de los síntomas de TEPT no se observan diferencias significativas.



Fuente: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Executive summary. Comparative Effectiveness Review Number 92. April 2013

Para la pregunta 2: Comparación entre los tratamientos farmacológicos y psicológicos

Un solo estudio (n = 88) cumplió con los criterios de inclusión que comparó directamente un tratamiento psicológico con un tratamiento farmacológico. Se comparó el método desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares (EMDR), fluoxetina y placebo. Los resultados fueron los siguientes:

- El estudio encontró que EMDR y los pacientes tratados con fluoxetina presentaron mejorías similares en los síntomas de TEPT, en las tasas de remisión y en la pérdida de diagnóstico de TEPT al final del tratamiento.
- A los 6 meses de seguimiento, los tratados con EMDR tenían tasas más altas de remisión y una mayor reducción en los síntomas de depresión que los que recibieron fluoxetina.
- Los estudios cabeza a cabeza fueron insuficientes para sacar conclusiones firmes sobre la eficacia comparativa, debido principalmente a consistencia desconocida (con los datos de un solo estudio) y falta de precisión.
- Las conclusiones de los investigadores fueron las siguientes:
 - Varios tratamientos psicológicos y farmacológicos tienen al menos moderada calidad de evidencia que apoyan su eficacia para mejorar los resultados en pacientes adultos con TEPT. Estas terapias incluyen: CPT, CT, TCC-mixtos basados en la exposición, EMDR, terapia de exposición narrativa, fluoxetina, paroxetina, sertralina, topiramato, y venlafaxina.
 - No se encontraron estudios cabeza a cabeza suficientes para determinar la eficacia comparativa de estos tratamientos.
 - En las terapias combinadas TCC-CPT, CT, y EMDR, los tamaños del efecto para la mejora de los síntomas de TEPT fueron grandes (D de Cohen, de 1.08 -1,40; la reducción de los CAPS fue de 28,9 a 32.2), y NNT para lograr la pérdida de diagnóstico fue igual a 4 o menos.
 - Para fluoxetina, paroxetina, sertralina, topiramato y venlafaxina, los tamaños del efecto para mejorar los síntomas fueron menores (reducción de CAPS en comparación con el placebo de 4,9 - 15,5).
 - Paroxetina y venlafaxina también tenían evidencia de eficacia para inducir remisión, con un NNT de ~ 8.
 - La evidencia fue generalmente insuficiente para determinar si los enfoques de tratamiento son más eficaces para los pacientes con determinados tipos de trauma o para determinar riesgos comparativo de efectos adversos.

Para la pregunta 3: Eficacia de los tratamientos según el tipo de trauma

En general, la evidencia era insuficiente para llegar a conclusiones definitivas si un tratamiento es más eficaz que otro según determinados tipos de trauma.

Los análisis general no presentaron el poder para detectar alguna diferencia grande. Además, muchos factores de los distintos tipos de trauma varió entre los estudios incluidos en los análisis de subgrupos. Las conclusiones deben ser considerados como generadores de hipótesis. La mayoría de los análisis de subgrupos (los reportados por los estudios incluidos y los que se obtuvieron mediante los metanálisis realizados por los investigadores de este estudio) encontraron beneficios similares para los tratamientos según diferentes tipos de trauma.

- Cochrane (2006)²⁴ realizó una Revisión Sistemática con los siguientes objetivos:
 - Identificar y revisar todos los ECA, incluyendo estudios placebo controlado y comparativos, de la farmacoterapia del TEPT, publicados o no.
 - Proporcionar una estimación de los efectos de los medicamentos en la reducción de los síntomas de TEPT.
 - Determinar si clases particulares de medicamentos son más eficaces y / o aceptable que otros en el tratamiento del TEPT.
 - Identificar qué factores (clínicos, metodológicos) predicen la respuesta a la farmacoterapia.

Los resultados fueron los siguientes:

