



## INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUS-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>	Venlafaxina
<b>Indicación específica:</b>	Tratamiento de la Depresión Mayor
<b>Institución que lo solicita:</b>	ESSALUD
<b>Número de casos anuales:</b>	Se beneficiarían aproximadamente 250 pacientes

### II. Datos del medicamento

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Venlafaxina
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Venlafaxina 75mg Tableta Liberación Prolongada
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Venlafaxina 75mg Tableta tiene 03 Registros Sanitarios Vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Fluoxetina (como clorhidrato) 20mg tableta Mirtazapina 30mg tableta Sertralina (como clorhidrato) 50mg tableta

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, 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, Uppsala Monitoring.

### III. Información que soporta la relevancia para la salud pública

#### **Indicación/condición clínica<sup>3</sup>**

Los trastornos depresivos se caracterizan típicamente por el persistente bajo estado de ánimo, pérdida de interés y disfrutar, la perturbación neurovegetativa, y la energía reducida, causando diversos grados de disfunción social y ocupacional. Los síntomas

<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° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso marzo 2016.

<sup>3</sup> BestPractice. Fecha de acceso marzo 2016. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/55/basics/definition.html>

depresivos incluyen el estado de ánimo deprimido, anhedonia, cambios de peso, cambios en el libido, trastornos del sueño, problemas psicomotores, falta de energía, sentimiento de culpa excesiva, falta de concentración, y la idea suicida. En algunos casos, el estado de ánimo no es triste, pero es ansioso o irritable o plana.

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por la presencia de al menos 5 síntomas y se puede clasificar a lo largo de un espectro de leve a grave. Los episodios severos pueden incluir síntomas psicóticos tales como la paranoia, alucinaciones, o incapacidad funcional. La depresión subumbral (menor) se caracteriza por la presencia de 2 a 4 síntomas depresivos, incluyendo el estado de ánimo o anhedonia deprimido, de más de 2 semanas de duración.

El trastorno depresivo persistente (trastorno distímico) se caracteriza por al menos 2 años de 3 o 4 síntomas distímicos. Los síntomas distímicos son depresión, cambios en el apetito, alteración del sueño, falta de energía, baja autoestima, falta de concentración, y la desesperanza.

Cuadro sobre el criterio para diagnosticar desordenes de depresión mayor<sup>4</sup>

#### Diagnostic Criteria for Major Depressive Disorder

- At least five of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning. One of the symptoms must be either depressed mood or loss of interest/pleasure.
  - Depressed mood most of the day, nearly every day
  - Loss of interest in pleasurable activities most of the day, nearly every day
  - Change in weight or appetite (increase or decrease) when not dieting
  - Insomnia or hypersomnia nearly every day
  - Fatigue or loss of energy nearly every day
  - Diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness
  - Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt nearly every day
  - Psychomotor agitation or retardation nearly every day
  - Recurrent thoughts of death or suicidal ideation
- Symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.
- Symptoms are not caused by an underlying medical condition or substance (e.g., medications or recreational drugs).

Adapted with permission from American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Fuente: Koda-Kimble & YoungS. Applied Therapeutics

#### Epidemiología<sup>5</sup>

Los trastornos depresivos son muy comunes y se encuentran entre las principales causas de discapacidad en todo el mundo. En las personas entre 18 a 44 años, la depresión es la principal causa de discapacidad y muerte prematura. La depresión se prevé que sea la segunda causa principal de discapacidad en personas de todas las edades en el año 2020. La prevalencia de la depresión mayor es entre el 5% y el 10% de las personas atendidas en centros de atención primaria.

<sup>4</sup> Koda-Kimble & YoungS. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition. 2013.

<sup>5</sup> BestPractice. Fecha de acceso marzo 2016. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/55/basics/definition.html>

Alrededor del 20% de los adultos se verá afectada por un trastorno del estado de ánimo que necesitaran tratamiento en algún momento de su vida, y aproximadamente la mitad de ellas se puede diagnosticar con un episodio depresivo mayor. Las mujeres se ven afectadas dos veces más que los hombres. En los pacientes afectados con un primer grado relativo, el riesgo de por vida de la depresión aumenta dos a tres veces. La primera aparición se presenta con mayor frecuencia en pacientes de edades comprendidas entre 12 a 24 años y en los mayores de 65 años.

#### IV. Tratamiento

##### Sumarios

##### **UpToDate<sup>6</sup>.**

Elección del tratamiento inicial de la depresión mayor unipolar en adultos.

Recomendaciones:

- Para el tratamiento inicial de la depresión mayor unipolar, sugerimos la farmacoterapia más psicoterapia, en lugar de sólo farmacoterapia o psicoterapia sola (Grado 2B). Sin embargo, la farmacoterapia y la psicoterapia solos son alternativas razonables. Muchas combinaciones específicas de tipos de antidepresivos con psicoterapia están disponibles, y no se ha establecido la superioridad de cualquier combinación particular.
- Varias clases de antidepresivos están disponibles para el tratamiento de la depresión mayor unipolar, y la eficacia de diferentes antidepresivos es generalmente comparables entre y dentro de las clases. La elección de un medicamento se basa, en otros factores, incluyendo la seguridad, perfil de efectos secundarios, las enfermedades concomitantes, medicación concurrente y potenciales interacciones fármaco-fármaco, facilidad de uso, la preferencia del paciente, y el costo.
- Para los pacientes con depresión mayor unipolar que son tratados inicialmente con antidepresivos, sugerimos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en lugar de otros antidepresivos (Grado 2B). Sin embargo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina, antidepresivos atípicos, y moduladores de serotonina son alternativas razonables. Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa normalmente no se utilizan como tratamiento inicial debido a las preocupaciones sobre la seguridad y efectos adversos.
- Variedad de psicoterapias están disponibles para tratar la depresión mayor unipolar. Para los pacientes con depresión mayor tratados inicialmente con psicoterapia, sugerimos la terapia cognitivo-conductual (TCC) o la psicoterapia interpersonal en lugar de otras psicoterapias (Grado 2C). Sin embargo, las alternativas razonables a la TCC y la psicoterapia interpersonal incluyen la activación conductual, terapia familiar y de pareja, terapia de resolución de problemas, psicoterapia psicodinámica y la psicoterapia de apoyo.
- Por lo general empezamos los antidepresivos en dosis bajas con el fin de reducir los efectos secundarios.
- Entre los pacientes con depresión mayor unipolar que inician los antidepresivos, la mejora es a menudo evidente dentro de dos semanas.
- Por lo general, tratar la depresión mayor unipolar de 6 a 12 semanas antes de decidir si los antidepresivos tienen síntomas suficientemente aliviadas. Sin embargo, para los pacientes que presenten una pequeña mejora (por ejemplo, la reducción de los síntomas iniciales  $\leq 25$  por ciento) después de cuatro a seis semanas, es razonable administrar el tratamiento que continúa.

<sup>6</sup>. Gregory Simon and Paul Ciechanowski. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?source=search\\_result&search=mayor+depression&selectedTitle=1-150](http://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?source=search_result&search=mayor+depression&selectedTitle=1-150)



- Depresión mayor grave se caracteriza por siete a nueve síntomas depresivos que están presentes casi todos los días, como se indica por una puntuación  $\geq 20$  puntos en el Cuestionario de Salud del Paciente – Nueve (PHQ-9). Para los pacientes con severa depresión mayor unipolar, sugerimos el tratamiento inicial con la farmacoterapia más psicoterapia, en lugar de otros regímenes de tratamiento (Grado 2B). Sin embargo, una alternativa razonable es la farmacoterapia sola o la terapia electroconvulsiva (TEC). Para los pacientes con tendencias suicidas o desnutrición severa secundaria a la negativa de alimentos, sugerimos la TEC como tratamiento inicial en lugar de otros regímenes de tratamiento (Grado 2B).

**Unipolar depression in adults: Antidepressant doses\***

Drug	Usual total starting dose per day (mg) <sup>¶</sup>	Usual total dose per day (mg)	Extreme daily dose range (mg) <sup>¶</sup>
<b>Selective serotonin reuptake inhibitors</b>			
Citalopram	20	20 to 40 <sup>Δ</sup>	10 to 40 <sup>Δ</sup>
Escitalopram	10	10 to 20	5 to 30
Fluoxetine	20	20 to 60	10 to 80
Fluvoxamine	50	50 to 200	25 to 300
Fluvoxamine CR	100	100 to 200	100 to 300
Paroxetine	20	20 to 40	10 to 50
Paroxetine CR	25	25 to 50	12.5 to 62.5
Sertraline	50	50 to 200	25 to 300
<b>Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors</b>			
Desvenlafaxine	25 to 50	50 to 100	50 to 400 <sup>◊</sup>
Duloxetine	30 to 60	60 to 120	30 to 120 <sup>§</sup>
Levomilnacipran	20	40 to 80	20 to 120
Milnacipran	12.5	100 to 200	50 to 300
Venlafaxine	37.5 to 75	75 to 375	75 to 375
Venlafaxine XR	37.5 to 75	75 to 225	75 to 375
<b>Atypical agents</b>			
Agomelatine <sup>‡</sup> (not available in United States)	25	25 to 50	25 to 50
Bupropion	200	300 (maximum single dose 150 mg)	100 to 450
Bupropion SR 12 hour	150	300 (maximum single dose 200 mg)	150 to 400
Bupropion XL 24 hour	150	300	150 to 450 (United States) 150 to 300 (Europe)
Bupropion hydrobromide 24 hour	174	348	174 to 522
Mirtazapine	15	15 to 45	7.5 to 60
<b>Serotonin modulators</b>			
Nefazodone <sup>‡</sup>	200	300 to 600	50 to 600
Trazodone	100	200 to 500	100 to 600
Trazodone ER	150	375	150 to 375
Vilazodone	10	40	10 to 40
<b>Tricyclics and tetracyclics<sup>†</sup></b>			
Amitriptyline	25	150 to 300	10 to 300
Amoxapine	25	200 to 300	25 to 400
Clomipramine	25	100 to 250	25 to 300
Desipramine	25	150 to 300	25 to 300
Doxepin	25	150 to 300	25 to 300
Imipramine	25	150 to 300	10 to 300
Maprotiline	25	100 to 225	25 to 225
Nortriptyline	25	50 to 150	10 to 150
Protriptyline	10	15 to 60	5 to 60
Trimipramine	25	150 to 300	25 to 300
<b>Monamine oxidase inhibitors<sup>†</sup></b>			
Isocarboxazid	10	10 to 40	10 to 60
Phenelzine	15	15 to 90	7.5 to 90
Selegiline transdermal	6 mg/24 hour patch	6 to 12 mg/24 hour patch	6 to 12 mg/24 hour patch
Tranylcypromine	10	30 to 60	10 to 60

\* Total daily oral doses shown in table may need to be given as two or three equally divided doses per day, depending on specific antidepressant and other factors. For additional detail, refer to individual Lexicomp drug monographs included with UpToDate.

