



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

## N° 20-2025

**PAROXETINA**  
**20mg TABLETA**

Para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor que no responden al tratamiento con sertralina ni fluoxetina

**Lima, Mayo 2025**

Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales - PNUME



**DIGEMID**

**Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas****Delia Florencia Dávila Vigil**

Director General

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

**Edwin Quispe Quispe**

Director Ejecutivo

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

**Jenner Iván Solís Ricra**

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

**Equipo Técnico Evaluador:**

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS) - EURM

**Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

**Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

**DIGEMID-MINSA. Paroxetina 20 mg tableta para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico trastorno depresivo mayor que no responden al tratamiento con sertralina ni fluoxetina. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 20-2025. Lima, Perú 2025****Correspondencia:**Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)**© DIGEMID, Mayo 2025**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe>

## TABLA DE CONTENIDO

I.	5
I.1.	5
I.2.	5
I.2.1.	5
I.2.2.	6
I.2.3.	10
I.2.5.	14
I.3.	18
I.3.1.	18
I.3.2.	18
I.3.3.	19
I.3.4.	20
II.	20
III.	21
III.1.	21
III.2.	21
IV.	23
IV.1.	23
V.	33
VI.	33
VI.1.	33
VI.2.	33
VII.	36
VII.1.	36
VII.2.	36
VII.3.	37
VII.4.	38
VII.5.	39
VII.6.	41
VII.7.	42
VII.8.	43
VIII.	44
VIII.1.	44
VIII.2.	45



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

“Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres”

“Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana”

**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS) – EURM – DIGEMID – MINSA, a solicitud del Equipo Técnico de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME.**

## I. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

### I.1. Antecedentes

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) la autorización de utilización de Paroxetina 20 mg tableta para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor que no responden al tratamiento con sertralina ni fluoxetina a la lista complementaria de medicamentos de salud mental del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

De acuerdo a la información emitida por la entidad solicitante, reporta un total de 14 853 casos atendidos de pacientes con diagnóstico de Trastorno depresivo mayor en el año 2023.

**Tabla N°1. Datos de la tecnología de interés:**

<b>Denominación común Internacional:</b>	Paroxetina
<b>Formulación solicitada</b>	Paroxetina 20 mg Tableta
<b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	22 registros sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Amitriptilina 25mg tableta y mirtazapina 30mg tableta

Fuente: elaboración propia

### I.2. Descripción de la condición de salud de interés

#### I.2.1. Descripción de la condición clínica

Los trastornos depresivos se caracterizan usualmente por un estado de ánimo bajo persistente, pérdida de interés y disfrute, alteraciones neurovegetativas y disminución de la energía, lo que provoca diversos grados de disfunción social y laboral. Los síntomas depresivos incluyen un estado de ánimo deprimido, anhedonia, cambios de peso, alteraciones de la libido, alteraciones del sueño, problemas psicomotores, baja energía, culpa excesiva, falta de concentración e ideación suicida. En algunos casos, el estado de ánimo no es triste, sino ansioso, irritable o apático <sup>3</sup>.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno de salud mental frecuentemente debilitante y a menudo grave <sup>3</sup>. Así mismo, el TDM se diagnostica en pacientes con antecedentes de al menos un episodio depresivo mayor y sin antecedentes de manía o hipomanía. Mientras que un episodio depresivo mayor se define como un período que dura al menos dos semanas consecutivas, con cinco o más de los siguientes síntomas: estado de ánimo deprimido, anhedonia, insomnio o hipersomnia, cambios en el apetito o el peso, retraso

<sup>1</sup> DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de consulta: 10 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/?page=2..>

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N°545-2019-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso abril 2024.

<sup>3</sup> Best Practice. Depression in adults [Internet]. Bmj.com. [citado el 01 de abril de 2025]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55>

psicomotor o agitación, baja energía, falta de concentración, pensamientos de inutilidad o culpa, y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio. Además, a menos uno de los síntomas debe ser estado de ánimo deprimido o anhedonia. No obstante, un episodio depresivo mayor puede ocurrir en el trastorno depresivo mayor o bipolar, así como en otros trastornos psiquiátricos<sup>4</sup>.

## Etiología

Se desconoce la etiología de la depresión, pero probablemente implica una asociación compleja de factores ambientales, psicológicos, biológicos y genéticos<sup>5</sup>.

### 1.2.2. Aspectos fisiopatológicos<sup>3</sup>

La **fisiopatología de la depresión sigue siendo incierta**. Sin embargo, se ha identificado que concentraciones anormales de neurotransmisores, la desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) y anomalías en los sistemas de segundos mensajeros podrían estar implicadas en la fisiopatología de la depresión.

- **Teorías fisiopatológicas de los neurotransmisores monoaminérgicos:** esta teoría intenta vincular los mecanismos de acción conocidos de los antidepresivos con la evidencia sobre el papel de neurotransmisores específicos y las manifestaciones clínicas de la depresión. Por ejemplo, las anomalías en la dopamina pueden estar relacionadas con el deterioro de la motivación y la concentración, los niveles bajos de noradrenalina y dopamina pueden desencadenar la fatiga y la hipersomnia, y el deterioro de la regulación de la noradrenalina y la serotonina puede contribuir a los síntomas físicos. Así mismo, el papel de la serotonina en el desarrollo de la depresión ha sido muy estudiado, pero sigue siendo incompleto.
- **Desregulación del eje HPA:** se ha demostrado esta desregulación en personas con depresión. Lo cual indica que la secreción matutina de cortisol no se suprime con la administración de dosis bajas de dexametasona al acostarse en muchas personas con depresión.
- **Alteraciones de la microbiota intestinal:** se plantea la hipótesis de que las alteraciones de la microbiota intestinal influye en el estado de ánimo a través de la producción de metabolitos y componentes bacterianos que afectan la neurotransmisión en el sistema nervioso central, esta se ha probado en modelos ambientales.
- **Inflamación sistémica:** se ha propuesto que la inflamación sistémica podría ser un factor causal en la patogénesis de la depresión, esto se basa en que existe cierta evidencia de que el maltrato infantil previo aumenta el riesgo de inflamación sistémica en adultos.

<sup>4</sup> A John Rush. Major depressive disorder in adults: Approach to initial management. [Internet]. UpToDate. Actualizado 21 de feb 2025. [citado el 01 de abril de 2025]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/major-depressive-disorder-in-adults-approach-to-initial-management?search=mayor%20depresivo%20disorder&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H21696450](https://www.uptodate.com/contents/major-depressive-disorder-in-adults-approach-to-initial-management?search=mayor%20depresivo%20disorder&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H21696450)

<sup>5</sup> Dynamed. Major Depressive Disorder (MDD) [Internet]. Actualizado 10 de Mar 2025 [citado el 01 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/major-depressive-disorder-mdd#GUID-71F7787F-C13C-4E1B-A327-630CA4FF8B1F>

- **Alteraciones en estudios de neuroimagen:** en un estudio en 20 centros internacionales, los adultos con depresión mayor presentaron adelgazamiento en las regiones de las cortezas orbitofrontal, cingulada, insular y temporal, así como una reducción del volumen del hipocampo. Además, se detectaron anomalías estructurales y funcionales en las redes frontolímbicas en estudios de neuroimagen de pacientes con depresión sin tratamiento previo. No obstante, estos hallazgos varían considerablemente entre individuos, lo que subraya la heterogeneidad clínica. También se postula que la depresión es el resultado de una disfunción en las redes interconectadas del cerebro, y el objetivo de gran parte de la investigación actual es explorar los sistemas neuronales, en lugar de regiones cerebrales individuales.

