



## **INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUM-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	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**

<b>Medicamento solicitado:</b>	PAROXETINA 20 mg tabletas
<b>Indicación específica:</b>	Trastorno Obsesivo Compulsivo
<b>Institución que lo solicita:</b>	Hospital Hermilio Valdizán
<b>Número de casos anuales:</b>	2 237 casos (2014)

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	PAROXETINA
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	PAROXETINA 20 mg tabletas
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	8 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Fluoxetina, sertralina, clomipramina

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide 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, 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, Uppsala Monitoring, 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.

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

El trastorno obsesivo compulsivo en la población en general es de 1.6%, siendo uno de los principales trastornos que afecta a niños y adolescentes. El trastorno obsesivo compulsivo se caracteriza por pensamientos recurrentes (obsesiones) y comportamientos repetitivos

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso febrero 2016.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015.

(compulsivos) que afectan el rendimiento laboral, académico y las relaciones interpersonales, generándose un deterioro en la calidad de vida y el desarrollo de ideas o comportamientos suicidas.

La fisiopatología del trastorno obsesivo compulsivo es explicada por diferentes mecanismos entre los que se encuentra la hiperactividad de las neuronas del cuerpo estriado en relación con el desarrollo de los síntomas, al igual que el núcleo subtalámico. Las alternativas terapéuticas incluyen procedimientos quirúrgicos que intervienen las estructuras neuronales comprometidas, la terapia farmacológica y la psicoterapia.<sup>3</sup>

El Instituto Nacional de Estadística e Informática en su Compendio Estadístico Perú 2015<sup>4</sup> publica las atenciones a pacientes con problemas de salud mental, según tipo de diagnóstico del 2009-2014.

#### ATENCIONES A PACIENTES CON PROBLEMAS DE SALUD MENTAL, SEGÚN TIPO DE DIAGNÓSTICO, 2009-2014

(Número de atenciones)

Tipo de diagnóstico	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Total</b>	<b>27 506</b>	<b>26 524</b>	<b>23 329</b>	<b>16 973</b>	<b>21 570</b>	<b>29 212</b>
Esquizofrenia	9 586	8 768	7 453	4 774	5 499	6 648
Episodio depresivo	2 945	2 938	2 829	1 969	2 501	3 492
Trastorno depresivo recurrente	1 719	1 794	1 519	1 271	1 481	2 470
Trastornos generalizados de desarrollo	854	905	793	884	969	928
Trastornos hiperquinéticos	702	794	699	521	719	622
Trastorno afectivo bipolar	1 079	1 084	978	605	683	1 082
Trastorno obsesivo-compulsivo	1 056	955	711	588	662	1 112
Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de alcohol	317	432	468	425	655	716
Trastornos de la conducta	504	505	418	424	577	708
Trastornos de la ingestión de alimentos (ANOREXIA- BULIMIA)	770	714	522	308	519	661
Retraso mental leve	475	478	442	405	493	405
Trastornos mentales y del comportamiento debido al uso de múltiples drogas y al uso de otras sustancias psicoactivas	368	510	520	395	479	799
Otros trastornos de ansiedad (ANSIEDAD)	611	588	650	304	430	1 457
Trastornos de los hábitos y de los impulsos	194	290	352	298	387	543
Trastornos fóbicos de ansiedad, fobia	458	432	378	238	367	348
Otros tipos de diagnóstico	5 868	5 337	4 597	3 564	5 149	7 221

Fuente: Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

Oficina de Estadística e Informática.

<sup>3</sup> Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia. IETS. Efectividad y seguridad del escitalopram comparado paroxetina fluvoxamina, clomipramina para pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo. Reporte N° 129 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2016]. URL disponible en: <http://iets.org.co/>

<sup>4</sup> Instituto Nacional de Estadística e Informática. Compendio Estadístico Perú 2015. [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2016]. URL disponible en: [https://www.inei.gov.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib1253/compendio2015.html](https://www.inei.gov.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1253/compendio2015.html)