¶ Lower end doses may be useful for initiating or maintaining elderly, medically compromised (eg, renal or hepatic illness), or drug sensitive patients, as well as patients with a low body mass index. High doses may be used for medications that are well tolerated but ineffective at lower doses.

Δ Maximum recommended dose of citalopram is 20 mg for patients >60 years of age, with significant hepatic insufficiency, or taking interacting medications that can increase citalopram levels. For more information refer to the UpToDate topic on unipolar depression in adults and selective serotonin reuptake inhibitors.

◊ Although desvenlafaxine doses up to 400 mg per day have been studied, there is no evidence that doses >50 mg per day provide any additional benefit.

§ Although duloxetine doses up to 120 mg per day have been used, there is no evidence that doses >60 mg per day provide any additional benefit in treatment of depression.

‡ Agomelatine may be hepatotoxic and is contraindicated with any degree of liver impairment. Transaminase monitoring is required according to the product information.

‡ Caution: can cause liver failure. Not available in Europe, Canada, and several other countries.

† Conservative starting doses shown in table are lower than starting doses shown in some other references. For additional information, refer to UpToDate topics on unipolar depression in adults and cyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors for treatment of adults with depression.

Fuente: UpToDate. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment

**BestPractice<sup>7</sup>.****Depresión:**

Los objetivos del tratamiento son erradicar los síntomas de la depresión, mejorar el funcionamiento diario y la calidad de vida, reducir la tendencia al suicidio, minimizar el tratamiento de los efectos adversos, y prevenir las recaídas. Las modalidades de tratamiento incluyen medicamentos, psicoterapias, intervenciones de apoyo, y la terapia electroconvulsiva (ECT). Para los pacientes con depresión que reciben tratamiento ambulatorio, hay beneficios significativos asociados con el modelo de atención crónica de colaboración que incorpora entrenamiento del paciente, apoyo organizativo y recursos de la comunidad, entre otras intervenciones multidisciplinares.

Acute		
Patient group	Treatment line	Treatment <small>mostrar todos</small> ▢
<b>high acuity, non-pregnant: psychotic, suicidal, severe psychomotor retardation impeding activities of daily living, catatonia, or severe agitation</b>	<b>1st</b>	<p>✓ <b>hospitalisation + psychiatric referral ± ECT</b></p> <p>→ Patient should be referred to a psychiatrist.</p> <p>→ Hospitalisation should be considered if patients: have significant suicidal ideation or intent and lack adequate safeguards in their family environment; have intent to hurt others; are unable to care for themselves or adhere to their treatment; have psychotic symptoms, or have uncontrolled agitation accompanied by the risk of impulsive behaviour.</p> <p>→ If the patient is unwilling to be hospitalised, then engage family support and, if necessary, exercise legal means to compel treatment.</p> <p>→ ECT can be considered a first-line treatment for depressed patients who have psychotic features, who have active suicidal thoughts, or who are unresponsive to or intolerant of antidepressants. [11] <b>Evidence B</b> ECT is performed under general anaesthesia, twice or three times a week for a total of 6 to 12 treatments. Usually over 6 to 12 treatments are given (2-3 treatments a week). Improvement is usually noted after several treatments. [11] May be used early in treatment for psychosis or suicidality or later in treatment with refractory depression or intolerance to antidepressants.</p> <p>→ If the patient can be maintained in safety on a psychiatric unit and has not already failed antidepressant treatment, then first-, second-, or third-generation antidepressant treatment, and adjunctive benzodiazepine and/or antipsychotic are indicated.</p>
	<b>plus</b> ◉	

<sup>7</sup> BestPractice. Esquizofrenia. Fecha de acceso marzo 2016. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/55/treatment/details.html>

→ For patients who remain refractory to treatment, consider diagnostic re-evaluation, or whether there may have been issues around compliance with treatment, or if factors such as substance abuse, medication side effects, or medical illness may have interfered with treatment.

#### Primary options

**citalopram:** 20-40 mg orally once daily

OR

**escitalopram:** 10-20 mg orally once daily

OR

**fluoxetine:** 20-60 mg orally once daily in the morning, doses >40 mg/day may be given in 2 divided doses

OR

**fluvoxamine:** 50-150 mg orally (immediate-release) twice daily

OR

**paroxetine:** 20-50 mg orally (regular-release) once daily

OR

**sertraline:** 50-200 mg/day orally

OR

**venlafaxine:** 75 mg/day orally (immediate-release) given in 1-2 divided doses initially, increase by 75 mg/day increments every 4 days, maximum 225 mg/day; 75 mg orally (modified-release) once daily initially, increase by 75 mg/day increments every 4 days as tolerated, maximum 225 mg/day

OR

**duloxetine:** 40-60 mg/day orally given as a single dose or in 2 divided doses

OR

**bupropion:** 100 mg orally (immediate-release) twice daily initially, increase to 100 mg three times daily according to response; 150 mg orally (sustained-release) once daily in the morning initially, increase to 150 mg twice daily by day 4; 150 mg orally (extended-release) once daily in the morning initially, increase to 300 mg once daily in the morning by day 4

OR

**mirtazapine:** 15 mg orally once daily at bedtime, increase dose gradually every 1-2 weeks, maximum 45 mg/day

OR

**vilazodone:** 10 mg orally once daily for 7 days, increase dose gradually every week, maximum 40 mg/day

OR

**agomelatine:** 25 mg orally at bedtime, increase if necessary after 2 weeks to 50 mg at bedtime

#### Secondary options

**reboxetine:** 4 mg orally twice daily, increase if necessary after 3-4 weeks to 10 mg/day in divided doses, maximum 12 mg/day

adjunct <sup>o</sup>

› immediate symptom management with benzodiazepine ± antipsychotic

moderate acuity, non-pregnant: severe symptoms, significant impairment but no psychotic symptoms, suicidal ideation, or severe psychomotor retardation or agitation

1st

#### ✓ second- or third-generation antidepressant

→ Antidepressant medications are superior to placebo in the treatment of depression. [102] [103] No significant differences have been demonstrated among antidepressants in terms of safety or efficacy in general. [104] The benefits increase with the severity of the depression. [105] [106]

→ The initial weeks of treatment with selective serotonin-re-uptake inhibitors (SSRIs; e.g., citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) appear to be associated with an increased risk for thoughts of suicide, though this increased risk is limited to patients under 25 years of age. [107] [108] [109] However, the net result of antidepressant response is a significant reduction in suicidal ideation. [102] [110] Use of SSRIs is associated with a small but increased bleeding risk and hyponatraemia. [111] [112] High-dose SSRI treatment for depression in patients refractory to medium-dose treatment is not recommended. [113]

→ Serotonin-noradrenaline (norepinephrine) re-uptake inhibitors (SNRIs; e.g., venlafaxine, duloxetine) are potent inhibitors of serotonin and noradrenaline uptake and weak inhibitors of dopamine re-uptake.

→ A dopamine re-uptake inhibitor (i.e., bupropion) and a 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist (i.e., mirtazapine) can also be used as first-line treatment. 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonists are potent inhibitors of serotonin and noradrenaline re-uptake, and weak inhibitors of dopamine re-uptake.

→ Reboxetine (a noradrenaline re-uptake inhibitor) was found to be inferior to SSRIs and more strongly associated with adverse events in one meta-analysis. [54]

→ Treatment should be continued for 9 to 12 months following remission; [55] [56] **Evidence A**, however, some physicians recommend that patients with frequent previous recurrences and relapses, who respond successfully to antidepressant treatment, may require indefinite therapy.

→ The first agent chosen may not be effective, in which case it may be necessary to switch to an alternative second- or third-generation agent. Consider a change in drug class; if a patient was on an SSRI, then try an SNRI. If treatment was not tolerated due to side effects, retry with an agent with fewer or different side effects. If an agent is switched, resume weekly follow-up until a response is apparent and continue with psychotherapy. By the end of 4 trials, 60% to 70% of patients are likely to respond to treatment.

→ For patients who remain refractory to treatment, consider diagnostic re-evaluation, or whether there may have been issues around compliance with treatment, or if factors such as substance abuse, medication side effects, or medical illness may have interfered with treatment.