### Factores de riesgo <sup>3</sup>

Los siguientes factores presentan una asociación fuerte de riesgo:

- **Estado posnatal:** aproximadamente el 19% de mujeres posparto tienen un episodio depresivo mayor durante los primeros 3 meses después del parto. Así mismo, las mujeres con un trastorno psiquiátrico previo, poco apoyo social y un embarazo no planificado tienen mayor riesgo
- **Antecedentes personales o familiares de trastorno depresivo o suicidio:** los antecedentes familiares de depresión se asocian con un riesgo dos veces mayor, mayor deterioro funcional, episodios más prolongados, recurrencia más frecuente y pensamientos persistentes de muerte y suicidio. Además, la tasa de suicidio es el doble en las familias de víctimas de suicidio.
- **Antecedentes de trastorno de ansiedad o síntomas de ansiedad:** Los trastornos de ansiedad y depresión son altamente comórbidos; según una encuesta mundial, el 45,7 % de las personas con trastorno depresivo mayor tenían antecedentes de uno o más trastornos de ansiedad.
- **Experiencias adversas en la infancia:** Se ha demostrado que la adversidad o el maltrato durante períodos críticos en la vida temprana aumentan sustancialmente el riesgo de desarrollo posterior de depresión, y también se asocian con un curso menos favorable de la enfermedad, incluyendo un mayor riesgo de depresión recurrente.
- **Demencia:** en adultos mayores con demencia, la prevalencia de depresión comórbida parece rondar el 16%, aunque puede alcanzar el 35% según los criterios diagnósticos utilizados; la demencia, según algunas mediciones, puede casi duplicar el riesgo de depresión en adultos mayores.
- **Uso de corticosteroides e interferón:** la depresión es un efecto adverso documentado.
- **Uso de anticonceptivos orales:** un estudio poblacional encontró un riesgo leve, pero estadísticamente significativo de depresión en usuarios de anticonceptivos orales. Así mismo, este riesgo parece variar según la edad y el contenido hormonal del anticonceptivo.
- **Condiciones médicas coexistentes:** los pacientes hospitalizados por problemas médicos o quirúrgicos y aquellos con diversas enfermedades crónicas, como diabetes, cáncer, accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, VIH, dolor crónico,

síndrome de ovario poliquístico y obesidad, presentan tasas significativamente más altas de depresión que las personas sin comorbilidades.

- **Sexo femenino:** la incidencia de depresión en mujeres es el doble que en hombres.
- Mientras que los siguientes factores de riesgo presentan una relación débil de riesgo:
- **Consumo comórbido de sustancias:** el consumo de sustancias como el alcohol, cannabis y otras drogas recreativas, usualmente en exceso es común en personas con depresión.
- **Trastornos de la personalidad:** los trastornos de la personalidad coexisten con mayor frecuencia con la depresión, incluido el trastorno límite de la personalidad y los trastornos de la personalidad del grupo C.
- **Historia de victimización violenta:** haber sido víctima o testigo de violencia, como abuso físico o sexual, incluida la violencia de pareja, es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de depresión.
- **Obesidad:** varios análisis han respaldado la hipótesis de que la masa grasa corporal está asociada con la depresión y probablemente sea un factor causal de la misma.
- **Edad avanzada (> 65 años):** las tasas de depresión aumentan con la edad, especialmente entre las personas mayores hospitalizadas o que viven en centros de atención asistida. Además, la prevalencia global en personas mayores se ha estimado en un 13,3 %.
- **Estado civil separado/divorciado:** se asocia con un mayor riesgo de desarrollar trastorno depresivo mayor.

### Manifestaciones clínicas

La depresión se caracteriza por un estado de ánimo bajo y/o pérdida de interés o disfrute en la mayoría de las actividades, así como por otros síntomas cognitivos, anímicos y/o conductuales. Sin embargo, la depresión puede presentar signos y síntomas muy heterogéneos, con una amplia gama de síntomas, grados de gravedad y resultados <sup>5</sup>. Así mismo los signos y síntomas se describen en la siguiente tabla.

**Tabla N°2. Manifestaciones clínicas del trastorno depresivo mayor**

Síntomas	Signos
<ul style="list-style-type: none"><li>● Estado de ánimo deprimido</li><li>● Anhedonia (disminución del interés o del placer en todas o casi todas las actividades)</li><li>● Alteración del sueño</li><li>● Cambios en el movimiento: agitación o retraso psicomotor casi diario.</li><li>● Energía baja</li><li>● Culpa excesiva</li><li>● Falta de concentración</li><li>● Ideación suicida</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Deterioro funcional</li><li>● Cambio de peso: aumento o disminución</li><li>● Cambios en la libido</li></ul>

Síntomas	Signos
<ul style="list-style-type: none"><li>Síntomas somáticos: cefalea, dolores generalizados, palpitaciones, temblores, visión borrosa.</li></ul>	

Fuente: elaboración propia

#### Estadios clínicos <sup>4</sup>

La **evolución** del trastorno depresivo mayor **es heterogénea**, lo que puede reflejar que el trastorno abarca diversas enfermedades con diferentes patogénesis, presentación clínica y respuesta al tratamiento. Así mismo, los pacientes pueden experimentar un único episodio depresivo mayor, seguir una evolución altamente recurrente con resolución completa de los síntomas entre episodios, o pasar gran parte de su vida lidiando con síntomas persistentes y fluctuantes.

**Recuperación:** el tiempo medio de recuperación de un episodio depresivo mayor en estudios observacionales prospectivos es de aproximadamente **20 semanas**. Estudios prospectivos han encontrado que la probabilidad de recuperación de la depresión mayor disminuye progresivamente a medida que aumenta la duración del episodio.

Los factores de riesgo para un mayor tiempo de recuperación de la depresión mayor que no se limitan a una edad o subgrupo de diagnóstico en particular incluyen:

- Mayor duración del episodio
- Mayor gravedad de los síntomas basales
- Características psicóticas (es decir, delirios y/o alucinaciones)
- Niveles más altos de ansiedad
- Trastornos comórbidos preexistentes, incluidos trastornos de la personalidad
- Altos niveles de neuroticismo
- Funcionamiento psicosocial más deficiente
- Maltrato infantil

**Recurrencia:** el trastorno depresivo mayor es altamente recurrente. El riesgo de recurrencia parece ser mayor en los primeros meses tras la recuperación de un episodio depresivo mayor. Posteriormente, la probabilidad de recurrencia disminuye progresivamente a medida que aumenta la duración de la recuperación (bienestar).

**Evolución a largo plazo de la enfermedad:** para cualquier paciente que sufra más de un episodio de depresión mayor, el tiempo de recuperación y el tiempo de recurrencia son inconsistentes entre los distintos episodios.

Las características clínicas presentes durante el episodio inicial de trastorno depresivo mayor pueden estar asociadas con una mayor carga de síntomas depresivos a lo largo de la vida. De acuerdo a un estudio retrospectivo reveló que la edad temprana de inicio, la ideación y conducta suicidas, la disforia grave y la ansiedad durante el primer episodio de depresión mayor a lo largo de la vida se asociaron con una mayor persistencia y gravedad de los síntomas depresivos posteriores.