## IV. Tratamiento

### SUMARIOS:

- UPTODATE<sup>5</sup>:
  - Recomienda que los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo deben ser tratados con terapia cognitivo-conductual, con un medicamento inhibidor de la recaptación de la serotonina (ISRS) o ambos (grado 1A).
  - Para la mayoría de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, aconseja como tratamiento de primera línea la exposición y prevención de respuesta (un tipo de terapia cognitivo-conductual) en lugar de un tratamiento con medicamentos ISRS. (grado 2B) Los medicamentos ISRS son una alternativa razonable si la primera no está disponible, no se indica o si el paciente prefiere la medicación.
  - Para los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y trastorno severo, concurrentes que suelen ser sensibles al tratamiento con ISRS, se aconseja tratamiento inicial de ambos trastornos con un ISRS
    - Las dosis más altas de ISRS o clomipramina generalmente fueron más eficaces para el trastorno obsesivo compulsivo. El medicamento debe continuarse dentro del intervalo terapéutico durante al menos seis semanas antes de concluir que el medicamento no es eficaz. Algunos pacientes pueden responder a dosis más altas que el máximo aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), aunque con el riesgo de efectos secundarios mayores
    - Las dosis de citalopram por encima de 40 mg/día ya no son recomendados por la FDA debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc
  - Si con un prueba adecuada de ISRS no da lugar a respuesta alguna, se sugiere el tratamiento con un ISRS diferente, clomipramina o venlafaxina.
  - Si una prueba con ISRS o un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN) dan como resultado una respuesta parcial, y el paciente sigue experimentando síntomas clínicamente significativos, se sugiere aumentar el antidepresivo además de terapia cognitivo conductual, antes de probar un medicamento antipsicótico. Otros enfoques con menos evidencia de apoyo es el aumento de la dosis del ISRS por encima del máximo aprobado por la FDA, o la adición de clomipramina.
  - Los ISRS y clomipramina generalmente llevan a una mejora en el 40% a 60% de las personas con trastorno obsesivo compulsivo. Cuando los pacientes tengan una respuesta adecuada, las guías de práctica clínica recomiendan que se mantengan en la medicación durante al menos uno o dos años, aunque se necesita más investigación sobre este tema.
- DYNAMED<sup>6</sup>
  - El tratamiento debe estar en un entorno menos restrictivo que permita un tratamiento seguro y eficaz.
  - Recomendaciones de las opciones iniciales de tratamiento:

### Adultos

<sup>5</sup> H Blair Simpsons. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2011]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>6</sup> Obsessive compulsive disorder. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2016]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

- La Asociación Americana de Psiquiatría y el Instituto Nacional Británico para la Salud y la Excelencia en clínica (NICE), indican que los tratamientos de primera línea son: la exposición y prevención de respuesta y/o ISRS, dependiendo de la preferencia del paciente, complejidad y gravedad del trastorno obsesivo compulsivo, y la presencia de síntomas depresivos, aunque la NICE hace una recomendación de baja intensidad el empleo de la terapia de exposición y prevención de respuesta solo en deterioro leve.
- Considerar la combinación de medicamentos más psicoterapia en pacientes que no responden a la monoterapia, con condiciones de comorbilidad psiquiátrica, o que desean limitar la duración del uso de medicación.

#### Niños y adolescentes

- trastorno obsesivo compulsivo (TOC) de leve a moderado, la Academia Americana de Psiquiatría Infantil Y Adolescente (AACAP) indica que el tratamiento de primera línea es la terapia cognitivo conductual (TCC); la NICE recomienda autoayuda guiada, más apoyo y educación de los cuidadores de pacientes con deterioro leve.
  - TOC de moderado a severo (TOC que no responde a la terapia inicial), la AACAP indica que la terapia de primera línea es la medicación más TCC, siendo los medicamentos de primera línea los ISRS; la NICE recomienda TCC, o ISRS si el paciente no puede participar en la TCC.
- Antidepresivos:  
Recomendaciones para la terapia antidepresiva:
    - Los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) son fármacos de primera línea para el TOC
      - Los IRS incluyen ISRS y clomipramina
    - La Asociación Psiquiátrica Americana (APA) recomienda el uso de ISRS en monoterapia como tratamiento de primera línea en pacientes poco dispuestos a cooperar con la terapia cognitiva conductual, historia de respuesta a la medicación o preferencia por la medicación.
      - Los antidepresivos de primera línea con aprobación de la FDA para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo incluyen clomipramina, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina y sertralina
      - Se recomienda el uso de ISRS antes de la clomipramina por el perfil de efectos secundarios más leves.
    - La NICE recomienda los ISRS:
      - En pacientes con deterioro leve que no pueden comprometerse con o que no responden a la terapia cognitivo conductual de baja intensidad.
      - Como opción para pacientes con discapacidad moderada que prefieren la medicación antes que la terapia cognitivo conductual intensiva.
      - Para pacientes con discapacidad severa, además de la terapia cognitivo conductual.
      - Los ISRS recomendados para la terapia inicial son: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina o citalopram
      - Considerar clomipramina (antidepresivo tricíclico) para pacientes con respuesta inadecuada a  $\geq 1$  ISRS o que prefieren la clomipramina o tienen antecedentes de respuesta.

- En niños y adolescentes
  - TOC de moderada a severa o no responde al tratamiento inicial, la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente (AACAP) indica que el tratamiento de primera línea es la medicación más TCC, siendo los IRS medicamentos de primera línea.
  - La NICE recomienda la adición de un ISRS a la intervención psicológica para los pacientes  $\geq 8$  años de edad con un deterioro moderada a grave o si la respuesta a la intervención inicial es inadecuada.
    - Si la respuesta inicial de ISRS es inadecuada, NICE recomienda utilizar diferentes ISRS o clomipramina

**Antidepressant Dosing for OCD in Adults<sup>(1, 3)</sup>:**

Medication	Starting/Incremental Dose (mg/day)	Usual Target Dose (mg/day)	Maximum Doses (mg/day)
Sertraline	50	200	400
Paroxetine	20	40-60	100
Fluvoxamine	50	200	300-450
Fluoxetine	20	40-60	80-120
Escitalopram*	10	20	40
Citalopram*	20	40-60	80-120
Clomipramine	25	100-250	250

\* Not FDA-approved for treatment of OCD in adults.