#### Primary options

citalopram: 20-40 mg orally once daily

OR

escitalopram: 10-20 mg orally once daily

OR

fluoxetine: 20-60 mg orally once daily in the morning, doses >40 mg/day may be given in 2 divided doses

OR

fluvoxamine: 50-150 mg orally (immediate-release) twice daily

OR

paroxetine: 20-50 mg orally (regular-release) once daily

OR

sertraline: 50-200 mg/day orally

OR

venlafaxine: 75 mg/day orally (immediate-release) given in 1-2 divided doses initially, increase by 75 mg/day increments every 4 days, maximum 225 mg/day; 75 mg orally (modified-release) once daily initially, increase by 75 mg/day increments every 4 days as tolerated, maximum 225 mg/day

OR

duloxetine: 40-60 mg/day orally given as a single dose or in 2 divided doses

## OR

**bupropion:** 100 mg orally (immediate-release) twice daily initially, increase to 100 mg three times daily according to response; 150 mg orally (sustained-release) once daily in the morning initially, increase to 150 mg twice daily by day 4; 150 mg orally (extended-release) once daily in the morning initially, increase to 300 mg once daily in the morning by day 4

## OR

**mirtazapine:** 15 mg orally once daily at bedtime, increase dose gradually every 1-2 weeks, maximum 45 mg/day

## OR

**vilazodone:** 10 mg orally once daily for 7 days, increase dose gradually every week, maximum 40 mg/day

## OR

**agomelatine:** 25 mg orally at bedtime, increase if necessary after 2 weeks to 50 mg at bedtime

## Secondary options

**reboxetine:** 4 mg orally twice daily, increase if necessary after 3-4 weeks to 10 mg/day in divided doses, maximum 12 mg/day

low acuity, non-pregnant:  
low to moderate severity  
symptoms, partial  
impairment, no psychotic  
symptoms, suicidal  
ideation, or psychomotor  
retardation or agitation

1st

## ✓ second- or third-generation antidepressant

→ Antidepressant medications are superior to placebo in the treatment of depression. [102] [103] No significant differences have been demonstrated among antidepressants in terms of safety or efficacy in general. [104] The benefits increase with the severity of the depression. [105] [106]

→ Selective serotonin-re-uptake inhibitors (SSRIs; e.g., citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) appear to be associated with an increased risk for thoughts of suicide, though this increased risk is limited to patients under 25 years of age. [107] [108] [109] However, the net result of antidepressant response is a significant reduction in suicidal ideation. [102] [110] Use of SSRIs is associated with a small but increased bleeding risk and hyponatraemia. [111] [112] High-dose SSRI treatment in patients refractory to medium-dose treatment is not recommended. [113]

→ Serotonin-noradrenaline (norepinephrine) re-uptake inhibitors (SNRIs; e.g., venlafaxine, duloxetine) are potent inhibitors of serotonin and noradrenaline uptake and weak inhibitors of dopamine re-uptake.

→ A dopamine re-uptake inhibitor (i.e., bupropion) and a 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist (i.e., mirtazapine) can also be used as first-line treatment. 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonists are potent inhibitors of serotonin and noradrenaline re-uptake, and weak inhibitors of dopamine re-uptake.

→ Reboxetine (a noradrenaline re-uptake inhibitor) was found to be inferior to SSRIs and more strongly associated with adverse events in one meta-analysis. [54]

→ Treatment should be continued for 9 to 12 months following remission; [55] [56] **Evidence A** however, some physicians recommend that patients with frequent previous recurrences and relapses, who respond successfully to antidepressant treatment, may require indefinite therapy.

→ The first agent chosen may not be effective, in which case it may be necessary to switch to an alternative second- or third-generation agent. Consider a change in drug class; if a patient was on an SSRI, then try an SNRI. If treatment was not tolerated due to side effects, retry with an agent with fewer or different side effects. If an agent is switched, resume weekly follow-up until a response is apparent and continue with psychotherapy. By the end of 4 trials, 60% to 70% of patients are likely to respond to treatment.



→ For patients who remain refractory to treatment, consider diagnostic re-evaluation, or whether there may have been issues around compliance with treatment, or if factors such as substance abuse, medication side effects, or medical illness may have interfered with treatment.

**Primary options**

**citalopram:** 20-40 mg orally once daily

OR

**escitalopram:** 10-20 mg orally once daily

OR

**fluoxetine:** 20-60 mg orally once daily in the morning, doses >40 mg/day may be given in 2 divided doses

OR

**fluvoxamine:** 50-150 mg orally (immediate-release) twice daily

OR

**paroxetine:** 20-50 mg orally (regular-release) once daily

OR

**sertraline:** 50-200 mg/day orally

OR

**venlafaxine:** 75 mg/day orally (immediate-release) given in 1-2 divided doses initially, increase by 75 mg/day increments every 4 days, maximum 225 mg/day; 75 mg orally (modified-release) once daily initially, increase by 75 mg/day increments every 4 days as tolerated, maximum 225 mg/day

OR

**duloxetine:** 40-60 mg/day orally given as a single dose or in 2 divided doses

OR

**bupropion:** 100 mg orally (immediate-release) twice daily initially, increase to 100 mg three times daily according to response; 150 mg orally (sustained-release) once daily in the morning initially, increase to 150 mg twice daily by day 4; 150 mg orally (extended-release) once daily in the morning initially, increase to 300 mg once daily in the morning by day 4

OR

**mirtazapine:** 15 mg orally once daily at bedtime, increase dose gradually every 1-2 weeks, maximum 45 mg/day

OR

**vilazodone:** 10 mg orally once daily for 7 days, increase dose gradually every week, maximum 40 mg/day

OR

**quetiapine:** 50 mg orally (modified-release) once daily on days 1 and 2, increase to 150 mg once daily on day 3, maximum 300 mg/day

OR

**agomelatine:** 25 mg orally at bedtime, increase if necessary after 2 weeks to 50 mg at bedtime

**Secondary options**

**reboxetine:** 4 mg orally twice daily, increase if necessary after 3-4 weeks to 10 mg/day in divided doses, maximum 12 mg/day

plus 0

> psychotherapy

1st

> supportive interventions

2nd

> switch to tricyclic antidepressant or combination therapy

## **Dynamed<sup>8</sup>.**

Visión general del tratamiento de la depresión:

- La hospitalización se debe considerar para los pacientes que presenten grave amenaza de daño a sí mismo o a los demás (APA Categoría I)
- Considerar el mismo día de la consulta especialista en salud mental en presencia de un trastorno grave o riesgo de suicidio inmediato
- Las opciones de tratamiento inicial recomiendan:
  - Para la depresión leve a moderada en los adultos
    - La Asociación Americana de Psiquiatría (APA) y el Instituto Nacional para la Salud y Cuidado de la excelencia (NICE) recomiendan tanto la psicoterapia como una opción de tratamiento inicial (APA Categoría I)
    - APA considera antidepresivos una elección inicial del tratamiento (APA Categoría I), NICE recomienda antidepresivo si no responden a la intervención psicosocial, si la depresión es recurrente, o si los síntomas presentan el nivel-bajo de  $\geq 2$  años
    - APA recomienda combinación de psicoterapia más antidepresivo en caso de problemas comórbido psicosociales (APA Categoría II)
  - Para la depresión moderada a severa en adultos
    - APA y NICE recomiendan combinación de antidepresivos más psicoterapia (APA Categoría I)
    - APA recomienda la terapia electroconvulsiva (ECT) para los casos de depresión mayor severa que no responden o una necesidad urgente de respuesta (APA Categoría I)
- Eficacia antidepresiva
  - Los antidepresivos podrían reducir los síntomas de la depresión, pero una mejoría clínicamente relevante sólo pueden ocurrir en pacientes con depresión severa (nivel 2 de evidencia)
  - Los antidepresivos pueden ser eficaces en las primeras 2 semanas de tratamiento (nivel 2 de evidencia)
  - Efectividad de los antidepresivos generalmente comparables entre clases y dentro de las clases; las tasas de respuesta en los ensayos clínicos varían desde 50% a 75%
  - Combinación inicial de fluoxetina más mirtazapina o venlafaxina puede tener tasas de remisión más altas que la monoterapia con fluoxetina en pacientes con trastorno depresivo mayor (nivel 2 de evidencia)
  - Combinación de antidepresivos y antipsicóticos para la depresión mayor con síntomas psicóticos puede ser más eficaz que la monoterapia (nivel 2 de evidencia)
  - Entre los que responden, continuar el tratamiento con antidepresivos parece reducir el riesgo de recaída (nivel 2 de evidencia)
- Psicoterapia
  - Modalidades con mejor evidencia de eficacia en adultos incluyen la terapia cognitiva conductual (TCC) y la psicoterapia interpersonal (APA Categoría I, nivel 2 de evidencia)
  - Asesoramiento psicosocial en atención primaria puede tener eficacia clínica en corto plazo, pero no en el largo plazo (nivel 2 de evidencia)
  - Evidencia mixta al comparar la psicoterapia en comparación con los antidepresivos, la mayoría de los ensayos indican una eficacia similar (nivel 2 de evidencia)
  - Además de la psicoterapia a la farmacoterapia parece ayudar a reducir los síntomas depresivos y aumentar la remisión (nivel 2 de evidencia), pero la

<sup>8</sup> Dynamed. Depresión. Fecha de acceso Marzo 2016. Disponible en <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?sid=5504b040-c186-42e0-999b-d0416d142620%40sessionmgr4003&vid=6&hid=4206&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2I0ZT1keW5hbWVvLWxpdmUmc2NvcGU9c2I0ZQ%3d%3d#db=dme&AN=116638&anchor=Combinations>

- evidencia conflictiva en la depresión resistente al tratamiento (nivel 2 de evidencia)
    - La terapia de resolución de problemas parece ser eficaz en la reducción de la depresión a los 6 meses, pero no 1 año (APA Categoría III, nivel 2 de evidencia)
    - Psicoterapias psicodinámicas a corto plazo pueden tener beneficios modestos del tratamiento (APA Categoría II, nivel 2 de evidencia)
- La terapia electroconvulsiva (TEC) puede ser eficaz para la mejora a corto plazo de los síntomas de depresión y puede ser más eficaz que la terapia con medicamentos (nivel 2 de evidencia)

### Cuadro sobre la farmacología de medicamentos antidepresivos<sup>9</sup>

#### Pharmacology of Antidepressant Medications

Medication	Serotonin	Norepinephrine	Dopamine	Bioavailability (Oral)	Protein Binding	Half-Life (hours) (Active Metabolite)
<b>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</b>						
Fluoxetine	++++	0/+	0	80%	95%	24–72 (146)
Sertraline	++++	0/+	+	>44%	95%	26 (66)
Paroxetine	++++	+	0	64%	99%	24
Citalopram	++++	0	0	80%	<80%	33
Escitalopram	++++	0	0	80%	56%	27–32
<b>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</b>						
Venlafaxine	++++	+++	0	92%	25%–29%	4 (10)
Desvenlafaxine	+++	+++	0	80%	30%	11 (0)
Duloxetine	++++	++++	0	50%	>90%	12 (8–17)
<b>Norepinephrine Reuptake Inhibitors</b>						
Bupropion	0/+	+	+	>90%	85%	10–21
<b>Tricyclic Antidepressants</b>						
Desipramine	+	++++	0/+	51%	90%	12–28
Nortriptyline	++	+++	0	46%–56%	92%	18–56
Amitriptyline	++++	++++	0	37%–49%	95%	9–46 (18–56)
Imipramine	+++	++	0/+	19%–35%	95%	6–28 (12–28)
Doxepin	+++	+	0	17%–37%	68%–85%	11–23
<b>Others</b>						
Mirtazapine	+++	++++	0	50%	85%	20–40

0, negligible; +, very low; ++, low; +++, moderate; +++++, high.