- En la revisión se incluyeron 35 ECA de corto plazo (14 semanas o menos) con 4597 participantes.
- En 17 estudios con 2.507 participantes la gravedad de los síntomas se redujo significativamente en los grupos que recibieron medicamentos, en relación con el placebo (con una diferencia de medias ponderada igual a -5,76, (IC) del 95% - 8.16 a -3.36).
- En 13 estudios con N = 1272 participantes las estadísticas de resumen de las respuestas demostraron superioridad general de una variedad de fármacos comparados con placebo (riesgo relativo 1.49; IC del 95%: 1.28 a 1.73; NNT a tratar = 4,85; IC del 95% 3.85 a 6,25. Las respuestas a la medicación se observó en el 59,1% (N = 644) y 38,5% (628) de los pacientes, respectivamente.
- De las clases de medicamentos, los estudios de eficacia del tratamiento fue más convincente con los ISRS.
- La farmacoterapia fue superior a placebo en la reducción de la severidad de los síntomas de TEPT, depresión comórbida discapacidad y fue mejor tolerada que placebo.
- Una revisión narrativa de 3 ensayos de terapia de mantenimiento a largo plazo sugirió que la medication puede ser necesaria en el tratamiento de trastorno de estrés postraumático.
- Las conclusiones de los investigadores de este estudio fueron las siguientes:
 - El tratamiento de TEPT con medicamentos pueden ser eficaz en reducir los síntomas centrales, y debe ser considerado como parte del tratamiento de este trastorno.
 - La base de la evidencia existente de ECAs incluye una muestra heterogénea de los participantes con una gama de diferentes traumas, duración y severidad de trauma, y comorbilidad.
 - No hay una clara evidencia para demostrar que una clase particular de medicamento es más eficaz o mejor tolerado que cualquier otro, el mayor número de ensayos mostraron eficacia, así como los mejores resultados se observaron con los ISRS. Los medicamentos que presentaron resultados negativos fueron: benzodiazepinas, inhibidores de la MAO, antipsicóticos, lamotrigina e inositol.

²⁴ Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue

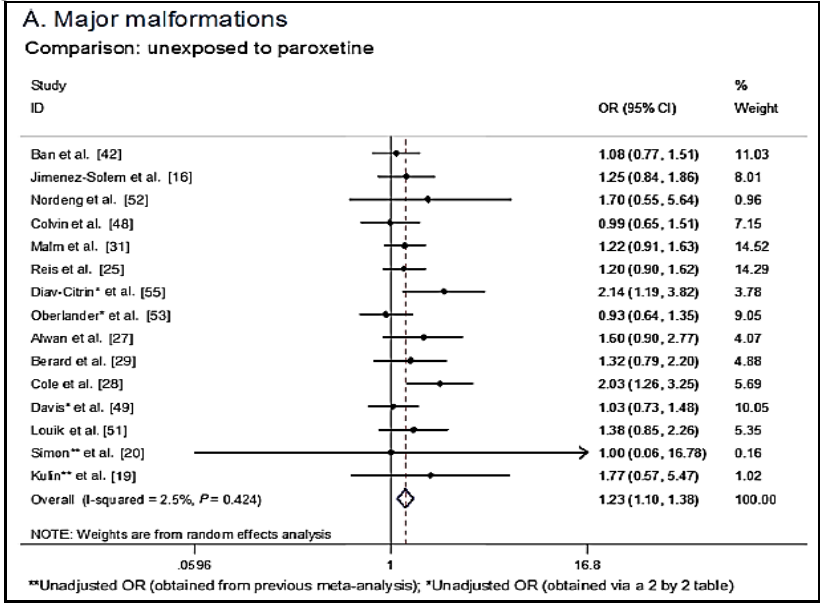
- Un solo ECA comparó psicoterapia con farmacoterapia, desde una perspectiva clínica, es bueno recordar el posible valor de esta modalidad solo o en combinación con la farmacoterapia. Los resultados de los ensayos de mantenimiento apoyan el valor de las intervenciones a largo plazo en el aumento de la eficacia de los fármacos y la prevención de recaídas.

VI. Resumen de la evidencia comparativa seguridad

- En base a tres estudios realizados que asociaron a Paroxetina con el riesgos malformaciones congénitas cardiacas, en las páginas web de Health Canada y la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos (EE.UU.) a finales de 2005 se publicaron advertencias para su uso de durante el embarazo. En diciembre de 2006 el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología publicó un aviso similar.²⁵ La FDA de los EE.UU modificó el inserto de Paroxetina por la reclasificación de uso durante el embarazo a la categoría D.²⁶