**Antidepressant Dosing for OCD in Children and Adolescents:**

Medication	Starting Dose for Children (mg/day)	Starting Dose for Adolescents (mg/day)	Typical Dose Range (mg/day)
Clomipramine	6.25-25	25	50-200
Fluoxetine	2.5-10	10-20	10-80
Sertraline	12.5-25	25-50	50-200
Fluvoxamine	12.5-25	25-50	50-300
Paroxetine*	2.5-10	10	10-60
Citalopram*	2.5-10	10-20	10-60

\* Not FDA-approved for treatment of OCD in children or adolescents.

- BEST PRACTICE<sup>7</sup>

<sup>7</sup> Phillip J. Seibell. Obsessive compulsive disorder. BestPractice [Internet]. Actualizado diciembre 2015. [Consultado febrero 2016]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

El objetivo principal del tratamiento para los pacientes con TOC es una recuperación completa, lo que indica una desaparición casi completa y objetiva de los síntomas, lo que corresponde a una puntuación de Yale-Brown obsesivo-compulsivo Escala (Y-BOCS) de 8 o menos.

#### Síntomas leves a moderados

- Los pacientes con síntomas leves a moderados clasificados de acuerdo con una puntuación de Y-BOCS de 8 a 23. El tratamiento inicial consiste en la TCC (si está disponible) o inicio de la farmacoterapia.
- Solo la forma de exposición y prevención de respuesta TCC se recomienda como tratamiento de primera línea para los pacientes con síntomas que no son graves.
- La farmacoterapia sola se recomienda cuando la TCC no está disponible, cuando el paciente prefiere solo el tratamiento farmacológico, o cuando el paciente tiene una historia de responder bien a un agente en particular.
- Los fármacos indicados para el tratamiento del TOC incluyen clomipramina (un antidepresivo tricíclico-serotonina específico) o un ISRS (por ejemplo, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, o sertralina).
- La clomipramina es generalmente menos tolerada que con los ISRS; Por lo tanto, un ISRS se recomienda como el tratamiento farmacológico de elección inicial.
- En la elección de un ISRS en particular, los factores que deben ser considerados incluyen los perfiles individuales de efectos secundarios de cada agente, posibles interacciones entre medicamentos, condiciones médicas como comórbilidades, la edad del paciente y la respuesta al tratamiento pasado.
- A los niños que se le ha prescrito ISRS, deben ser observados de cerca por los posibles cambios de ideas suicidas.

#### Síntomas graves, que no responden a monoterapia, o pacientes con trastornos de personalidad comórbido o síntomas disociativos.

- Los pacientes con síntomas severos son clasificados de acuerdo con una puntuación de Y-BOCS de 24 a 40.
- El tratamiento combinado de TCC y farmacoterapia debe ser considerada cuando los síntomas del TOC son graves.
- El tratamiento farmacológico puede aliviar los síntomas en la medida en que el paciente puede ser capaz de participar en la TCC.
- Además, el tratamiento combinado debería ser una primera opción cuando los pacientes tienen enfermedades psiquiátricas concomitantes como la depresión.

#### GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (internacional):

- Canadá en su Guía de Práctica Clínica sobre ansiedad, estrés post-traumático y trastorno obsesivo compulsivo<sup>8</sup> señala que para el manejo farmacológico del trastorno obsesivo compulsivo se recomiendan los ISRS como intervención de primera línea, mientras que los ISRN, clomipramina y otros antidepresivos se recomiendan como segunda y tercera línea.

---

<sup>8</sup> Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry 2014 **14(Suppl 1):S1**

**Table 26 Strength of evidence of pharmacotherapy for OCD**

Agent	Level of evidence	Agent	Level of evidence
<b>Antidepressants</b>			
<b>SSRIs</b>		<b>MAOIs</b>	
Escitalopram [705-709]	1	Phenelzine [737,738]	2*
Fluoxetine [660,710-716]	1	Tranylcypromine [739]	4
Fluvoxamine [711,713,714,717-719]	1	<b>TCAs</b>	
Paroxetine [705,720-722]	1	Clomipramine [658,711,713,714,716-718,720,724,740,741]	1
Sertraline [659,710,711,713,714,723-725]	1	IV clomipramine [742-744]	2
Citalopram [680,726-728]	2	Desipramine [723,745]	2 (-ve)
IV citalopram [729]	3	Adjunctive clomipramine [746,747]	2 (-ve)
Adjunctive citalopram [730]	3	<b>Other antidepressants</b>	
<b>SNRIs</b>		Mirtazapine [748]	2
Venlafaxine XR [721,731-733]	2	Bupropion [749]	3 (-ve)
Duloxetine [734-736]	4	Adjunctive mirtazapine [727]	3
<b>Other therapies</b>			
<b>Antipsychotics</b>		<b>Anxiolytics</b>	
Adjunctive aripiprazole [750-755]	1	<b>Benzodiazepines</b>	
Adjunctive risperidone [755-761]	1*	Clonazepam [771]	2 (-ve)
Adjunctive olanzapine [760,762,763]	1*	Adjunctive clonazepam [772]	2 (-ve)
Adjunctive quetiapine [728,746,747,764-768]	1*	<b>Other treatments</b>	
Adjunctive haloperidol [758,769]	2	Clonidine [773]	2 (-ve)
Adjunctive amisulpride [770]	3	Adjunctive pindolol [774-776]	1*
Adjunctive ziprasidone [767]	4	Adjunctive celecoxib [777]	2
<b>Anticonvulsants</b>		Adjunctive granisetron [778]	2
Adjunctive topiramate [795-798]	1*	Adjunctive IV ketamine [779,780]	2
Adjunctive lamotrigine [799,800]	2	Adjunctive memantine [622,781-783]	2
Adjunctive pregabalin [801,802]	3	Adjunctive ondansetron [784,785]	2
Adjunctive gabapentin [803,804]	3 (-ve)	Adjunctive N-acetylcysteine [786,787]	2
<b>Opioids</b>		Adjunctive riluzole [788,789]	3
Tramadol [805,806]	4	Adjunctive lithium [790,791]	1 (-ve)
Naltrexone [807]	3 (-ve)	Adjunctive buspirone [792,793]	2 (-ve)
Adjunctive morphine [808]	2	Adjunctive minocycline [794]	4 (-ve)