- **Funcionalidad:** a pesar de que el funcionamiento psicosocial suele mejorar en pacientes que se recuperan de un episodio depresivo mayor, la recuperación funcional suele tardar más que la recuperación sindrómica.

- **Calidad de vida:** la depresión se asocia con un deterioro de la calidad de vida, lo que se refiere a la satisfacción subjetiva con el funcionamiento físico, psicológico y social. No obstante, la calidad de vida puede permanecer deteriorada a pesar de la resolución del síndrome depresivo.

### Comorbilidades

Los trastornos de ansiedad y depresión **son altamente comórbidos**; según una encuesta mundial, el **45,7 %** de las personas con trastorno depresivo mayor tenían antecedentes de uno o más trastornos de ansiedad <sup>3</sup>.

#### 1.2.3. Diagnóstico <sup>5</sup>

El TDM se caracteriza por la presencia de **estado de ánimo deprimido y/o anhedonia y síntomas asociados durante  $\geq 2$  semanas**, lo que provoca angustia o deterioro clínicamente significativo.

El diagnóstico del TDM se realiza clínicamente en base a los criterios establecidos en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la quinta edición (DSM-5-TR), o la Clasificación Internacional de Enfermedades 11° revisión (CIE- 11), los cuales se describen en la siguiente tabla:

**Tabla N°3. Criterios diagnósticos del DSM-5-TR para el TDM <sup>6</sup>**

Criterios
<p><b>Al menos 5 de los siguientes síntomas</b> (incluido al menos estado de ánimo deprimido y/o anhedonia) han estado presentes durante <math>\geq 2</math> semanas causando angustia clínicamente significativa o deterioro en áreas sociales, ocupacionales o de otra vida.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Estado de ánimo deprimido</li><li>- Disminución marcada del interés o del placer en casi todas las actividades (anhedonia)</li><li>- Cambio significativo en el peso o el apetito</li><li>- Insomnio o hipersomnia</li><li>- Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por otros)</li><li>- Fatiga o pérdida de energía</li><li>- Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada</li><li>- Indecisión o disminución de la capacidad para concentrarse</li><li>- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>● Estos síntomas han estado presentes la mayor parte del día, casi todos los días y representan un cambio respecto del funcionamiento anterior.</li><li>● El paciente no tiene antecedentes de un episodio maníaco o hipomaníaco.</li><li>● El episodio actual no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia u otra condición médica, y no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otro trastorno psicótico.</li></ul>

Fuente: adaptado de American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed.

Las especificaciones del DSM-5-TR para el TDM que pueden guiar las decisiones de tratamiento e influir en el pronóstico incluyen los siguientes:

<sup>6</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., text revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>.

- El especificador de angustia ansiosa se asocia con una mayor probabilidad de reportar pensamientos suicidas y una menor probabilidad de responder a los antidepresivos tradicionales. Este especificador requiere que  $\geq 2$  de las siguientes características estén presentes la mayor parte de los días de un episodio de TDM:
  - Sensación de estar "excitado" o tenso
  - Inquietud inusual
  - Dificultad para concentrarse debido a la preocupación
  - Miedo a que puedan suceder cosas terribles
  - Preocupación por perder el autocontrol.
- El especificador de características mixtas captura los conceptos de que el TDM y el trastorno bipolar existen en el mismo espectro y cada uno puede tener características superpuestas del otro durante un episodio índice.
  - Este especificador requiere que  $\geq 3$  de los siguientes estén presentes durante un episodio depresivo (sin un episodio depresivo coexistente, estos criterios sugerirían hipomanía o manía):
    - Estado de ánimo elevado y expansivo
    - Mayor autoestima o grandiosidad
    - Aumento del habla o habla presionada
    - Pensamientos acelerados
    - Aumento del habla o habla presionada
    - Actividad excesiva en el comportamiento con posibles consecuencias negativas.
    - Reducción de la necesidad de dormir
- Rasgos melancólicos (también llamados rasgos endógenos):
  - Este especificador requiere las siguientes características como parte del diagnóstico estándar de depresión mayor: falta de interés o placer en la mayoría o todas las actividades (anhedonia), o falta de reactividad a estímulos placenteros, y  $\geq 3$  de los siguientes:
    - Cualidad distintiva del estado de ánimo depresivo, como la desesperación.
    - Los síntomas empeoran regularmente por la mañana.
    - Despertar temprano por la mañana (al menos 2 horas antes de la hora habitual de despertar).

- Anorexia o pérdida de peso significativa.
- Retardo psicomotor notable o agitación
- Culpa excesiva o inapropiada
- El especificador de características atípicas requiere reactividad del estado de ánimo (el estado de ánimo mejora en respuesta a eventos positivos reales o potenciales) más  $\geq 2$  de los siguientes:
  - Aumento significativo de peso o apetito
  - Aumento del sueño
  - Sensación de parálisis plomiza
  - Sensibilidad interpersonal
- Las características psicóticas se refieren a la presencia de delirios o alucinaciones durante un episodio de TDM, que pueden ocurrir en cualquier nivel de gravedad del TDM.
  - Los rasgos psicóticos suelen ser congruentes con el estado de ánimo y temas de incompetencia personal, culpa, enfermedad, muerte, nihilismo o castigo merecido.
  - Sin embargo, también pueden presentarse delirios o alucinaciones incongruentes con el estado de ánimo.
- El especificador de características catatónicas a menudo ocurre en pacientes que también tienen psicosis (pero también puede ocurrir en aquellos sin psicosis) y se refiere a la presencia de  $\geq 2$  de los siguientes:
  - Trastorno psicomotor marcado que puede implicar una disminución de la actividad motora.
  - Disminución del compromiso durante la entrevista o el examen físico.
  - Actividad motora excesiva y peculiar
  - Ecolalia o ecopraxia

#### Clasificación de acuerdo a la gravedad <sup>4</sup>

La gravedad de la depresión se determina por el grado de deterioro funcional y el número, la frecuencia, la intensidad y la duración de los síntomas. Para ello, se utiliza el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9), de autoinforme y nueve ítems, para evaluar el número y la frecuencia de los síntomas.

- **Depresión mayor leve:** estas personas presentan al menos cinco síntomas de depresión y una puntuación de en el PHQ-9 de 5 a 9. Así mismo, presentan un deterioro funcional leve o nulo y no presentan ideación suicida grave.