Fuente: Koda-Kimble & YoungS. Applied Therapeutics

<sup>9</sup> Koda-Kimble & YoungS. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition. 2013.

## **Guías de Práctica Clínica**

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

- NGC<sup>10</sup>. GPC. Manejo de la Depresión en los adultos
  - Modelos de atención

El tratamiento de la depresión en los adultos debe realizarse como un modelo de atención y colaboración escalonada entre la atención primaria y la salud mental, por lo que las intervenciones y tratamientos se adaptan a la situación y evolución del paciente.
  - Recomendaciones para el tratamiento general
    - El tratamiento de la depresión en los adultos debe ser integral y abarcar todas las intervenciones psicoterapéuticas, farmacológicas y psicosociales que pueden mejorar el bienestar y la capacidad funcional.
    - El tratamiento de la depresión debe incluir psicoeducación, apoyo individual y familiar, la coordinación con otros profesionales, el cuidado de la comorbilidad y la vigilancia periódica del estado mental y físico.
    - La primera selección de la modalidad y el alcance del tratamiento debe basarse en los hallazgos clínicos y otros factores, tales como la historia anterior, disponibilidad del tratamiento, preferencia del paciente y la capacidad de proporcionar apoyo y contención en el medio ambiente.
    - Un plan de monitorización de pacientes estructurada debe ser establecido. La frecuencia de evaluación y seguimiento de los síntomas debe ser de acuerdo a la gravedad, comorbilidad, la cooperación con el tratamiento, el apoyo social y la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios del tratamiento prescrito.
    - Con el consentimiento de los pacientes, tanto ellos como sus familiares deben tener un papel activo en la toma de decisiones sobre el desarrollo del plan de tratamiento y atención.
    - Los pacientes y sus familiares se les debe ofrecer apoyo para desarrollar estrategias para afrontar, y deben ser informados de la existencia de las asociaciones de pacientes y recursos que pueden ser de ayuda.
    - La información verbal debe estar respaldada con documentos escritos siempre que sea posible.
  - El tratamiento psicoterapéutico
    - La disponibilidad de tratamiento psicoterapéutico debe garantizarse a los pacientes que lo necesitan.
    - En la depresión leve a moderada, un breve tratamiento psicológico (como la terapia cognitivo-conductual o terapia de resolución de problemas) de 6 a 8 sesiones durante 10 a 12 semanas debe ser considerado.
    - El tratamiento psicológico de elección para la depresión moderada a severa es la terapia cognitivo-conductual o terapia interpersonal, de 16 a 20 sesiones durante 5 meses.
    - La terapia cognitiva conductual se debe considerar para los pacientes con respuesta inadecuada a otras intervenciones o una historia previa de recaídas y / o síntomas residuales.
    - Otras intervenciones psicológicas deben ser considerados al tratar la comorbilidad o la complejidad de las relaciones familiares o de pareja, a menudo asociada con la depresión.
  - Farmacoterapia

<sup>10</sup> National Guideline Clearinghouse. Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Depresión en los adultos. (2014). Fecha de acceso marzo 2016. Disponible en <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=49474>

- Antes de comenzar el tratamiento con antidepresivos, los pacientes deben recibir información adecuada sobre los beneficios esperados, efectos secundarios y posible retraso en el efecto terapéutico.
- La selección inicial de la terapia con medicamentos debe basarse principalmente en el perfil de efectos secundarios y tolerabilidad, seguridad y propiedades farmacológicas, así como otros factores tales como la respuesta anterior al tratamiento, el costo y las preferencias del paciente.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son antidepresivos con la mayoría de las pruebas y una mejor relación beneficio / riesgo, y deben ser considerados como la primera opción de tratamiento.
- Todos los pacientes con depresión moderada tratados con fármacos deben ser re-evaluados dentro de los 15 días del inicio del tratamiento, y el plazo de 8 días en el caso de la depresión severa.
- Tratamiento con benzodiazepinas puede ser considerado para los pacientes con ansiedad, insomnio y / o agitación, a pesar de que no deben ser utilizados por más de 2 a 3 semanas para prevenir el desarrollo de la dependencia.
- Los pacientes sometidos a terapia con medicamentos deben ser estrechamente vigilados, al menos durante las primeras 4 semanas.
- El tratamiento antidepresivo debe mantenerse durante al menos 6 meses después de la remisión del episodio, y aspectos tales como episodios anteriores, la comorbilidad y la presencia de otros factores de riesgo debe ser evaluado antes de decidir la retirada del tratamiento.
- Se recomienda que el tratamiento de mantenimiento se realice con la misma dosis a la que se obtenga la respuesta.
- Para evitar los síntomas de abstinencia, la dosis de tratamiento antidepresivo debe reducirse gradualmente, por lo general durante un período de 4 semanas; en particular para los fármacos con una vida media corta, como paroxetina o venlafaxina.
- Si se presentan síntomas de abstinencia, una confirmación de diagnóstico debe realizarse y, si los síntomas son significativos, reintroducir el antidepresivo original a dosis efectivas deben ser considerados (o el uso de otro antidepresivo en la misma clase con una larga vida media) y la dosis reducida gradualmente.
- Cuando se prescribe el tratamiento farmacológico, la percepción que tiene el paciente debe ser explorado y se favorecerá una actitud positiva del mismo. Además, una adecuada monitorización de los efectos secundarios, así como la evolución de los síntomas como de la capacidad funcional. Asimismo, tras haber obtenido la autorización del paciente, se aclararan las dudas de los familiares para poder contar con su apoyo al tratamiento.

\*\*Cuadro resumen de la evidencia sobre la eficacia de los ISRS y otros antidepresivos de nueva generación:

<b>1+</b>	Al comparar la eficacia de los antidepresivos ISRS entre sí se han observado algunas diferencias estadísticamente significativas aunque de dudosa relevancia clínica <sup>170, 179</sup> . La comparación entre diferentes ISRS (escitalopram vs paroxetina, fluoxetina vs sertralina, y fluvoxamina vs sertralina) no ha mostrado diferencias significativas en el mantenimiento de la respuesta o en alcanzar la remisión <sup>170, 179</sup> .
<b>1+</b>	No se han observado diferencias significativas en la eficacia de los ISRS frente a otros antidepresivos de segunda generación (IRDN, ISRN, ASIR, NASSA) <sup>170, 179</sup> .
<b>1+</b>	Aunque algunos estudios han señalado que la mirtazapina podría presentar mayor rapidez de acción que otros ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina), su eficacia antidepresiva no es mayor. La tasa de respuesta es similar a las 4 semanas y para encontrar una respuesta adicional en la primera o segunda semana, el NNT es de 7 <sup>170, 179</sup> .

1+	La comparación entre diferentes ISRS y la venlafaxina XR no mostró diferencias en las tasas de remisión, aunque algunas variables secundarias fueron favorables a la venlafaxina XR <sup>181</sup> .
1+	No se encontraron diferencias en la eficacia entre los ISRS y la duloxetina <sup>182</sup> .
1+	En pacientes con depresión mayor y elevado riesgo de suicidio, no se encontraron diferencias entre la paroxetina y el bupropion en la conducta suicida ni en la gravedad de la depresión, aunque los pacientes con mayores niveles de ideación suicida al inicio del estudio y tratados con paroxetina obtuvieron una mejoría significativa en comparación con los tratados con bupropion <sup>183</sup> .
1+	La comparación entre antidepresivos de segunda generación (duloxetina vs desvenlafaxina, mirtazapina vs desvenlafaxina, mirtazapina vs trazodona, venlafaxina vs bupropion y bupropion vs trazodona) no mostró diferencias significativas en la tasa de respuesta. Tampoco entre la trazodona y la venlafaxina en la prevención de recaídas o recurrencias <sup>170, 179</sup> .
1+	No se han observado diferencias en las tasas de respuesta ni de remisión entre la desvenlafaxina y la duloxetina <sup>185</sup> . Tampoco se han encontrado diferencias en las tasas de recaída entre la desvenlafaxina y el escitalopram <sup>186</sup> .
1+	Aproximadamente, el 63% de los pacientes a tratamiento con antidepresivos de segunda generación sufren eventos adversos leves a lo largo del tratamiento (diarrea, mareos, boca seca, fatiga, cefalea, náuseas, disfunción sexual, sudoración, temblores, aumento de peso). En general, en las comparaciones entre antidepresivos individuales no hubo diferencias en la intensidad de los eventos adversos, aunque entre algunos, la frecuencia fue diferente <sup>170, 172, 173, 179</sup> .
3	En un estudio observacional realizado en España, el 59% de los pacientes tratados con antidepresivos de segunda generación presentó disfunción sexual <sup>170, 179</sup> .
1+	El bupropion provoca menores tasas de disfunción sexual que el escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina; mientras que las tasas de la paroxetina son superiores a las de otros antidepresivos de segunda generación <sup>170, 179</sup> .
1+	Los ISRS y antidepresivos de segunda generación no parecen asociarse a un incremento del riesgo de suicidio en adultos <sup>170, 172, 179</sup> .