\*Conflicting data. IV = intravenous; MAOI = monoamine oxidase inhibitor; SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant; XR = extended release; (-ve) = negative.

**Table 27 Recommendations for pharmacotherapy for OCD**

<b>First-line</b>	Escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline
<b>Second-line</b>	Citalopram, clomipramine, mirtazapine, venlafaxine XR
<b>Third-line</b>	IV citalopram, IV clomipramine, duloxetine, phenelzine, tramadol, tranylcypromine
<b>Adjunctive therapy</b>	<b>First-line:</b> aripiprazole, risperidone <b>Second-line:</b> memantine, quetiapine, topiramate <b>Third-line:</b> amisulpride, celecoxib, citalopram, granisetron, haloperidol, IV ketamine, mirtazapine, N-acetylcysteine, olanzapine, ondansetron, pindolol, pregabalin, riluzole, ziprasidone <b>Not recommended:</b> buspirone, clonazepam, lithium, morphine
<b>Not recommended</b>	Clonazepam, clonidine, desipramine

IV = intravenous; XR = extended release.

En los meta-análisis, las tasas de respuesta con los ISRS fueron generalmente dos veces a los del placebo, 40-60% con tratamiento frente a <20% con placebo. Las tasas de respuesta agrupados no son significativamente diferentes entre los ISRS. En los meta-análisis y los ensayos de cabeza a cabeza, en comparación con la clomipramina, los ISRS fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina tuvieron una eficacia similar pero mejor tolerabilidad.

## V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

### META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS

- Mustafa S. et<sup>9</sup> al realizaron una revisión sistemática con el objetivo de examinar la eficacia y los efectos adversos de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) versus placebo para el trastorno obsesivo compulsivo en adultos. Para este estudio las medidas de los resultados fueron:
  - Resultados primarios:
    - La mejoría sintomática medida como un resultado continuo a través de la reducción en las puntuaciones de la escala Yale-Brown Obsesivo Compulsivo (YBOCS). La medición de los resultados se consideró en términos de diferencias de cambio.
    - Índice de respuesta como un resultado dicotómico, que se define como el 25% o más de reducción de la escala YBOCS.
  - Resultados secundarios:
    - Evaluación global de la severidad de los síntomas del TOC fue utilizado como principal resultado secundario de interés.
    - Proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento.
    - Eventos adversos.
    - Funcionamiento social y ocupacional
    - Calidad de vida
    - Proporción de recaídas

En la revisión se incluyeron 17 estudios, que hicieron un total de 3 097 participantes, sobre la base de estos estudios, los ISRS como grupo fueron más efectivos que placebo para reducir los síntomas del TOC entre las semanas 6 y 13 después del tratamiento, medido mediante la escala YBOCS (diferencia de la media ponderada -3,21 IC95% -3,84 a -2,57). La diferencia de la media ponderada para los fármacos ISRS individuales fue similares y no estadísticamente diferentes. En base a 13 estudios (2 697 participantes), los ISRS fueron más efectivos que el placebo para lograr la respuesta clínica al final del tratamiento (RR 1,84 IC 95%: 1,56 a 2,17). El RR combinado demostró que fueron similares entre los ISRS individuales.

**Comparison 1. SSRIs versus Placebo - efficacy using YBOCS**

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 YBOCS reduction for all SSRI drugs	17	3097	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-3.21 [-3.84, -2.57]
2 YBOCS reduction (individual SSRI drugs)	17	3097	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-3.21 [-3.84, -2.57]
2.1 Citalopram	1	401	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-3.63 [-5.20, -2.06]
2.2 Fluoxetine	3	606	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-3.07 [-5.32, -0.82]
2.3 Fluvoxamine	5	566	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-3.87 [-5.69, -2.04]
2.4 Paroxetine	3	833	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-3.36 [-4.55, -2.17]
2.5 Sertraline	5	691	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-2.45 [-3.54, -1.35]
3 Responders ITT for all SSRI drugs	13	2697	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.84 [1.56, 2.17]
4 Responders ITT (individual SSRI drugs)	13	2697	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.84 [1.56, 2.17]
4.1 Citalopram	1	401	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.58 [1.20, 2.08]
4.2 Fluoxetine	2	572	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.41 [1.18, 4.91]
4.3 Fluvoxamine	4	564	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.68 [1.58, 4.56]
4.4 Paroxetine	2	487	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.74 [1.28, 2.36]
4.5 Sertraline	4	673	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.54 [1.20, 1.99]