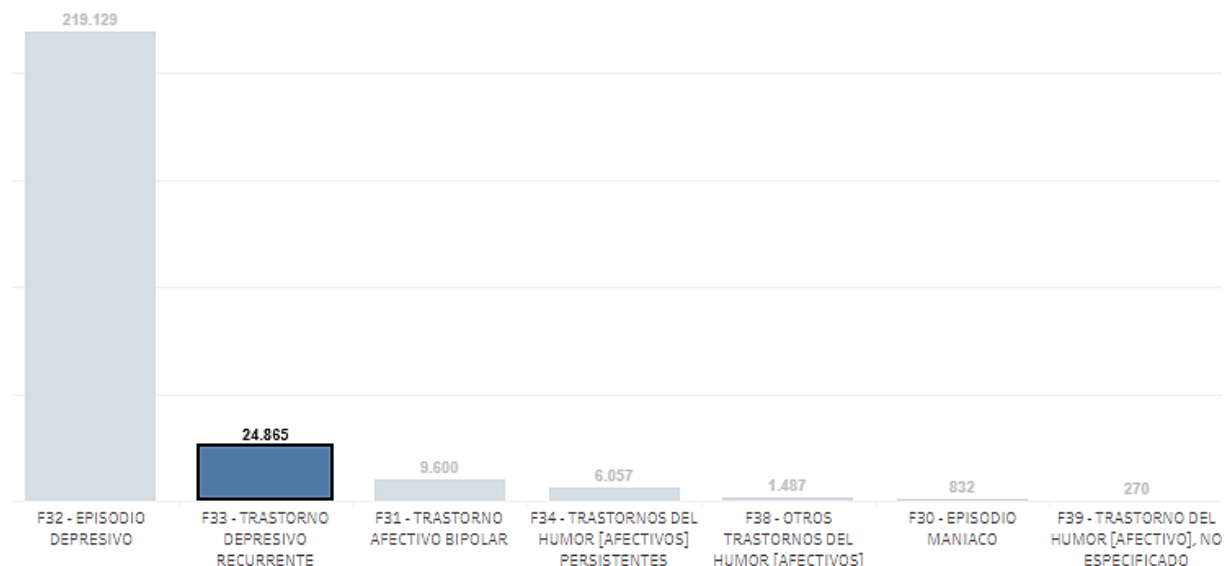
- **Depresión mayor moderada:** las personas con depresión mayor moderada presentan al menos cinco síntomas de depresión y una puntuación de síntomas en el PHQ-9 de 10 a 19. Esto incluye a quienes presentan depresión mayor moderada y moderadamente grave. Así mismo, estos pacientes generalmente presentan deterioro funcional de leve a moderado y pueden presentar ideación suicida.
- **Depresión mayor grave:** la depresión mayor grave se caracteriza por siete a nueve síntomas depresivos que se presentan casi a diario, como lo indica una puntuación  $\geq 20$  en el PHQ-9. Así mismo, las personas con depresión mayor grave suelen presentar ideación y comportamiento suicida y presentan un deterioro funcional marcado. Además, las características de catatonia o psicosis también indican un nivel grave de depresión.

#### 1.2.4. Datos epidemiológicos

A nivel mundial la **prevalencia anual** estimada de TDM es de **alrededor del 4% al 6%** en adultos, con una **prevalencia estimada a lo largo de la vida de hasta el 20%**. Así mismo, en EE. UU., la depresión mayor es la segunda causa principal de discapacidad en general <sup>5</sup>.

En el Perú, de acuerdo con los **datos epidemiológicos de la base de datos del Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS)** encontró que a nivel de las IPRESS del MINSA se reportaron 24, 865 pacientes atendidos con el diagnóstico de trastorno depresivo recurrente, así mismo, se atendieron 219, 129 pacientes con episodio depresivo <sup>7</sup>.

**Figura N°1. Personas atendidas con el diagnóstico de trastorno depresivo recurrente y episodio depresivo en el MINSA en el periodo 2024**



Fuente: tomado de Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS).

<sup>7</sup> MINSA. Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS). Principales morbilidades y problemas psicosociales en salud mental atendidas. [Internet] [actualizado 23 oct 2024, citado 03 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/reunis/?op=2&niv=14&tbl=1>

### 1.2.5. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son erradicar los síntomas de depresión, mejorar el funcionamiento diario y la calidad de vida, mejorar el funcionamiento laboral, reducir la tendencia suicida, minimizar los efectos adversos del tratamiento y prevenir las recaídas <sup>3</sup>.

Para las personas con depresión que pueden ser tratadas de forma segura fuera del ámbito hospitalario, las opciones de tratamiento de primera línea incluyen: terapia psicológica (por ejemplo, terapia cognitivo-conductual [TCC]), farmacoterapia (antidepresivos) y combinación de terapia psicológica y farmacoterapia <sup>3</sup>.

**Tabla N°4. Dosis de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento de depresión en adultos.**

Drug	Usual total starting dose per day (mg) <sup>¶</sup>	Usual total maintenance dose per day (mg) <sup>¶</sup>	Extreme daily dose range (mg) <sup>¶</sup>
<b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</b>			
Citalopram	20	20 a 40 <sup>Δ</sup>	10 a 40 <sup>Δ</sup>
Escitalopram	10	10 a 20	5 a 30
Fluoxetina	20	20 a 60	10 a 80
Fluvoxamina	50	100 a 200	25 a 300
Fluvoxamina CR	100	100 a 200	100 a 300
Paroxetina	20	20 a 40	10 a 50
Paroxetina CR	25	25 a 50	12,5 a 62,5
Sertralina	50	50 a 200	25 a 300
<b>Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina</b>			
Desvenlafaxina	25 a 50	50 a 100	50 a 400 <sup>◇</sup>
Duloxetina	30 a 60	60	30 a 120 <sup>§</sup>
Levomilnaciprán	20	40 a 80	20 a 120
Milnaciprán	12.5	100 a 200	50 a 300
Venlafaxina	37,5 a 75	75 a 375	75 a 375
Venlafaxina XR	37,5 a 75	75 a 225	75 a 375
<b>Agentes atípicos</b>			
Agomelatina <sup>¥</sup> (no disponible en Estados Unidos)	25	25 a 50	25 a 50
Bupropión	200	300 (dosis única máxima 150 mg)	100 a 450
Bupropión SR 12 horas	150	300 (dosis única máxima 200 mg)	150 a 400
Bupropión XL 24 horas	150	300	150 a 450 (Estados Unidos) 150 a 300 (Europa)
Hidrobromuro de bupropión 24 horas	174	348	174 a 522

Drug	Usual total starting dose per day (mg) <sup>¶</sup>	Usual total maintenance dose per day (mg) <sup>¶</sup>	Extreme daily dose range (mg) <sup>¶</sup>
Mirtazapina	15	15 a 45	7,5 a 60
<b>moduladores de serotonina</b>			
Nefazodona †	200	300 a 600	50 a 600
Trazodona	100	200 a 400	100 a 600
Vilazodone	10	40	10 a 40
Vortioxetina	10	20	5 a 20
<b>Tricíclicos y tetracíclicos †</b>			
Amitriptilina	25	150 a 300	10 a 300
Amoxapina	25	200 a 300	25 a 400
Clomipramina	25	100 a 250	25 a 300
Desipramina	25	150 a 300	25 a 300
Doxepina	25	100 a 300	10 a 300
Imipramina	25	150 a 300	10 a 300
Maprotilina	25	100 a 225	25 a 225
Nortriptilina	25	50 a 150	10 a 200
Protriptilina	10	15 a 60	5 a 60
Trimipramina	25	150 a 300	25 a 300
<b>Inhibidores de la monoaminoxidasa †</b>			
Isocarboxazida	10	10 a 40	10 a 60
Fenelzina	15	15 a 90	7,5 a 90
Selegilina transdérmica	Parche de 6 mg/24 horas	Parche de 6 a 12 mg/24 horas	Parche de 6 a 12 mg/24 horas
Tranilcipromina	10	30 a 60	10 a 60

Fuente: tomado de UpToDate.