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

### META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS

Cipriani A et al. Eficacia comparativa y la aceptabilidad de 12 antidepresivos de nueva generación: meta-análisis tratamientos-múltiples<sup>11</sup>

Los meta-análisis convencionales han mostrado resultados inconsistentes para la eficacia de los antidepresivos de segunda generación. Por lo tanto, se desarrolló un meta-análisis de tratamientos-múltiples, que tenga en cuenta tanto las comparaciones directas e indirectas, para evaluar los efectos de 12 antidepresivos de nueva generación en la depresión mayor.

<sup>11</sup> Cipriani A<sup>1</sup>, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 28; 373(9665):746-58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60046-5. Fecha de acceso marzo 2016.

Método, se revisaron sistemáticamente 117 ensayos controlados aleatorios (25 928 participantes), de 1991 hasta el 30/11/2007, que comparó cualquiera de los siguientes antidepresivos en dosis terapéuticas para el tratamiento agudo de la depresión mayor unipolar en adultos: bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina y venlafaxina. Los resultados principales fueron la proporción de pacientes que respondieron o abandonaron el tratamiento asignado. El análisis se realizó sobre una base de intención a tratar.

Los hallazgos indican que mirtazapina, escitalopram, venlafaxina y sertralina fueron significativamente más eficaz que la duloxetina (odds ratio [OR] 1.39, 1.33, 1.30 y 1.27, respectivamente), fluoxetina (1.37, 1.32, 1.28 y 1.25, respectivamente), fluvoxamina (1.41, 1.35, 1.30 y 1.27, respectivamente), paroxetina (1.35, 1.30, 1.27 y 1.22, respectivamente), y reboxetina (2.03, 95.1, 1.89 y 85.1, respectivamente). La reboxetina fue significativamente menos eficaz que probaron todos los otros antidepresivos. El escitalopram y sertralina mostraron el mejor perfil de aceptabilidad, dando lugar a un número significativamente menor de abandonos que hizo duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina y venlafaxina.

Interpretación, clínicamente existen diferencias importantes entre los antidepresivos comúnmente prescritos para ambos eficacia y aceptabilidad a favor del escitalopram y sertralina. La sertralina podría ser la mejor opción cuando se inicia el tratamiento para la depresión mayor moderada a severa en adultos porque tiene el balance más favorable entre beneficios, aceptabilidad y coste de adquisición.

	Number of trials	Year of publication			Country				
		Earliest	Median	Latest	Europe	North America	Africa	Asia	Multiple countries
Bupropion	14	1991	2003	2007	1	10	0	0	2
Citalopram	16	1993	2002	2007	4	4	0	1	4
Duloxetine	8	2002	2006	2007	2	5	0	0	1
Escitalopram	19	2000	2005	2007	5	11	0	0	2
Fluoxetine	54	1991	2000	2007	15	13	1	3	6
Fluvoxamine	11	1993	1998	2006	3	2	0	1	2
Milnacipran	6	1994	2000	2003	2	1	0	2	0
Mirtazapine	13	1997	2002	2005	3	3	1	1	5
Paroxetine	32	1993	2001	2007	12	13	1	1	2
Reboxetine	8	1997	2003	2006	2	2	0	0	1
Sertraline	27	1993	2000	2007	10	9	0	2	1
Venlafaxine	28	1994	2002	2007	7	5	0	1	6

The number of studies across countries in this table does not match the number of trials included in the review. Missing studies scored as other or not known. \*Two three-arm studies comparing fluoxetine with paroxetine and sertraline were included in the systematic review (the total number of arms is 236 and it corresponds to 115 two-arm and two three-arm studies).

**Table 2: Studies included in the multiple-treatments meta-analysis**

Fuente: Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis

	Number of studies	Number of patients	Efficacy		Acceptability	
			Response rate (responders/ total randomised)	OR (95% CI)	Dropout rate (dropouts/ total randomised)	OR (95% CI)
(Continued from previous page)						
<b>Sertraline* vs</b>						
Bupropion	3	727	231/363 vs 237/364	0.93 (0.69-1.27)	82/237 vs 63/242	1.51 (0.86-2.64)
Citalopram	2	615	139/200 vs 136/200	1.07 (0.70-1.64)	82/308 vs 60/307	1.49 (1.02-2.18)
Escitalopram	2	489	152/246 vs 144/243	1.12 (0.77-1.61)	40/246 vs 47/243	0.81 (0.51-1.29)
Fluoxetine*	8	1352	406/686 vs 344/666	1.42 (1.13-1.78)	135/568 vs 151/546	0.80 (0.56-1.14)
Fluvoxamine	2	185	49/96 vs 48/89	0.83 (0.36-1.88)	12/96 vs 22/89	0.68 (0.09-5.15)
Milnacipran	1	53	2/26 vs 4/27	0.48 (0.08-2.87)	11/26 vs 15/27	0.59 (0.20-1.74)
Mirtazapine	1	346	114/170 vs 117/176	1.03 (0.66-1.61)	32/170 vs 41/176	0.76 (0.45-1.28)
Paroxetine*	4	664	241/339 vs 204/325	1.76 (0.93-3.32)	69/339 vs 75/325	0.68 (0.30-1.54)
Reboxetine	1	48	17/24 vs 16/25	1.37 (0.41-4.54)	3/24 vs 5/25	0.57 (0.12-2.71)
Venlafaxine	5	611	177/303 vs 190/308	0.87 (0.59-1.29)	49/303 vs 70/308	0.56 (0.24-1.33)
<b>Venlafaxine vs</b>						
Bupropion	3	1127	329/564 vs 307/563	1.17 (0.86-1.59)	152/564 vs 150/563	1.00 (0.76-1.32)
Citalopram	1	151	49/76 vs 50/75	0.91 (0.46-1.78)	--	--
Escitalopram	2	495	160/246 vs 172/249	0.82 (0.47-1.44)	56/246 vs 52/249	1.12 (0.72-1.73)
Fluoxetine	12	2446	679/1116 vs 607/1126	1.36 (1.14-1.62)	302/1220 vs 290/1226	1.07 (0.88-1.29)
Fluvoxamine	1	111	48/77 vs 14/34	2.36 (1.04-5.38)	18/77 vs 13/34	0.49 (0.21-1.18)
Mirtazapine	2	415	91/207 vs 113/208	0.65 (0.44-0.97)	75/207 vs 57/208	1.50 (0.99-2.29)
Paroxetine	1	361	113/183 vs 105/178	1.12 (0.74-1.71)	47/183 vs 52/178	0.84 (0.53-1.33)
Reboxetine	1	107	37/50 vs 32/57	2.22 (0.98-5.05)	7/50 vs 7/57	1.16 (0.39-3.58)
Sertraline	5	611	190/308 vs 177/303	1.15 (0.78-1.69)	70/308 vs 49/303	1.78 (0.75-4.18)

OR=odds ratio. Vs=versus. CI=confidence interval. \*Two three-arm studies comparing fluoxetine with paroxetine and sertraline were included in the systematic review.

**Table 3: Response and dropout rates for efficacy and acceptability in meta-analyses of direct comparisons between each pair of antidepressants**

Fuente: Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis

	Efficacy (response rate) OR (95% CI)	Acceptability (dropout rate) OR (95% CI)
Bupropion	0.93 (0.77-1.11)	1.12 (0.92-1.36)
Citalopram	0.91 (0.76-1.08)	1.11 (0.91-1.37)
Duloxetine	1.01 (0.81-1.27)	0.84 (0.64-1.10)
Escitalopram	0.76 (0.65-0.89)*	1.19 (0.99-1.44)
Fluvoxamine	1.02 (0.81-1.30)	0.82 (0.62-1.07)
Milnacipran	0.99 (0.74-1.31)	0.97 (0.69-1.32)
Mirtazapine	0.73 (0.60-0.88)*	0.97 (0.77-1.21)
Paroxetine	0.98 (0.86-1.12)	0.91 (0.79-1.05)
Reboxetine	1.48 (1.16-1.90)*	0.70 (0.53-0.92)*
Sertraline	0.80 (0.69-0.93)*	1.14 (0.96-1.36)
Venlafaxine	0.78 (0.68-0.90)*	0.94 (0.81-1.09)

OR=odds ratio. CI=credibility interval. \*p<0.05. For efficacy, OR higher than 1 favours fluoxetine. For acceptability, OR lower than 1 favours fluoxetine.