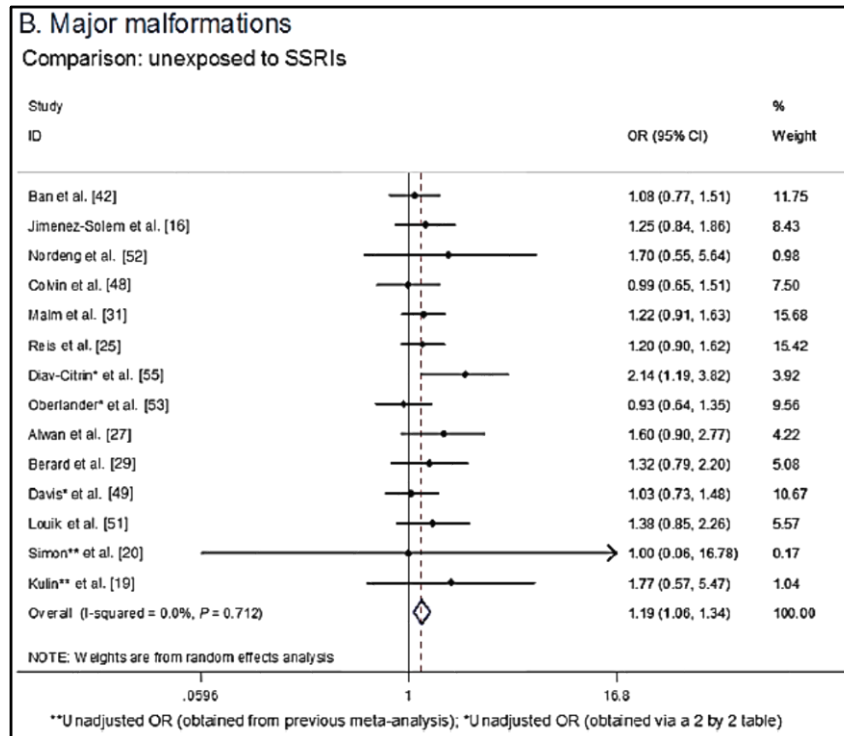
- Recientemente se ha publicado una Revisión Sistemática (Nov.2015)²⁷ realizada con objetivo de incorporar los últimos hallazgos sobre la asociación de paroxetina con malformaciones congénitas mayores. Se investigaron los estudios publicados en diferentes países (Australia, Canadá, Dinamarca, Israel, Italia, Países Bajos, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos) en las bases de datos de Medline y Embase desde 1966 al 10 de noviembre del 2015. El resultado fue el siguiente:

Basado en 15 estudios con mujeres que usaron paroxetina y la no expuestas (las mujeres podrían estar utilizando otros antidepresivos, incluyendo otros ISRS), el uso de paroxetina se asoció con un incremento estadísticamente significativa de 23 % en el riesgo de malformaciones congénitas (OR agrupado 1,23; IC del 95%: 1,10 - 1,38) Después restringir el análisis a los estudios que compararon a las mujeres que usan paroxetina con las mujeres no expuestas a ISRS, las OR se mantuvo similar. En los siguientes graficos se muestran los resultados.



Fuente: Bérard A and et al, The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. The British Pharmacological Society.27-11-2015

²⁵ Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H,Paulus W and et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. Am J Psychiatry. 2008;165(6):749-52
²⁶ Davidson J, Feltner D,and Dugar A. Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care: Identifying the Challenges and Unmet Needs. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010; 12(2):
²⁷ Bérard A, Iessa N, Chaabane S,Muanda F,Boukhris & Zhao J. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. The British Pharmacological Society. 27 November 2015



Fuente: Béraud A and et al, The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. The British Pharmacological Society. 27 -11- 2015

- En Revisión Sistemática y Metaanálisis realizada Hoskins and et al,(2015)²⁸ se evaluó la tolerabilidad mediante el número de pacientes que abandonaban tempranamente el estudio. Los resultados mostraron que no existieron diferencia en el número de pacientes que abandonaron tempranamente el estudio por alguna razón sugiriendo que los medicamentos evaluados en general fueron tolerados. Estos resultados se muestran en la siguiente tabla.

Table 1 Efficacy and tolerability of individual agents v. placebo

Active drug	Leaving study early
SSRIs	
Paroxetine	Five studies, ^{22,50,53,64,E} n = 1307 RR = 0.98 (95% CI 0.71 to 1.34) I ² = 52%
Sertraline	Eight studies, ^{21,38,42,54,68,A,C,D} n = 1387 RR = 1.14 (95% CI 0.95 to 1.37) I ² = 15%
Fluoxetine	Six studies, ^{23,40,47,52,69,70} n = 989 SMD = 1.02 (95% CI 0.72 to 1.45) I ² = 26%
MAOIs	
Brofaromine	Two studies, ^{48,60} n = 180 RR = 1.56 (95% CI 0.87 to 2.79) I ² = 0%
Other antidepressants	
Venlafaxine	One study, ¹⁸ n = 329 RR = 0.91 (95% CI 0.67 to 1.25)
Antipsychotics	
Olanzapine	Two studies, ^{31,39} n = 49 RR = 1.15 (95% CI 0.36 to 3.71) I ² = 0%
Other drugs	
Topiramate	Two studies, ^{29,30} n = 73 RR = 0.92 (95% CI 0.3 to 2.84) I ² = 38%

MAOI, monoamine oxidase inhibitor; NA, not applicable; PTSD, post-traumatic stress disorder; RR, relative risk; SMD, standardised mean difference; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.
a. The I² statistic is noted only when > 1 study as not applicable otherwise.
*P < 0.05.

Fuente: Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. The British Journal of Psychiatry (2015) 206, 93–100.

²⁸ Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. The British Journal of Psychiatry (2015) 206, 93–100.