Se debe considerar las siguientes definiciones para evaluar la respuesta al tratamiento:

- Respuesta al tratamiento: se define como una mejora en la puntuación de los síntomas de  $\geq 50$  por ciento que todavía está por encima del umbral de remisión <sup>4</sup>.
- Falta de respuesta: se define como una reducción de los síntomas inferior al 30 % <sup>4</sup>.

### Tratamiento de pacientes con depresión leve o subsindrómica

Se debe tener en cuenta las siguientes opciones:

- Considere la terapia cognitivo conductual (TCC) u otra psicoterapia como la opción de tratamiento inicial.

- No se deben ofrecer antidepresivos de forma rutinaria como tratamiento de primera línea para la depresión leve o subsindrómica, a menos que el paciente prefiera la terapia antidepresiva. Si el paciente prefiere un antidepresivo, considere un tratamiento con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) durante al menos 6 meses (incluso después de la remisión de los síntomas).

### Tratamiento de pacientes con depresión moderada a severa

Para estos pacientes la opción de primera línea de tratamiento incluye el tratamiento combinado con un antidepresivo y TCC individual.

- Otras opciones psicoterapéuticas son similares a los enfoques para la depresión leve o subumbral, incluida la TCC, la activación conductual o la terapia de resolución de problemas.
- También se puede considerar la monoterapia antidepresiva con un ISRS o un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).

### Sin respuesta al tratamiento

Si no hay respuesta después de 4 semanas de terapia antidepresiva con una dosis terapéutica adecuada, o después de 4-6 semanas de terapia psicológica o terapia combinada, considerar las siguientes opciones:

- Realizar una entrevista clínica con la finalidad de determinar si existen factores adicionales que puedan explicar por qué el tratamiento actual no es suficiente o si existen factores que puedan estar obstaculizando la adherencia al plan de tratamiento.
- Si la respuesta a la psicoterapia sola es inadecuada y no se puede identificar ni abordar ninguna causa obvia, las opciones de tratamiento incluyen cambiar a una modalidad de psicoterapia alternativa o agregar un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) a la psicoterapia.
- Si la respuesta es inadecuada a la monoterapia con antidepresivos y no se puede identificar ni abordar ninguna causa obvia, analice las siguientes opciones de tratamiento y tome una decisión compartida según la gravedad de los síntomas y las preferencias del paciente:
  - Agregar una intervención de ejercicio grupal
  - Pasar a la psicoterapia
  - Añadir psicoterapia a la terapia antidepresiva.
  - Continuar con el antidepresivo actual en una dosis más alta si se tolera bien.
  - Cambiar a otro medicamento (dentro de la misma clase o cambiar a una clase diferente de antidepresivos).

### Tratamiento de depresión resistente

Usualmente la resistencia al tratamiento se define como la falta de respuesta a al menos dos ensayos adecuados con ISRS o clomipramina, por al menos 12 semanas.

Para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, considerar las siguientes opciones:

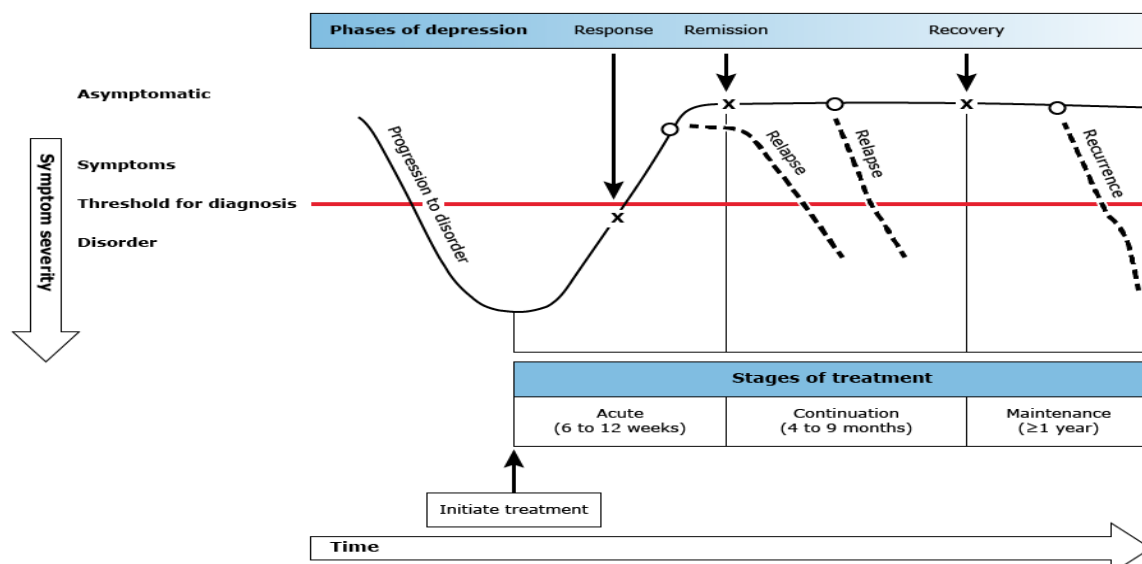
- Añadir un antidepresivo de otra clase, como mirtazapina o trazodona, a un ISRS. Evite combinar un inhibidor de la monoaminoxidasa con otros antidepresivos.
- Combinar medicamentos antidepresivos con litio o un antipsicótico de segunda generación como aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona.
- Considere complementar la terapia antidepresiva con terapia electroconvulsiva (TEC), especialmente si se requiere una respuesta rápida debido a una depresión potencialmente mortal. También se puede considerar la estimulación magnética transcraneal repetitiva, pero las tasas de respuesta son muy variables.
- El aerosol nasal de esketamina está aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en adultos, como monoterapia o con un antidepresivo oral, y para los síntomas depresivos en el TDM con ideación o comportamiento suicida agudo cuando se usa con un antidepresivo oral.

### Tratamiento de mantenimiento

Después de un tratamiento agudo exitoso, continúe la terapia antidepresiva durante 6 a 9 meses después de que se resuelvan los síntomas con revisiones regulares (al menos cada 6 meses) para reducir el riesgo de recaída.

Así mismo, en la siguiente figura se puede observar la trayectoria del episodio depresivo mayor, lo cual incluye el tratamiento de la fase de aguda, de continuación y la fase de mantenimiento.

**Figura N°2. Trayectoria del episodio depresivo mayor.**



Fuente: tomado de UpToDate

### 1.3. Descripción de la tecnología de interés

Paroxetina 20mg tableta pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, con código ATC: N06AB05 <sup>8</sup>.

#### 1.3.1. Farmacodinamia

##### Mecanismo de acción

Paroxetina bloquea el transportador de recaptación de serotonina (SERT) y así aumenta la concentración de serotonina sináptica. La teoría actual sugiere que la disminución de la concentración de serotonina en el cerebro deprimido induce la regulación positiva de los receptores serotoninérgicos. Al aumentar la concentración sináptica de serotonina, la paroxetina induce la regulación negativa de los receptores de serotonina previamente regulados positivamente, normalizando así la concentración del receptor. Además, en un estudio con radioligandos, la paroxetina mostró cierta afinidad por los receptores muscarínicos, adrenérgicos (alfa y beta), dopaminérgicos (D2), serotoninérgicos (5-HT2) e histaminérgicos (H1). Estos receptores también parecen contribuir a sus efectos antidepresivos y a su perfil de efectos secundarios <sup>9</sup>.