**Table 4: Efficacy and acceptability using fluoxetine as reference compound**

Fuente: Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis

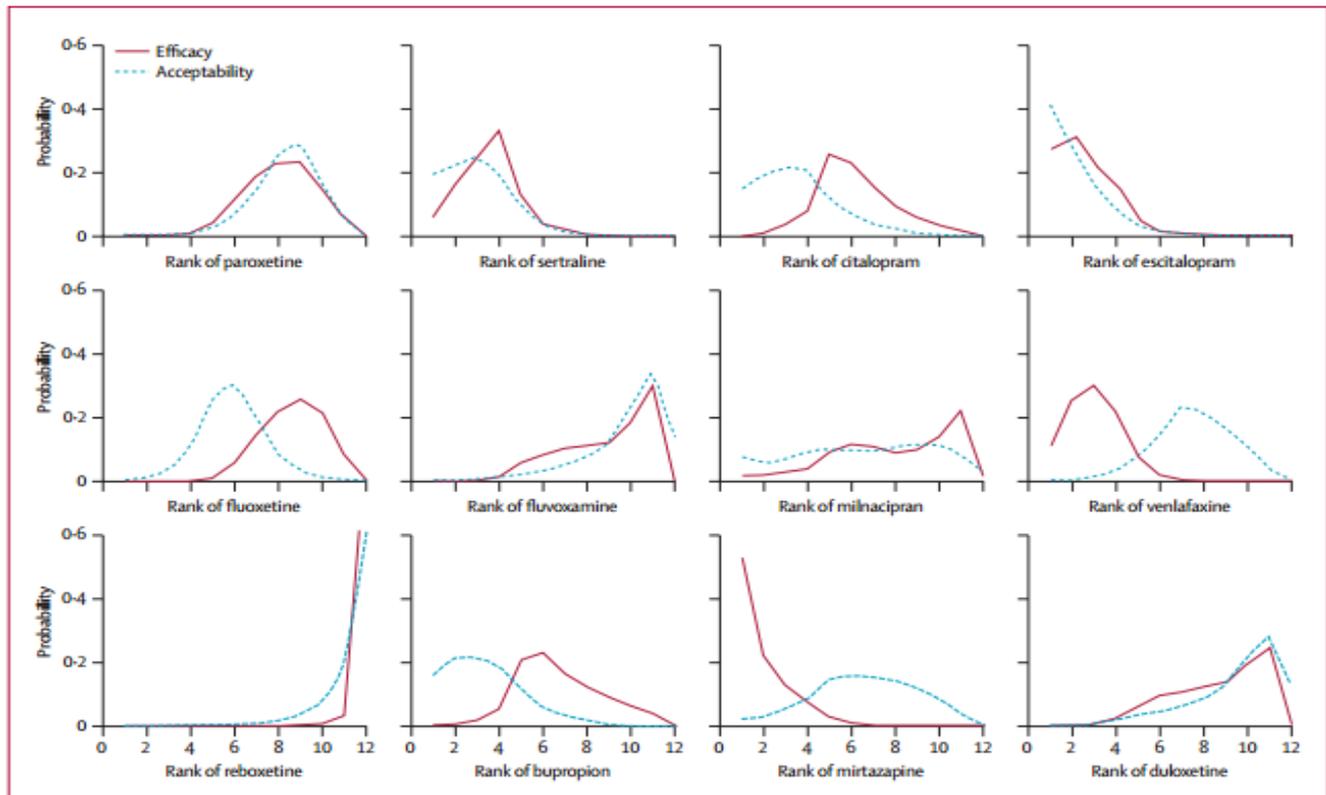


Figure 4: Ranking for efficacy (solid line) and acceptability (dotted line)

Ranking indicates the probability to be the best treatment, the second best, the third best, and so on, among the 12 antidepressants.

Fuente: Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis

Gartlehner G, Hansen RA et al. Comparación de los beneficios y riesgos de los antidepresivos de segunda generación para el tratamiento del trastorno depresivo mayor: meta-análisis<sup>12</sup>.

El objetivo fue comparar los beneficios y riesgos de los antidepresivos de segunda generación para el tratamiento de trastorno depresivo mayor en adultos.

Los estudios fueron en idioma Inglés de PubMed, Embase, Cochrane Library, PsycINFO y Resúmenes Internacional Farmacéutica de 1980 a agosto de 2011 y las listas de referencias de los artículos pertinentes y literatura gris.

La selección de los estudios estuvo a cargo de 2 revisores independientes que identificaron ensayos aleatorios de una duración mínima de 6 semanas para evaluar la eficacia y los estudios observacionales con al menos 1000 participantes para evaluar el daño.

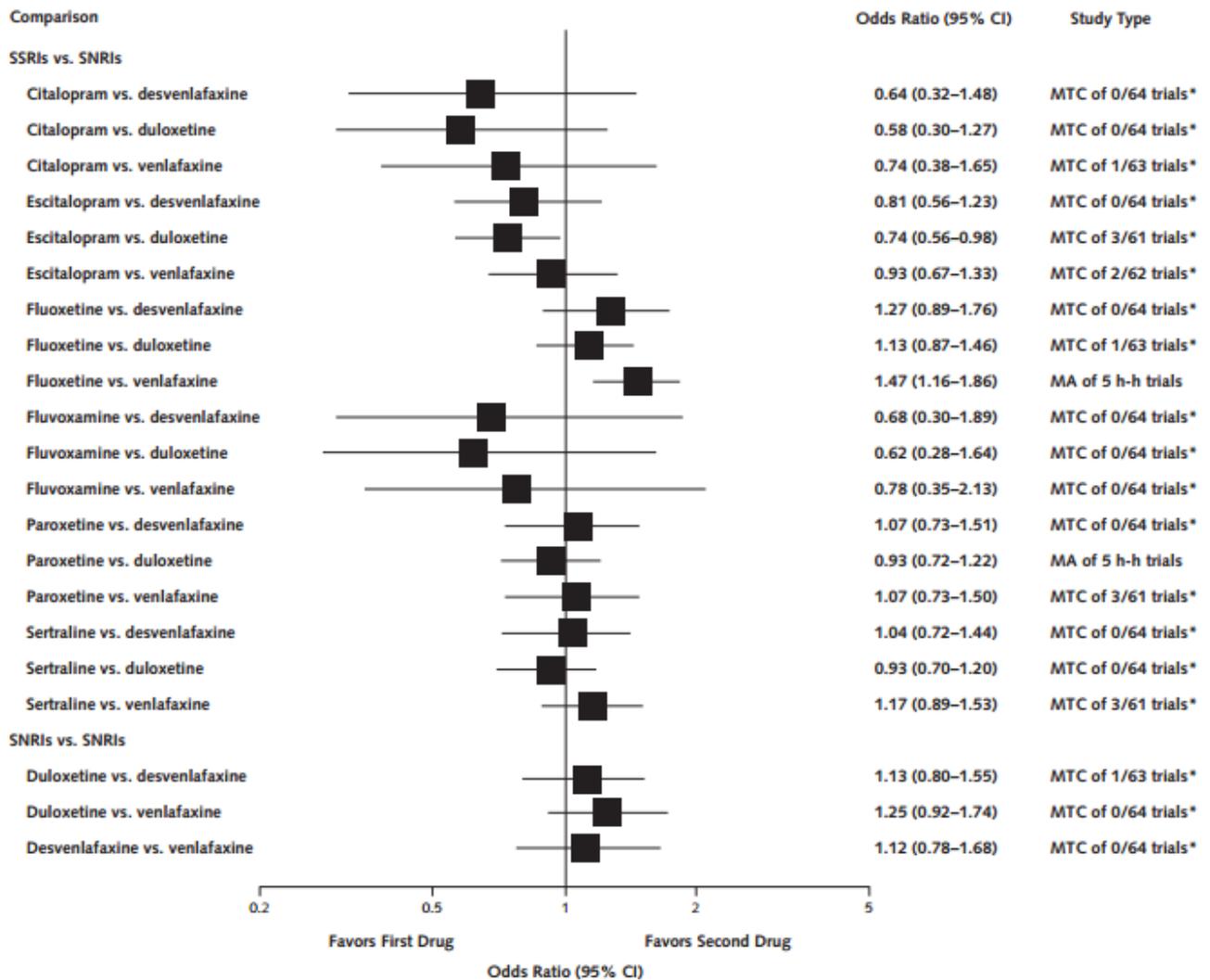
Los revisores extrajeron los datos sobre el diseño del estudio y la conducta, los participantes y las intervenciones; los resultados y la calidad de los estudios nominal. Un investigador de alto nivel comprobó y confirmó los datos obtenidos y las calificaciones de calidad.

Meta-análisis y comparaciones del tratamiento mixto de la respuesta al tratamiento y las diferencias de medias ponderadas se llevaron a cabo en escalas específicas para valorar la depresión. Sobre la base de 234 estudios, no se detectaron diferencias clínicamente relevantes en la eficacia o la efectividad para el tratamiento agudo, continuación, y las fases de mantenimiento de MDD. No hay diferencias en la eficacia en los pacientes con síntomas que la acompañan o en subgrupos en función de las condiciones de la edad, sexo, origen étnico, o comorbilidades. Fármacos individuales diferían en el inicio de acción, eventos adversos, y algunas medidas de salud en la calidad de vida.

<sup>12</sup> Gartlehner G1, Hansen RA et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011 Dec 6; 155 (11): 772-85. Doi: 10.7326 / 0003-4819-155-11-201112060-00009.

Las limitaciones en la mayoría de los ensayos se realizaron en poblaciones altamente seleccionados. El sesgo de publicación podría afectar las estimaciones de algunas comparaciones. Las comparaciones del tratamiento mixto no pueden excluir de manera concluyente diferencias en la eficacia. La evidencia dentro de los subgrupos fue limitada. Concluyeron que la evidencia actual no garantiza recomendar un antidepresivo de segunda generación en particular sobre la base de diferencias en la eficacia. Las diferencias en la aparición de la acción y los eventos adversos pueden ser considerados al momento de elegir un medicamento.

Figure 2. Odds ratios of response rates comparing SSRIs with SNRIs and comparing SNRIs with one another.