<sup>9</sup> Soomro GM, Altman DG, Rajagopal S, Oakley Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD001765. DOI: 10.1002/14651858.CD001765.pub3

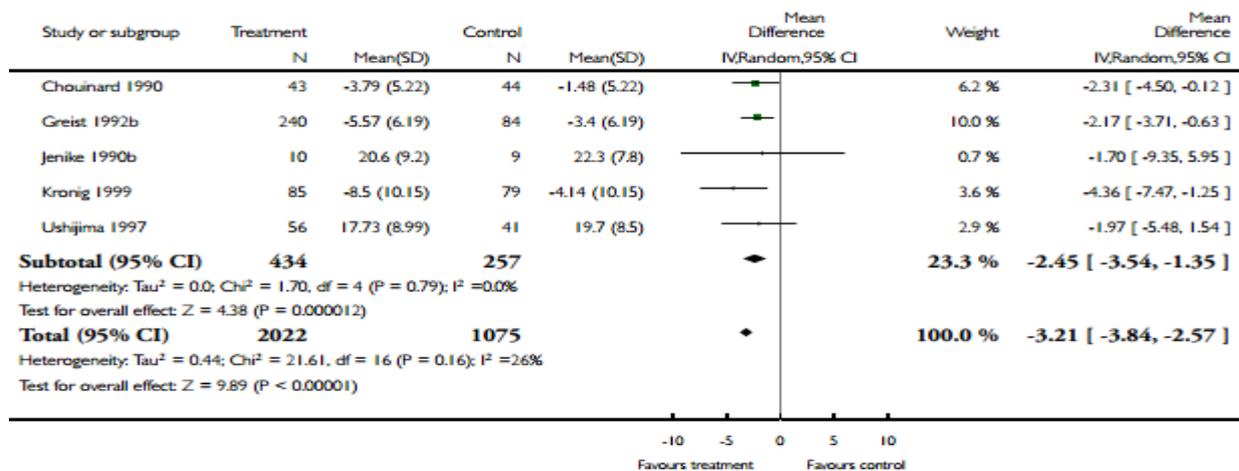
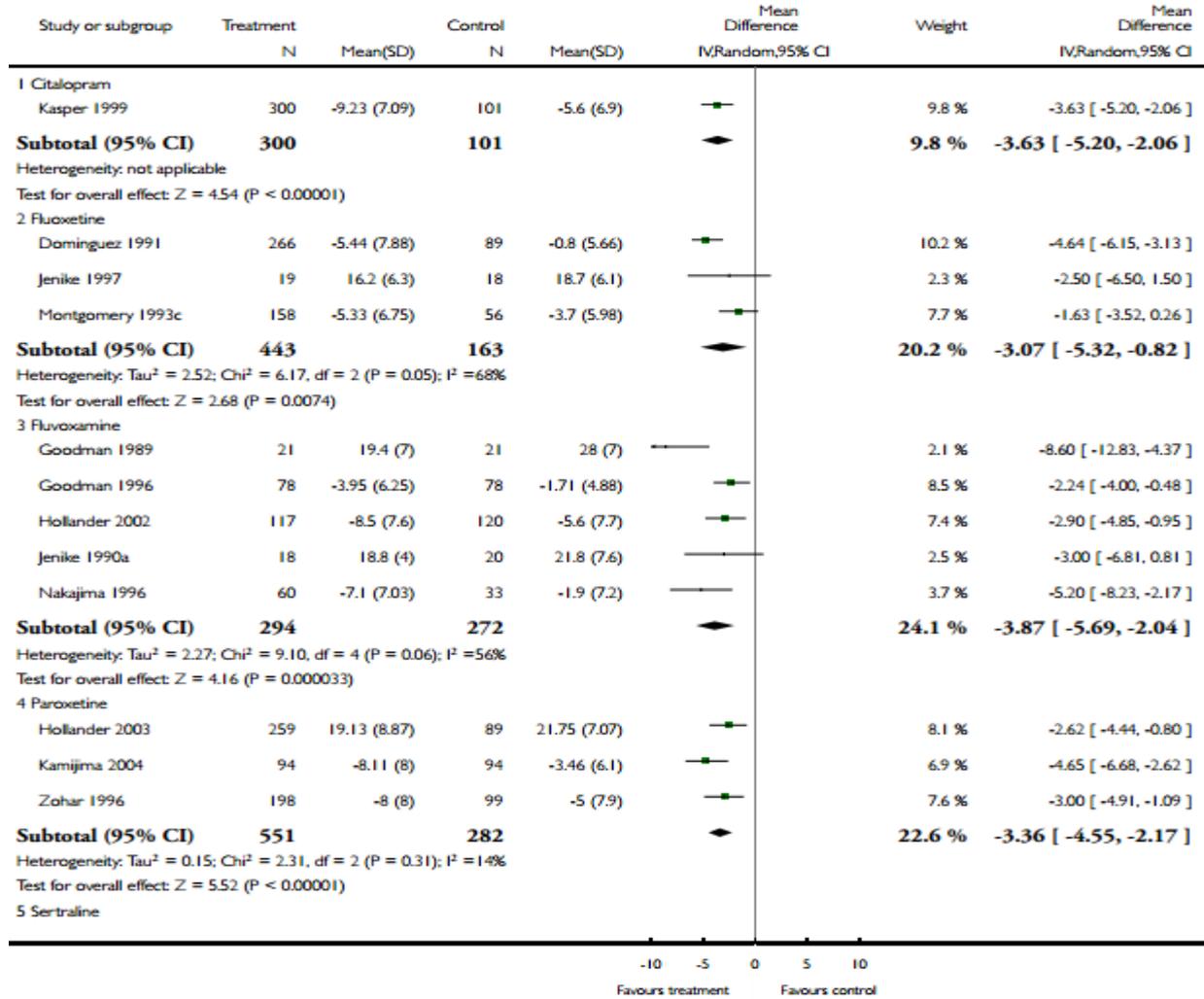