#### 1.3.2. Farmacocinética <sup>10</sup>

##### Absorción

Se absorbe bien tras su administración oral y sufre metabolismo de primer paso, por consiguiente, la cantidad de paroxetina disponible en circulación sistémica es menor que la absorbida en el tracto gastrointestinal. La saturación parcial del efecto de primer paso y la reducción del aclaramiento plasmático suceden una vez que la administración del fármaco se incrementa con dosis únicas más elevadas o con dosis repetidas. Así mismo, los niveles sistémicos estables se obtienen al cabo de 7-14 días del inicio del tratamiento con fórmulas de liberación controlada o inmediata y la farmacocinética no se modifica durante tratamientos prolongados.

##### Distribución

Se distribuye ampliamente por los tejidos incluyendo el sistema nervioso central y los datos farmacocinéticos indican que sólo el 1% de la paroxetina presente en el organismo se encuentra en el plasma. Aproximadamente el 95% de la paroxetina presente en el plasma se une a las proteínas plasmáticas (UPP) y presenta un volumen de distribución de 8L/Kg <sup>11</sup>.

<sup>8</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. [Internet]. [citado 03 mar 2025]. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

<sup>9</sup> Shrestha P, Fariba KA, Abdijadid S. Paroxetine. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526022/>

<sup>10</sup> Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Paroxetina Viatrix 20mg. [citado el 03 de marzo de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66932/FT\\_66932.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66932/FT_66932.html.pdf)

<sup>11</sup> Paroxetine: Drug information; UpToDate. Disponible en: [[https://www.uptodate.com/contents/paroxetine-drug-information?search=paroxetina&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1%7E141&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_genera&l&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/paroxetine-drug-information?search=paroxetina&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E141&usage_type=panel&kp_tab=drug_genera&l&display_rank=1)]. Accedido el 14 de Nov 2024.

## Metabolismo

Los metabolitos principales de paroxetina son productos de oxidación y metilación, polares y conjugados, que se eliminan rápidamente. Así mismo, estos metabolitos tienen prácticamente ausencia de actividad farmacológica. Además, el metabolismo de paroxetina no compromete su acción selectiva sobre la recaptación neuronal de la 5-HT.

## Eliminación

La fracción de paroxetina inalterada que se excreta vía urinaria es usualmente menor del 2% de la dosis; sin embargo, la excreción urinaria de los metabolitos son aproximadamente el 64% de la dosis, mientras que el 36% de la dosis se excreta con las heces, probablemente con la bilis. La eliminación de metabolitos es bifásica, siendo resultado, inicialmente, de un metabolismo de primer paso, para posteriormente ser controlada por la eliminación sistémica de paroxetina. La vida media de eliminación es variable pero generalmente es de 1 día.

## Inicio de acción

Para trastornos de ansiedad generalizada los efectos iniciales pueden observarse dentro de las 2 semanas de tratamiento, con mejoras continuas durante 4 a 6 semanas; algunos expertos sugieren que pueden ser necesarias hasta 12 semanas de tratamiento para obtener respuesta <sup>12</sup>.

### 1.3.3. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

A continuación, se detallan las indicaciones autorizadas por agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria y por DIGEMID para el uso de paroxetina 20mg tableta en pacientes adultos.

**Tabla N°5. Indicaciones autorizadas por agencias reguladoras para el uso de paroxetina 20mg tableta en pacientes adultos.**

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
AEMPS <sup>13</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Tratamiento del episodio depresivo mayor<ul style="list-style-type: none"><li>○ Este medicamento está autorizado para su uso en la Unión Europea.</li></ul></li></ul>
*MHRA <sup>14</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Tratamiento del episodio depresivo mayor<ul style="list-style-type: none"><li>○ *Reino Unido: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).</li></ul></li></ul>
FDA <sup>12</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Tratamiento del trastorno depresivo mayor</li></ul>

<sup>12</sup> Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Paroxetine [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 02 Abr 2025]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/020031s082lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020031s082lbl.pdf)

<sup>13</sup> Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica: paroxetina 20 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 02 Abr 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64365/64365\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64365/64365_ft.pdf)

<sup>14</sup> Reino Unido: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Paroxetine. [Internet]. [actualizado 04 Nov 2011, fecha de consulta: 02 Abr 2025]. Disponible en: <https://products.mhra.gov.uk/product/?product=PAROXETINE%2020%20MG%20FILM-COATED%20TABLETS>

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
Health Canadá <sup>15</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Tratamiento del trastorno depresivo mayor</li></ul>
DIGEMID <sup>16</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Tratamiento del trastorno depresivo mayor</li></ul>

Fuente: elaboración propia

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 22 registros sanitarios vigentes para Paroxetina 20 mg tableta <sup>1</sup>.

### I.3.4. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS

La paroxetina tableta de 20mg, no está incluida en la 23<sup>a</sup> Lista modelo de medicamentos esenciales (adultos) de la OMS <sup>17</sup>.

## II. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con trastorno depresivo mayor que no responden al tratamiento previo con sertralina ni fluoxetina ¿El uso de paroxetina es más eficaz y seguro que las alternativas existentes?

**Tabla N°6. Formulación de la pregunta PICO**

Formulación PICO	
<b>Población</b>	Pacientes adultos con trastorno depresivo mayor que no responden al tratamiento con sertralina ni fluoxetina
<b>Intervención</b>	Paroxetina 20 mg Tableta
<b>Comparador</b>	Amitriptilina 25 mg tableta Mirtazapina 30 mg tableta Clomipramina 25 mg tableta Escitalopram 10 mg tableta
<b>Outcome (resultados)</b>	Eficacia: <ul style="list-style-type: none"><li>● Disminución de los puntajes en la escala de depresión (MADRS).</li><li>● Tasa de respuesta al tratamiento</li><li>● Adherencia</li><li>● Seguridad:<ul style="list-style-type: none"><li>● Eventos adversos serios</li><li>● Descontinuación del tratamiento debido a eventos adversos</li></ul></li></ul>

Fuente: elaboración propia

<sup>15</sup> Government of Canada. Product information. [Internet]. [actualizado 29 Ene 2020, fecha de consulta: 02 Abr 2025]. Disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=99970>.

<sup>16</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas: paroxetine [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 02 Abr 2025]. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE04414\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE04414_FT_V01.pdf)

<sup>17</sup> World Health Organization. WHO model list of essential medicines – 23rd List 2023 Geneva: World Health Organization; 2023 [citado 03 Mar 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf>

### III. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

#### III.1. Estrategia de búsqueda

##### *Tipos de estudios*

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>18</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o metaanálisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

##### *Fuentes de información*

###### De acceso libre

- Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, Epistemonikos, 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)

###### De acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID):

- Sumarios: DynaMed, UpToDate, BestPractice.
- Base de datos: Micromedex, Uppsala Monitoring

#### III.2. Criterios de inclusión

##### Estudios que respondan a la pregunta de investigación

- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,

<sup>18</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes).