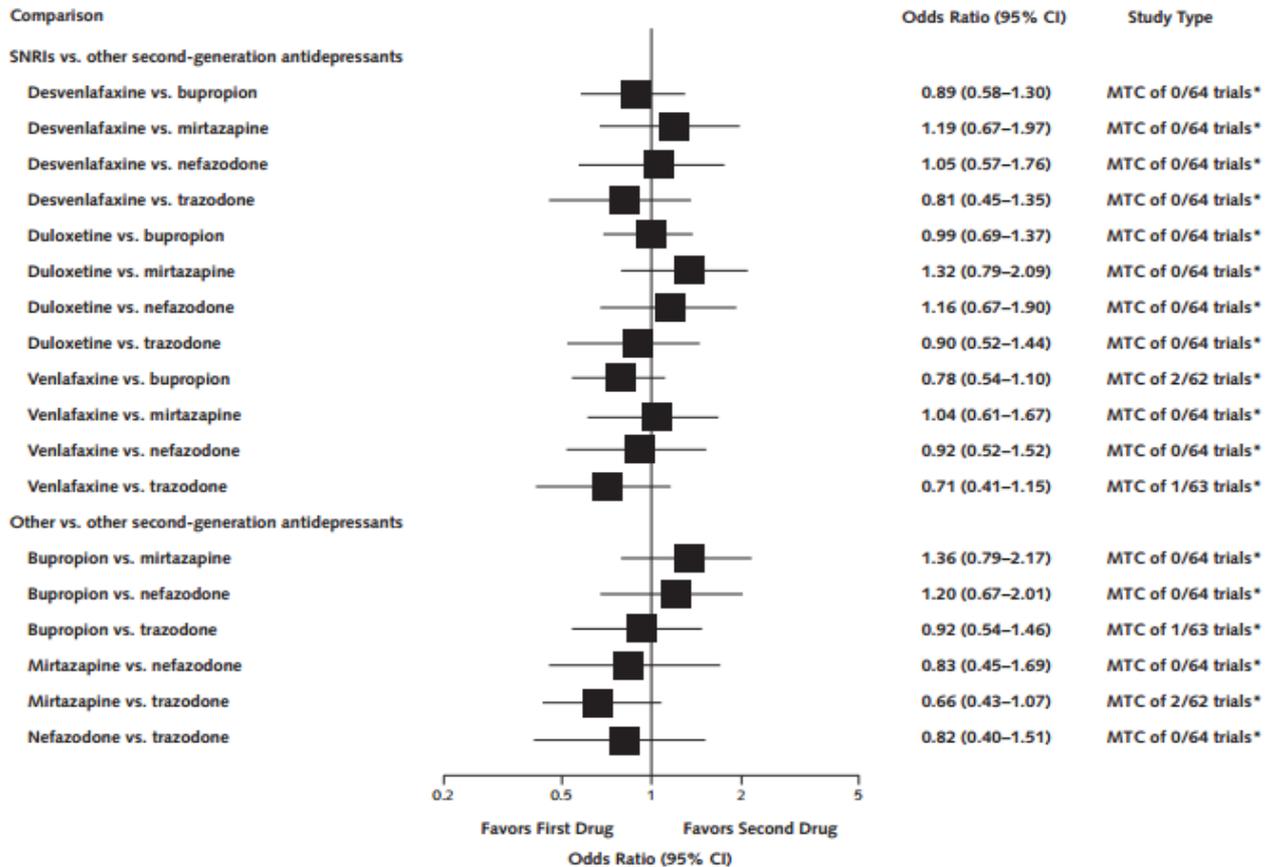


h-h = head-to-head; MA = meta-analysis; MTC = mixed-treatment comparison; SNRI = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI = serotonin reuptake inhibitor.

\* The first number indicates the number of trials directly comparing 2 drugs; the second indicates the number of additional studies used to perform MTCs.

Fuente: Gartlehner G. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis

Appendix Figure 2. Odds ratios of response rates comparing SNRIs with other second-generation antidepressants and comparing second-generation antidepressants with one another.



MTC = mixed-treatment comparison; SNRI = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor.

\* The first number indicates the number of trials directly comparing 2 drugs; the second indicates the number of additional studies used to perform MTCs.

Fuente: Gartlehner G. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations<sup>13</sup>. Menciona:

- Trastorno Depresivo Mayor

La aprobación de la FDA: adulto, sí; Pediátrica, no

Eficacia: adulto, eficaz; Pediátrica, la evidencia no es concluyente

Recomendación: adulto, clase IIa; Pediátrica, la clase IIb

Nivel de evidencia: adulto, categoría B; Pediátrica, Categoría B

Las formulaciones de liberación inmediata y de liberación prolongada de venlafaxina están indicadas para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

1) Adultos, venlafaxina de liberación prolongada:

a) Venlafaxina de liberación prolongada (XR) fue más eficaz que el placebo para mejorar los síntomas de la depresión y la ansiedad en pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD) y el trastorno de ansiedad generalizada comórbida (GAD). Sin embargo, el tiempo de respuesta fue mayor en los pacientes con comorbilidad de los pacientes que únicamente MDD. A partir de los datos de todos los pacientes que cumplían los criterios del DSM-IV para el trastorno depresivo mayor en un estudio

<sup>13</sup> Micromedex. Venlafaxina. Fecha de acceso marzo 2016. Disponible en <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>

doble ciego, aleatorizado (n = 368), los resultados del subgrupo de pacientes que tenía comorbilidad TAG (n = 92) fueron analizados por separado y en comparación con los resultados de los pacientes no-comórbidos. Los pacientes tomaron una dosis una vez al día de venlafaxina XR 75 mg, fluoxetina 20mg o placebo durante 12 semanas. La dosis de venlafaxina podría aumentarse a un máximo de 225 mg. De acuerdo con los criterios de reducción de más del 50% (a partir de la línea de base) en la puntuación depresión-Hamilton (HAM-D) y Ansiedad-Hamilton (HAM-A), la mejora con venlafaxina, fue significativamente mayor (p menos de 0,05) que con placebo por 12 semanas de tratamiento. Alrededor de un tercio de los pacientes con comorbilidad mostró respuesta a las 4 semanas; Sin embargo, en general, no hubo una tendencia evidente para una diferencia con placebo-fármaco hasta después de la octava semana de tratamiento. Entre los pacientes sin comorbilidad, la diferencia con placebo-venlafaxina fue evidente ya en la semana 2. En la semana 12, la tasa de respuesta fue del 66% en la HAM-D y el 59% en la HAM-A para los que recibieron venlafaxina y el 36% y el 24% para aquellos que tomaron el placebo.

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En el Uptodate<sup>14</sup>. Efectos adversos de medicamentos antidepresivos:

### Side effects of antidepressant medications

Drug	Anticholinergic	Drowsiness	Insomnia/agitation	Orthostatic hypotension	QTc prolongation*	Gastrointestinal toxicity	Weight gain	Sexual dysfunction
<b>Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)<sup>¶</sup></b>								
Citalopram	0	0	1+	1+	1+ <sup>Δ</sup>	1+ (all SSRIs: see <sup>¶</sup> )	1+	3+
Escitalopram	0	0	1+	1+	1+	1+	1+	3+
Fluoxetine	0	0	2+	1+	1+	1+	1+	3+
Fluvoxamine	0	1+	1+	1+	0 to 1+	1+	1+	3+
Paroxetine	1+	1+	1+	2+	0 to 1+	1+	2+	4+
Sertraline	0	0	2+	1+	0 to 1+	2+ <sup>◇</sup>	1+	3+
<b>Atypical agents</b>								
Agomelatine <sup>§</sup> (not available in United States)	0	1+	1+	0	0	1+	0	0 to 1+
Bupropion	0	0	2+ (immediate release) 1+ (sustained release)	0	1+	1+	0	0
Mirtazapine	1+	4+	0	0	1+	0	4+	1+
<b>Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)<sup>¶,◇◇</sup></b>								
Desvenlafaxine <sup>‡</sup>	0	0	1+	0	0	2+	unknown	1+
Duloxetine	0	0	1+	0	0	2+ <sup>¶</sup>	0-1+	1+
Levomilnacipran <sup>‡</sup>	0 <sup>‡</sup>	0	0-1+	0-1+	0	2+ <sup>¶</sup>	0	1+
Milnacipran <sup>‡</sup>	0	1+	0	0	0	2+ <sup>¶</sup>	unknown	1+
Venlafaxine <sup>‡</sup>	0	1+	1+	0	1+	2+	0-1+	3+

<sup>14</sup> Gregory Simon and Paul Ciechanowski. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2016]. URL disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?source=search\\_result&search=unipolar+depression&selectedTitle=1-150](http://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?source=search_result&search=unipolar+depression&selectedTitle=1-150)



Serotonin modulators									
Trazodone	0	4+	0	1+ (hypnotic dose) 3+ (antidepressant dose)	1+ (hypnotic dose) 2+ (antidepressant dose)	1+ (hypnotic dose) 3+ (antidepressant dose)	0 (hypnotic dose) 1+ (antidepressant dose)	1+ <sup>†</sup>	
Vilazodone	0	0	2+	0	0	4+ <sup>**</sup>	0	2+	
Nefazodone <sup>¶¶</sup>	1+	2+	0	1+	0	2+	0	0	
Tricyclic and tetracyclic antidepressants (TCAs) <sup>ΔΔ</sup>									
Amitriptyline	4+	4+	0	3+	3+	1+ (all TCAs see <sup>ΔΔ</sup> )	4+	3 to 4+	
Amoxapine	2+	2+	2+	2+	2+	0	2+	ND	
Clomipramine	4+	4+	1+	2+	2+	1+	4+	4+	
Desipramine	1+	2+	1+	2+	3+	0	1+	ND	
Doxepin	3+	3+	0	2+	3+	0	4+	3+	
Imipramine	3+	3+	1+	4+	3+	1+	4+	3+	
Maprotiline	2+	3+	0	2+	3+	0	2+	ND	
Nortriptyline	2+	2+	0	1+	3+	0	1+	ND	
Protriptyline	2+	1+	1+	2+	3+	1+	1+	3 to 4+	
Trimipramine	4+	4+	1+	3+	1+	0	4+	ND	
Monoamine oxidase inhibitors									
Isocarboxazid	1+	1+	2+	2+	0	1+	1+	4+	
Phenelzine	1+	2+	1+	3+	0	1+	2+	4+	
Selegiline	1+	0	1+	1+	0	0	0	0	
Tranylcypromine	1+	1+	2+	2+	0	1+	1+	4+	

Scale: 0 = none; 1+ = slight; 2+ = low; 3+ = moderate; 4+ = high; ND = inadequate data.

\* Risk of QTc prolongation or torsades de pointes is also elevated with advanced age, female sex, heart disease, congenital long QT syndrome, hypokalemia or hypomagnesemia, elevated serum drug concentrations (eg, drug overdose, interacting drugs, organ failure) and combination of drugs with QTc prolonging effects. Refer to topic on acquired long QT syndrome.

¶ All SSRIs and SNRIs are associated with transient nausea and gastrointestinal discomfort upon initiation or dose increase.