- En la Revisión sistemática realizada por el Programa de Salud Efectiva de la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ)²⁹ sobre los riesgos de las intervenciones farmacológicas en los pacientes adultos con TEPT se observó lo siguiente:
- Muy pocos estudios reportaron información sobre la mortalidad, suicidio, ideación suicida o conductas auto-perjudiciales (calidad de evidencia insuficiente).
 - Para la mayoría de otros efectos adversos, el riesgo de sesgo de los estudios incluidos la inconsistencia o consistencia desconocida, y la falta de precisión todo contribuyó a la insuficiente calidad de la evidencia de las determinaciones.
 - La duración de los estudios varió de 8 a 24 semanas y en general no fueron diseñados para evaluar los eventos adversos. Los eventos adversos con frecuencia no se recogieron usando medidas estandarizadas, y métodos para capturar sistemáticamente eventos adversos que no se reportan con frecuencia.
 - Para topiramato, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina y sertralina cuya eficacia se apoya en evidencia de moderada calidad esta fue insuficiente para determinar si los riesgos se incrementaron, frecuentemente debido principalmente a la falta de precisión.
 - Para los retiros debido a eventos adversos, se encontraron tasas similares (a menos de 1% a 2%) para los pacientes tratados con fluoxetina, sertralina y venlafaxina en comparación con aquellos que recibieron placebo (baja calidad de evidencia). Se encontró una tasa más alta de retiros debido a eventos adversos de 4% con paroxetina que con placebo (calidad de evidencia moderada).

Para la mayoría de los eventos adversos específicos, las estimaciones puntuales favorecieron a placebo, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se reportó un pequeño aumento (~ 5 %) en el riesgo de náuseas para la fluoxetina (baja calidad de evidencia); un aumento (10 % a 13%) en el riesgo de náuseas, sequedad de boca y somnolencia para paroxetina (baja calidad de evidencia); un aumento entre 7% y 12% de en el riesgo de náuseas, diarrea, fatiga y disminución del apetito para la sertralina (moderada calidad de evidencia); y un mayor riesgo (6 a 10 %) de náuseas, boca seca, y mareos en los individuos tratados con venlafaxina en comparación con los que recibieron placebo (moderada calidad de evidencia). La evidencia sugiere que no hay diferencia en el riesgo de dolor de cabeza o somnolencia entre los sujetos tratados con venlafaxina en comparación con los que recibieron placebo (baja calidad de evidencia). Los hallazgos fueron insuficientes para determinar si los riesgos de los otros efectos adversos están incrementados.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Gasto en medicamentos

Paroxetina vs fluoxetina

El gasto de emplear paroxetina 20 mg tabletas en comparación con fluoxetina 20 mg tabletas en el tratamiento del trastorno de estrés post traumático durante un año, se incrementará en S/.2 379.80 nuevos soles por paciente, como se puede observar en la siguiente tabla.

²⁹ Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Executive summary. Comparative Effectiveness Review Number 92. April 2013



Medicamento	Dosis (día)	Costo/Unidad S/.	N° de Unidades por dosis	Costo de tratamiento por paciente por año	Incremento en el gasto
Paroxetina 20 mg tabletas	50 mg ³⁰	2.20 ³¹	3	2409	2379.8
Fluoxetina 20 mg tabletas	40 mg ³²	0.04 ³³	2	29.2	

VIII. Resumen del estatus regulatorio

- Agencias Reguladoras de Medicamentos de Alta Vigilancia Sanitaria
Paroxetina tabletas está aprobada por la FDA entre otras indicaciones para el tratamiento del trastorno de estrés post traumático.³⁴
- Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS vigente
Paroxetina tabletas no se encuentra incluido en la 19va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (2015)³⁵

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Paroxetina 20 mg tabletas para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por no existir hasta el momento de la evaluación de este medicamento, suficiente evidencia disponible que muestre mayores beneficios sobre las alternativas existentes en el PNUME.

³⁰ Food and Drug Administration (FDA) Paroxetine tablets. Revised: 8/2015

³¹ Observatorio de Productos Farmacéuticos- DIGEMID-MINSA - Farmacia del Instituto de Salud Mental Honorio Delgado Hideyo Noguchi. 01/03/2016

³² Jonas DE, Cusack K, Forneris CA, Wilkins TM, Sonis J and et al., Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Comparative Effectiveness Review No. 92. (Prepared by the RTI International–University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10056-I.) AHRQ Publication No. 13-EHC011-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2013

³³ Observatorio de Productos Farmacéuticos- DIGEMID-MINSA - Farmacia del Instituto de Salud Mental Honorio Delgado Hideyo Noguchi. 01/03/2016

³⁴ Micromedex. Paroxetine Acceso a la pagina 04-03-16

³⁵ WHO. 19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015)