**Analysis 1.2. Comparison 1 SSRIs versus Placebo - efficacy using YBOCS, Outcome 2 YOBCS reduction (individual SSRI drugs).**

Review: Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD)

Comparison: 1 SSRIs versus Placebo - efficacy using YBOCS

Outcome: 2 YOBCS reduction (individual SSRI drugs)





Los autores del estudio concluyen indicando que los ISRS son más eficaces que el placebo para el trastorno obsesivo compulsivo, al menos en el corto plazo, si bien existen diferencias entre los efectos adversos de los fármacos ISRS individuales, la eficacia y la tolerabilidad a largo plazo de los diferentes fármacos ISRS aún no se ha establecido.

## **VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad**

En la Revisión Sistemática realizado por Mustafa S. et al<sup>10</sup> con el objetivo de examinar la eficacia y los efectos adversos de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) versus placebo para el trastorno obsesivo compulsivo en adultos señala que los datos reportados de efectos adversos fueron limitados, con pocas excepciones, los efectos adversos generales e individuales para los diferentes ISRS eran siempre peores para el placebo y en la mayoría de los casos, la diferencia fue estadísticamente significativa. Náuseas, cefalea e insomnio fueron reportados entre los efectos adversos más comunes en los ensayos de cada uno de los medicamentos.

### **MICROMEDEX<sup>11</sup>**

Las reacciones adversas reportadas en la base de datos Micromedex se encuentra en el CUADRO 1

### **VIGIACCESS<sup>12</sup>**

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que desde 1980 hasta el 2015 se reportaron 64026 registros de sospechas de reacciones adversas para el medicamento paroxetina, en el CUADRO 2 se muestran los 10 primeros registros de sospechas de reacciones adversas de paroxetina en comparación con fluoxetina, setralina y clomipramina.

---

<sup>10</sup> Soomro GM, Altman DG, Rajagopal S, Oakley Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD001765. DOI: 10.1002/14651858.CD001765.pub3

<sup>11</sup> Micromedex Drug Summary Information. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2016]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

<sup>12</sup> WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2016]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



CUADRO 1

PAROXETINA	FLUOXETINA	SERTRALINA	CLOMIPRAMINA
<b>COMUNES</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gastrointestinales:</b> Estreñimiento (16%), diarrea (18%), pérdida de apetito (9%), náuseas (26%), xerostomía (9% al 18%)</li> <li>• <b>Cardiovasculares:</b> Palpitaciones (3%), vasodilatación (2% a 4%)</li> <li>• <b>Dermatológicas:</b> Diaforesis (5% a 14%)</li> <li>• <b>Neurológica:</b> Astenia (hasta 22%), mareo (6% a 14%), cefalea (17% a 27%), insomnio (24%), somnolencia (24%), Tremor (4% a 11 %)</li> <li>• <b>Oftálmica:</b> Visión borrosa (5%)</li> <li>• <b>Reproductivos:</b> Eyaculación anormal (13% a 28%), disfunción eréctil (2% a 9%), trastorno del orgasmo (hembras; 2% a 9%), disminución de la libido (machos: 6% a 15%; las hembras: 0% a 9%)</li> <li>• <b>Respiratorio:</b> El bostezo (4%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gastrointestinal:</b> Diarrea (8% a 18%), indigestión (6% a 10%), pérdida de apetito (3,8% a 17%), náuseas (12% a 29%), xerostomía (4% a 12%)</li> <li>• <b>Neurológica:</b> Astenia (7% a 21%), mareo (2% a 11%), el insomnio (9% a 33%), somnolencia (5% a 17%), Tremor (3% a 13%)</li> <li>• <b>Psiquiátrica:</b> Ansiedad (3% a 15%), sensación nerviosa (3% a 14%)</li> <li>• <b>Respiratoria:</b> Faringitis (3% a 11%), rinitis (16% a 23%)</li> <li>• <b>Otros</b> Síntomas similares a la influenza (3% a 12%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gastrointestinal:</b> Estreñimiento (3% a 8%), diarrea (13% a 24%), indigestión (6% a 13%), náuseas (13% a 30%), náuseas y vómitos (2% a 30%)</li> <li>• <b>Neurológica:</b> Mareos (6% a 17%), cefalea (25%), el insomnio (12% a 28%), somnolencia (2% a 15%), Tremor (5% a 11%)</li> <li>• <b>Reproductiva:</b> Eyaculación anormal (7% a 19%), reducción de la libido (hasta 11%)</li> <li>• <b>Otros:</b> Fatiga (10% a 16%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dermatológicas:</b> Diaforesis (9% al 29%)</li> <li>• <b>Endocrino metabólica:</b> Aumento de peso (18%)</li> <li>• <b>Gastrointestinales:</b> Estreñimiento (22% a 47%), diarrea (13%), indigestión (13% a 22%), pérdida de apetito (12% a 22%), náuseas (33%), xerostomía (63%)</li> <li>• <b>Músculo-esquelético:</b> Mialgia (13%)</li> <li>• <b>Neurológica:</b> Mareos (41% a 54%), sensación de nervioso (2% a 18%), cefalea (28% a 52%), el insomnio (11% a 25%), mioclonos (13%), somnolencia (46% a 54%), Tremor (33% a 54%)</li> <li>• <b>Oftálmica:</b> Visión anormal (pediatría, 7%; adultos, 18%)</li> <li>• <b>Renal:</b> Trastorno del sistema urinario (14%)</li> <li>• <b>Reproductiva:</b> Trastorno de la eyaculación (6% a 42%), la disfunción eréctil (20%), la libido normal, cambia de (21%)</li> <li>• <b>Respiratorias:</b> faringitis (14%)</li> <li>• <b>Otros:</b> fatiga (35% a 39%)</li> </ul>