Δ Based upon reports of dose related QTc prolongation and arrhythmia, the maximum recommended dose of citalopram is 20 mg for patients at increased risk of elevated citalopram serum concentrations.

◊ Sertraline is associated with higher rates of diarrhea.

§ Agomelatine may be hepatotoxic and is contraindicated with any degree of liver impairment. Transaminase monitoring is required.

¥ May cause persistent dose-related increases in blood pressure (primarily diastolic) and heart rate. Monitor blood pressure regularly.

‡ Levomilnacipran has dose dependent effects on urinary hesitancy.

† Trazodone is associated rarely with priapism, which is considered a medical emergency. Refer to UpToDate topic on Serotonin modulators.

\*\* Vilazodone is associated with higher rates of nausea, vomiting, and diarrhea.

Fuente: UpToDate. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment

La Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto<sup>15</sup>, indica sobre la seguridad y aceptabilidad de los ISRS y otros antidepresivos de segunda generación lo siguiente:

Aproximadamente, el 63% de los pacientes a tratamiento con ISRS u otros antidepresivos de segunda generación presentaron un evento adverso a lo largo del tratamiento. Los más frecuentes fueron: diarrea, mareo, boca seca, fatiga, cefalea, náuseas, disfunción sexual, sudoración, temblor y aumento de peso. Los ISRS tuvieron un mayor porcentaje de efectos secundarios gastrointestinales que los otros antidepresivos de segunda generación, aunque la duloxetine y la venlafaxina presentaron específicamente tasas más altas de vómitos y náuseas que los ISRS. La mirtazapina y la trazodona presentaron tasas altas de sedación.

En general, en las comparaciones entre antidepresivos individuales no hubo diferencias en la intensidad de los eventos adversos, aunque la frecuencia de los mismos fue diferente entre algunos de ellos. Esta información es consistente con los resultados de los estudios observacionales:

- La venlafaxina se asocia a un incremento del 52% de la incidencia de vómitos en relación a otros ISRS.
- La mirtazapina produce un mayor aumento de peso que el resto de los antidepresivos de segunda generación, siendo la ganancia media de peso entre 1 y 3 kg tras 6-8 semanas de tratamiento.

<sup>15</sup> Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06.

– La sertralina produce mayores tasas de diarrea, con una incidencia del 8% superior que otros antidepresivos (bupropion, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina).  
Los ISRS y antidepresivos de segunda generación no parecen estar asociados a un incremento del riesgo de suicidio y no se evidencian diferencias entre los diversos antidepresivos.

Gartlehner G, Hansen RA et al. Comparación de los beneficios y riesgos de los antidepresivos de segunda generación para el tratamiento del trastorno depresivo mayor: meta-análisis<sup>16</sup>: Reacciones adversas.

**Table 3. Comparative Adverse Events: Findings and Strength of Evidence**

Outcome	Strength of Evidence*	Comparative Risk for Harms
<b>General tolerability</b>		
Adverse events profiles	High	Adverse events profiles are similar among second-generation antidepressants. Differences exist in the incidence of specific adverse events.
Nausea and vomiting	High	Meta-analysis of 15 fair-quality studies indicates that venlafaxine has a higher rate of nausea and vomiting than SSRIs as a class.
Diarrhea	Moderate	Evidence from multiple fair-quality studies indicates that sertraline has a higher incidence of diarrhea than bupropion, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxetine, and venlafaxine.
Weight change	Moderate	Seven fair-quality trials indicate that mirtazapine causes greater weight gain than citalopram, fluoxetine, paroxetine, and sertraline.
Somnolence	Moderate	Six fair-quality studies provide evidence that trazodone has a higher rate of somnolence than bupropion, fluoxetine, mirtazapine, paroxetine, and venlafaxine.
The discontinuation syndrome	Moderate	A good-quality systematic review provides evidence that paroxetine and venlafaxine have the highest rates of the discontinuation syndrome; fluoxetine has the lowest.
Discontinuation rates	High	Meta-analyses of efficacy trials indicate that overall discontinuation rates are similar among second-generation antidepressants. Venlafaxine has a higher rate of discontinuation due to and a lower rate of discontinuation due to lack of efficacy than SSRIs as a class.
<b>Serious adverse events</b>		
Suicidality	Insufficient	Evidence from existing studies is insufficient to draw conclusions about the comparative risk for suicidality.
Sexual adverse events	High	Five fair-quality trials and a pooled analysis of 2 identical randomized, controlled trials provide evidence that bupropion causes significantly less sexual dysfunction than escitalopram, fluoxetine, paroxetine, and sertraline.
Cardiovascular adverse events	Insufficient	Evidence from existing studies is insufficient to draw conclusions about the comparative risk for cardiovascular adverse events. Insufficient evidence indicates that venlafaxine might cause an increased risk for cardiovascular adverse events.
Hyponatremia	Insufficient	Evidence from existing studies is insufficient to draw conclusions about the comparative risk for hyponatremia.
Seizures	Insufficient	Evidence from existing studies is insufficient to draw conclusions about the comparative risk for seizures. Insufficient evidence indicates that bupropion might increase risk for seizures.
Hepatotoxicity	Insufficient	Evidence from existing studies is insufficient to draw conclusions about the comparative risk for hepatotoxicity. Insufficient evidence indicates that nefazodone might have an increased risk for hepatotoxicity.
The serotonin syndrome	Insufficient	Evidence from existing studies is insufficient to draw conclusions about the comparative risk for the serotonin syndrome. Observational studies indicate no differences in risk among second-generation antidepressants.

SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

\* High strength of evidence indicates high confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate strength of evidence indicates that the evidence reflects the true effect. Further research may change our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low strength of evidence indicates that the evidence reflects the true effect. Further research is likely to change both the confidence in the estimate of effect and the estimate. Insufficient strength of evidence indicates that evidence is either unavailable or does not permit a conclusion.

Fuente: Gartlehner G. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis

<sup>16</sup> Gartlehner G1, Hansen RA et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med. 2011 Dec 6; 155 (11): 772-85. Doi: 10.7326 / 0003-4819-155-11-201112060-00009.

**Efectos adverso de los medicamentos antidepresivos<sup>17</sup>**
**Adverse Effects of Antidepressant Medications**

Medication	Sedation	Agitation/Insomnia	Anticholinergic Effects	Orthostasis	GI Effects (Nausea/Diarrhea)	Sexual Dysfunction	Weight Gain
<b>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</b>							
Fluoxetine	+	++++	0/+	0/+	++++	++++	+
Sertraline	+	+++	0/+	0	+++	+++	+
Paroxetine	+++	++	++	0	+++	++++	+++
Citalopram	++	++	0/+	0	+++	+++	+
Escitalopram	+	++	0/+	0	+++	+++	+
<b>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</b>							
Venlafaxine (Effexor)	++	++	+	0	+++	+++	+
Desvenlafaxine (Pristiq)	++	++	+	+	+++	++	0/+
Duloxetine (Cymbalta)	++	++	+	0	+++	++	0/+
<b>Norepinephrine Reuptake Inhibitors</b>							
Bupropion (Wellbutrin)	0	+++	+	0	+	0/+	0
<b>Tricyclic Antidepressants</b>							
Desipramine (Norpramin)	++	+	++	+++	0/+	+	++
Nortriptyline (Pamelor)	++	+	++	++	0/+	+	++
Amitriptyline (Elavil)	+++	0/+	+++	+++	0/+	++	+++
Imipramine (Tofranil)	+++	0/+	+++	+++	0/+	++	++
Doxepin (Sinequan)	+++	0/+	+++	+++	0/+	++	++
<b>Others</b>							
Mirtazapine (Remeron)	+++	0	++	0/+	+	0/+	+++

0, negligible; +, very low; ++, low; +++, moderate; +++++, high.

Fuente: Koda-Kimble &amp; YoungS. Applied Therapeutics

**VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo**
**7.1 Costo**

Medicamento	Dosis	Registro sanitario	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento mensual (S/)
Fluoxetina 20mg tableta	20-60mg/día	8	0.03 <sup>18</sup>	0.90 – 2.70
Sertralina 50mg tableta	50-200mg/día	3	0.07 <sup>19</sup>	2.10 – 8.40
Mirtazapina 30mg tableta	15-45mg/día	3	0.17 <sup>20</sup>	2.55 – 7.65
Venlafaxina 75mg tableta LP.	75-375mg/día	3	2.11 <sup>21</sup>	63.45 – 317.25

<sup>17</sup> Koda-Kimble & Young S. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition. 2013.

<sup>18</sup> OPF. Observatorio de Productos Farmacéuticos. Establecimiento Público-Fluoxetina. Fecha de acceso marzo 2016.

<sup>19</sup> OPF. Observatorio de Productos Farmacéuticos. Establecimiento Público-Sertralina. Fecha de acceso marzo 2016.

<sup>20</sup> OPF. Observatorio de Productos Farmacéuticos. Establecimiento Público-mirtazapina. Fecha de acceso marzo 2016.

<sup>21</sup> ESSALUD. Anexo N°1. Modelo de informe técnico para la inclusión de medicamentos a las listas complementarias Venlafaxina 75mg tableta LP. Fecha de acceso marzo 2016



## VIII. Resumen del estatus regulatorio

AEMPS<sup>22</sup>: Venlafaxina:

- Estados de ansiedad (de cualquier origen)
- Tratamiento de episodios depresivos mayores
- Para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores.
- Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada
- Tratamiento del trastorno de ansiedad social.
- Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

EMA<sup>23</sup>: Venlafaxina:

- No está aprobada.

**Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos<sup>24</sup>** En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra venlafaxina.

## IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento venlafaxina 75mg tableta de liberación prolongada para el tratamiento de la depresión mayor, 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>22</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Fecha de acceso marzo 2016.

<sup>23</sup> EMA. Agencia Europea de Medicamentos. Fecha de acceso marzo 2016.

<sup>24</sup> WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.