- Tiempo de publicación: Sin restricciones

### III.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

### III.4. Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

- UpToDate
- Dynamed
- BMJ Best Practice

#### Guías de práctica clínica

Se recuperaron 6 guías de práctica clínica de las siguientes instituciones:

- Colegio Americano de Médicos (2024)
- Departamento de Asuntos de Veteranos y el Departamento de Defensa (2022)
- Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (2022)
- Sociedad Americana de Psiquiatras (2019)
- Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (2023)
- Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (2020)

#### Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

No se recuperaron ETS que evalúen la pregunta clínica de interés.

#### Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

No se recuperaron revisiones sistemáticas y meta-análisis en red que incluye la pregunta clínica.

#### Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Se recuperó un ensayo clínico controlado aleatorizado que responde a la pregunta clínica.

## IV. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### IV.1. Sumarios

#### UPTODATE <sup>4</sup>

Este sumario define la resistencia al tratamiento como la falta de respuesta a dos ensayos con terapia antidepresiva.

Respecto al manejo pacientes con trastorno depresivo mayor, que no responde al tratamiento farmacológico inicial, recomienda lo siguiente:

**Tabla N°7. Recomendaciones del sumario UpToDate para el tratamiento farmacológico del TDM**

<b>Tratamiento farmacológico de pacientes con TDM que no responden al tratamiento farmacológico inicial</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Para pacientes con respuesta nula o mínima a una prueba con un solo antidepresivo: cambiar a un antidepresivo diferente, generalmente a uno de una clase diferente (por ejemplo: pasar de un ISRS a un IRSN).</li></ul>
<b>Tratamiento farmacológico de pacientes con TDM resistente</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Para pacientes que no han respondido a dos ensayos de terapia antidepresiva: potenciar el tratamiento antidepresivo con medicamentos que no son antidepresivos.</li></ul> <p>Este sumario no hace una recomendación específica sobre algún antidepresivo de elección en la población de interés.</p>

Fuente: adaptado de UpToDate

#### DYNAMED <sup>5</sup>

Este sumario define la depresión resistente al tratamiento como una mejoría en la gravedad de los síntomas inferior al 25%-50% después de al menos 2 ensayos de medicación antidepresiva, en dosis adecuadas, durante al menos 4-6 semanas cada uno.

Así mismo, en relación al manejo de pacientes con trastorno depresivo mayor, que no responde al tratamiento farmacológico inicial, recomienda lo siguiente:

**Tabla N°8. Recomendaciones del sumario Dynamed para el tratamiento farmacológico del TDM**

<b>Tratamiento farmacológico de pacientes con TDM que no responden al tratamiento farmacológico inicial</b>	<p>Si no hay respuesta de los síntomas después de 4 semanas de terapia antidepresiva con una dosis terapéutica adecuada, considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• En el caso de que la respuesta sea inadecuada a la monoterapia con antidepresivos y no se puede identificar ni abordar ninguna causa obvia, analice las siguientes opciones de tratamiento y tome una decisión compartida según la gravedad de los síntomas y las preferencias del paciente:<ul style="list-style-type: none"><li>- Agregar una intervención de ejercicio grupal</li><li>- Pasar a la psicoterapia</li><li>- Añadir psicoterapia a la terapia antidepresiva</li><li>- <b>Continuar con el antidepresivo actual en una dosis más alta si se tolera bien</b> (explique el posible aumento en la carga de efectos adversos)</li></ul></li></ul>
---	---

<b>Tratamiento farmacológico de la depresión resistente al tratamiento</b>	<p style="text-align: center;">- <b>Cambiar a otro medicamento (dentro de la misma clase o cambiar a una clase diferente de antidepresivos).</b></p> <p>Considerar las siguientes alternativas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Añadir un antidepresivo de otra clase, como <b>mirtazapina</b> o <b>trazodona</b>, a un ISRS. Evite combinar un inhibidor de la monoaminoxidasa con otros antidepresivos.</li><li>● Considere combinar medicamentos antidepresivos con litio o un antipsicótico de segunda generación como aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona.</li><li>● Considere complementar la terapia antidepresiva con terapia electroconvulsiva (TEC), especialmente si se requiere una respuesta rápida debido a una depresión potencialmente mortal. También se puede considerar la estimulación magnética transcraneal repetitiva, pero las tasas de respuesta son muy variables.</li><li>● El aerosol nasal de esketamina está aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en adultos, como monoterapia o con un antidepresivo oral, y para los síntomas depresivos en el TDM con ideación o comportamiento suicida agudo cuando se usa con un antidepresivo oral.</li></ul> <p>Este sumario tampoco hace una recomendación específica sobre algún antidepresivo de elección en la población de interés.</p>
--	--

Fuente: adaptado de Dynamed

## BEST PRACTICE

Respecto al manejo del trastorno depresivo mayor, que no responde al tratamiento farmacológico inicial, recomienda lo siguiente:

### Tabla N°9. Recomendaciones del sumario Best Practice para el tratamiento farmacológico del TDM

<b>Tratamiento farmacológico de segunda línea en fase aguda para pacientes con depresión</b>	<p><b>Depresión severa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Si existe una respuesta incompleta y si se tolera bien el fármaco y no supera el umbral de dosis segura, considerar aumentar la dosis del antidepresivo.</li><li>● Si el paciente aún no lleva terapia psicológica, se sugiere la terapia combinada.</li><li>● Si no se ha producido mejoría de los síntomas luego de 2 semanas de tratamiento: cambiar a otro antidepresivo:<ul style="list-style-type: none"><li>- Inicialmente considerar cambiar a otro antidepresivo de la misma familia; por ejemplo, de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) a otro ISRS.</li><li>- Luego, considerar un cambio en la clase de fármaco; por ejemplo, si un paciente tomaba un ISRS, considere un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).</li><li>- Si el tratamiento no se toleró debido a efectos adversos, vuelva a intentarlo con un fármaco con menos efectos adversos o con efectos diferentes.</li></ul></li></ul> <p><b>Depresión moderada:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Si existe una respuesta incompleta y si se tolera bien el fármaco y no supera el umbral de dosis segura, considerar aumentar la dosis del antidepresivo.<ul style="list-style-type: none"><li>- Si no se ha producido mejoría de los síntomas luego de 2 semanas de tratamiento: cambiar a otro antidepresivo:</li></ul></li></ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicialmente considerar cambiar a otro antidepresivo de la misma familia; por ejemplo, de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) a otro ISRS.</li> <li>- Luego, considerar un cambio en la clase de fármaco; por ejemplo, si un paciente tomaba un ISRS, considere un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).</li> <li>- Si el tratamiento no se toleró debido a efectos adversos, vuelva a intentarlo con un fármaco con menos efectos adversos o con efectos diferentes.</li> </ul> <p><b>Depresión resistente:</b> Para pacientes <b>que no han respondido al tratamiento con antidepresivos</b> o no pueden tolerarlo, recomienda el uso de terapia electroconvulsiva.</p>
<p><b>Tratamiento farmacológico de mantenimiento de primera línea para pacientes con depresión</b></p>	<p><b>Primera línea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacientes que respondieron al tratamiento antidepresivo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Continuar con el antidepresivo con el cual obtuvo la remisión total o parcial.</li> <li>- Cambiar a un tratamiento psicológico para la prevención de recaídas.</li> <li>- Continuar con el mismo antidepresivo y agregar un tratamiento psicológico para la prevención de recaídas.</li> </ul> </li> <li>● Pacientes con episodios recurrentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Continuar con el antidepresivo con el cual obtuvo la remisión por un periodo de tiempo más prolongado (entre 5 a 10 años).</li> </ul> </li> </ul> <p>Este sumario tampoco hace una recomendación específica sobre algún antidepresivo de elección en la población de interés.</p>