PAROXETINA	FLUOXETINA	SERTRALINA	CLOMIPRAMINA
GRAVE			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dermatológicas:</b> síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica</li> <li>• <b>Hepática:</b> hepatitis aguda (raro)</li> <li>• <b>Neurológica:</b> Ataque (0,1%)</li> <li>• <b>Psiquiátricos:</b> depresión, exacerbación, pensamientos suicidas (raro), Suicide (raro)</li> <li>• <b>Otros:</b> El síndrome de serotonina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cardiovascular:</b> prolongado intervalo QT</li> <li>• <b>Dermatológico:</b> Eritema multiforme</li> <li>• <b>Endocrino metabólico:</b> Hiponatremia</li> <li>• <b>Hematológicas:</b> Sangrado Anormal</li> <li>• <b>Inmunológico:</b> reacción anafiláctica</li> <li>• <b>Neurológica:</b> Ataque (0,2%)</li> <li>• <b>Psiquiátricos:</b> depresión, empeorando, Mania, pensamientos de suicidio, suicidio</li> <li>• <b>Otros:</b> El síndrome de serotonina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dermatológicas:</b> síndrome de Stevens-Johnson</li> <li>• <b>endocrino metabólico:</b> Hiponatremia</li> <li>• <b>Gastrointestinales:</b> hemorragia gastrointestinal</li> <li>• <b>Hematológicas:</b> Sangrado, anormal (menos de 0,1%)</li> <li>• <b>Inmunológica:</b> La anafilaxia</li> <li>• <b>Musculoquelético:</b> La rabdomiólisis</li> <li>• <b>Neurológica:</b> Convulsiones (poco frecuente)</li> <li>• <b>Psiquiátricos:</b> depresión, exacerbación, Mania (raro), pensamientos suicidas (raro), Suicide (raro)</li> <li>• <b>Otros:</b> El síndrome de serotonina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cardiovascular:</b> El paro cardíaco, hipotensión ortostática (4% a 6%), prolongación del intervalo QT, síncope (2%)</li> <li>• <b>Endocrino metabólica:</b> La hiperglucemia, aumento de la temperatura corporal</li> <li>• <b>Hematológicas:</b> La agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia</li> <li>• <b>Hepática:</b> hepatotoxicidad (1% a 3%)</li> <li>• <b>Neurológica:</b> Ataque (0,7%), síndrome de la serotonina</li> <li>• <b>Psiquiátricos:</b> Los pensamientos suicidas, el suicidio</li> </ul>



PERÚ

Ministerio  
de SaludDirección General  
de Medicamentos, Insumos y DrogasDECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU  
"Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación"

CUADRO 2

<u>PAROXETINA</u>		<u>FLUOXETINA</u>		<u>SERTRALINA</u>		<u>CLOMIPRAMINA</u>	
TIPO	REPORTES	TIPO	REPORTES	TIPO	REPORTES	TIPO	REPORTES
<b>total</b>	<b>64026</b>	<b>total</b>	<b>68946</b>	<b>total</b>	<b>55930</b>	<b>total</b>	<b>8689</b>
General disorders and administration site conditions	21656	Psychiatric disorders	21111	Psychiatric disorders	18551	Nervous system disorders	2564
Nervous system disorders	21180	Nervous system disorders	16952	Nervous system disorders	16672	Psychiatric disorders	1700
Psychiatric disorders	20631	General disorders and administration site conditions	13560	General disorders and administration site conditions	14970	General disorders and administration site conditions	1342
Gastrointestinal disorders	11240	Skin and subcutaneous tissue disorders	10118	Gastrointestinal disorders	10449	Skin and subcutaneous tissue disorders	1289
Injury, poisoning and procedural complications	8680	Gastrointestinal disorders	8605	Skin and subcutaneous tissue disorders	6225	Gastrointestinal disorders	1257
Skin and subcutaneous tissue disorders	7008	Injury, poisoning and procedural complications	6338	Injury, poisoning and procedural complications	6028	Investigations	885
Investigations	5766	Investigations	5255	Investigations	5257	Vascular disorders	640
Congenital, familial and genetic disorders	4613	Cardiac disorders	4021	Metabolism and nutrition disorders	3698	Cardiac disorders	610
Cardiac disorders	3797	Metabolism and nutrition disorders	3861	Cardiac disorders	3634	Reproductive system and breast disorders	477



## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

### 2.3 COSTO/DISPONIBILIDAD

Costos:

<b>CUADRO 3 Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas</b>				
	<b>Paroxetina</b>	<b>Fluoxetina</b>	<b>Sertralina</b>	<b>Clomipramina</b>
Posología Dosis Máxima (mg/día) <sup>13</sup>	60	80	200	250
Presentación tableta (mg)	20	20	50	25
Total tabletas	3	4	4	10
Precio Unitario	2.20 <sup>14</sup>	0.03 <sup>15</sup>	0.07 <sup>16</sup>	0.19 <sup>17</sup>
Costo diario por paciente S/	6.60	0.12	0.28	1.90
Costo año por paciente S/	2 409.00	43.20	102.20	684

<sup>13</sup> Obsessive compulsive disorder. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2016]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

<sup>14</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público: Farmacia del Instituto de Salud Mental Honorio Delgado Hideyo Noguchi ) [Internet]. [Fecha de consulta: febrero2016]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe>

<sup>15</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público: Servicio de farmacia Hospital Hermilio Valdizán [Internet]. [Fecha de consulta: febrero2016]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe>

<sup>16</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público: Servicio de farmacia Hospital Hermilio Valdizán [Internet]. [Fecha de consulta: febrero2016]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe>

<sup>17</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público: Servicio de farmacia Hospital Hermilio Valdizán [Internet]. [Fecha de consulta: febrero2016]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe>

**VIII. Resumen del estatus regulatorio**

Agencias reguladoras	EE.UU. <sup>18</sup>	AEMPS <sup>19</sup>
PAROXETINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastorno depresivo mayor</li> <li>- Trastorno obsesivo compulsivo</li> <li>- Trastorno de pánico</li> <li>- Fobia social</li> <li>- Trastorno de ansiedad Generalizada</li> <li>- Trastornos por estrés post-traumática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodio Depresivo Mayor</li> <li>- Trastorno Obsesivo Compulsivo</li> <li>- Trastorno de Angustia con y sin agorafobia</li> <li>- Trastorno de Ansiedad social/Fobia social</li> <li>- Trastorno de Ansiedad Generalizada</li> <li>- Trastorno por Estrés Post-traumático</li> </ul>
FLUOXETINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bulimia nerviosa</li> <li>- Trastorno bipolar deprimida, en combinación con olanzapina</li> <li>- Trastorno depresivo mayor</li> <li>- Trastorno depresivo mayor, resistente al tratamiento, en combinación con olanzapapina</li> <li>- Trastorno obsesivo compulsivo</li> <li>- Trastorno de pánico</li> <li>- Trastorno disfórico premenstrual.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodio depresivo mayor</li> <li>- Trastorno obsesivo compulsivo</li> <li>- Bulimia nerviosa</li> </ul>
SERTRALINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastorno depresivo mayor</li> <li>- Trastorno obsesivo compulsivo</li> <li>- Trastorno del pánico</li> <li>- Trastornos por estrés post-traumática</li> <li>- Trastorno disfórico premenstrual.</li> <li>- Fobia social</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodios depresivos mayores.</li> <li>- Trastorno de angustia, con o sin agorafobia.</li> <li>- Trastorno obsesivo-compulsivo en adultos y pacientes pediátricos de 6-17 años.</li> <li>- Trastorno de ansiedad social (fobia social).</li> <li>- Trastorno por estrés post-traumático.</li> </ul>
CLOMIPRAMINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastorno obsesivo compulsivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depresión de cualquier etiología, sintomatología y gravedad.</li> <li>- Trastorno obsesivo-compulsivo.</li> <li>- Fobias.</li> <li>- Crisis de angustia.</li> <li>- Síndrome de narcolepsia con crisis de cataplejía.</li> </ul>

<sup>18</sup> Food and Drug Administration (FDA). [En línea]. [Fecha de consulta: FEBRERO 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>19</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.



## **Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

En la 19ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Salud (2015)<sup>20</sup> y en la 5ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños (2015)<sup>21</sup> de la Organización Mundial de la Salud, no se encuentra considerada el principio activo paroxetina.

### **IX. Conclusiones**

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento paroxitina 20 mg tableta para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, 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.

---

<sup>20</sup> World Health Organization 2015. Who Essential Drug List N° 19. Medicamentos esenciales 19 th edición (April 2015).

<sup>21</sup> WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 5th list. 2015