Fuente: adaptado de Best Practice

## IV.2. Guías de práctica clínica

### EE.UU. (2024) <sup>19</sup>

El Colegio Americano de Médicos (CAM) en sus directrices de la primera versión de actualización del tratamiento farmacológico y no farmacológico para adultos en la fase aguda del trastorno depresivo mayor recomienda:

**Tabla N°10. Recomendaciones del CAM de EE.UU. (2024) para el tratamiento farmacológico del TDM en fase aguda.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<p><b>Tratamiento farmacológico en la fase aguda de pacientes con TDM que no responden al tratamiento antidepresivo inicial</b></p>	<p>Para pacientes adultos con TDM de moderado a severo en fase aguda que no responden al tratamiento inicial con un antidepresivo de segunda generación a una dosis adecuada sugiere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Cambiar o aumentar con terapia cognitiva conductual (TCC).</li> </ul>	<p>Recomendación condicional</p>

<sup>19</sup> Qaseem A, Owens DK, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Tufte JE, Cross JT Jr, Wilt TJ, et al. Nonpharmacologic and pharmacologic treatments of adults in the acute phase of major depressive disorder: A living clinical guideline from the American college of physicians (version 1, update alert). *Ann Intern Med* [Internet]. 2024;177(4): eL230440. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/L23-0440>

Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cambiar a un antidepresivo de segunda generación diferente o aumentar con un segundo tratamiento farmacológico.</li> </ul> <p>Esta guía no hace una recomendación específica sobre algún antidepresivo de elección en la población de interés.</p>	Recomendación condicional

Fuente: adaptado del estudio realizado por Qaseem A. et al (2024).

### EE.UU. (2022) <sup>20</sup>

El Departamento de Asuntos de Veteranos y el Departamento de Defensa (VA/ DoD) de los EE.UU. en sus directrices de su Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, recomienda:

**Tabla N°11. Recomendaciones del VA/DoD (2022) para el tratamiento farmacológico del TDM.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico para pacientes con TDM que no responden al tratamiento antidepresivo inicial</b>	Para pacientes con TDM severo que no responden al tratamiento inicial con un antidepresivo sugieren: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Cambiar a otro antidepresivo: incluyendo TCA, MAOIs u otros como esketamina, ketamina o nefazodona.</li> <li>● Cambiar a psicoterapia.</li> <li>● Aumentar con psicoterapia.</li> <li>● Aumentar con un antipsicótico de segunda generación.</li> </ul>	Recomendación débil
	Para pacientes que no responden a 2 o más ensayos con tratamiento farmacológico adecuados recomiendan: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ofrecer estimulación magnética transcraneal repetitiva como tratamiento.</li> </ul>	Recomendación débil
	Para pacientes que no han respondido a varios ensayos farmacológicos adecuados, recomiendan: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Terapia de aumentación con ketamina o esketamina.</li> </ul>	Recomendación débil
	Para pacientes con respuesta pobre o intolerancia a múltiples antidepresivos, recomiendan: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Terapia electroconvulsiva</li> </ul> Esta guía no recomienda el uso de ISSR en la población de interés.	Recomendación fuerte
<b>Tratamiento farmacológico de</b>	Para pacientes que alcanzaron la remisión con antidepresivos, recomiendan:	

<sup>20</sup> QUALIFYING STATEMENTS. VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER [Internet]. Healthquality.va.gov. [citado el 5 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADODMDDCPGFinal508.pdf>

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>mantenimiento para pacientes con TDM</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Continuar con el antidepresivo a una dosis terapéutica por lo menos seis meses para prevenir recaídas.</li></ul> Esta guía tampoco hace una recomendación específica sobre algún antidepresivo de elección en la población de interés.	Recomendación fuerte

Fuente: adaptado del estudio realizado por VA/DoD (2022).

### REINO UNIDO (2022) <sup>21</sup>

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE), en su guía de tratamiento y manejo de la depresión en adultos, respecto al tratamiento farmacológico de adultos depresión, recomienda:

**Tabla N°12. Recomendaciones de NICE (2022) para el tratamiento farmacológico de la depresión.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico para pacientes con depresión que no responden al tratamiento antidepresivo inicial</b>	<p>Para pacientes con depresión que no responden al tratamiento antidepresivo luego de 4 semanas a dosis terapéutica, o luego de 4 a 6 semanas de tratamiento psicológico o combinación entre tratamiento farmacológico y psicológico, evaluar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Si existen factores personales, sociales o ambientales, o condiciones físicas o de salud mental que puedan explicar por qué el tratamiento no está funcionando.</li><li>Si el paciente presenta falta de adherencia al plan de tratamiento (por ejemplo, suspender o reducir la medicación debido a eventos adversos).</li><li>Si el paciente presenta alguno de los problemas anteriormente mencionados abordar de la mejor manera el problema.</li></ul> <p>Si la persona no ha respondido al tratamiento después de abordar cualquier problema planteado y de permitir un tiempo adecuado para que los cambios en el tratamiento surtan efecto, revise el diagnóstico y considere la posibilidad de afecciones alternativas o comórbidas que puedan limitar la respuesta a los tratamientos para la depresión.</p> <p>Si la persona no ha respondido o ha respondido de forma limitada al tratamiento con antidepresivos únicamente, y no se puede encontrar ni resolver una causa evidente, considera las siguientes opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Añadir una intervención de ejercicio global.</li><li>Cambiar a una terapia psicológica</li><li><b>Continuar con la terapia antidepresiva ya sea aumentando la dosis o cambiando de medicamento, lo cual incluye:</b></li></ul>	-

<sup>21</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline. Depression in adults: treatment and management [Internet]. Org.uk. [citado el 5 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/resources/depression-in-adults-treatment-and-management-pdf-66143832307909>

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
	<p>-Incrementar la dosis de la medicación actual (dentro del rango de dosis autorizada) si la medicación es bien tolerada; considerar que dosis más altas de antidepresivos pueden no ser más efectivas, así mismo, pueden aumentar la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios, también se debe realizar un seguimiento y monitorización frecuente de los efectos secundarios después de incrementar a dosis.</p> <p><b>-Cambiar a otra medicación de la misma clase:</b> por ejemplo, otro ISRS.</p> <p>-Cambiar a una medicación de clase diferente, por ejemplo, un ISRS, un IRSN, en atención secundaria un TCA o un IMAO.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Cambiar la medicación puede significar que sea necesario reducir la dosis gradualmente.</li><li>○ Cambiar desde o hacia una IMAO, o de un IMAO a otro, debería realizarse en atención secundaria o con su asesoramiento.</li><li>○ TCA son dañinos en sobredosis, aunque la lofepramina tiene el mejor perfil de seguridad.</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>● Cambiar a una combinación de terapia psicológica y medicación.</li></ul> <p>Si la persona no ha respondido o ha respondido de forma limitada al tratamiento combinado de antidepresivos y terapia psicológica, recomienda las siguientes opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Cambiar a otra terapia psicológica.</li><li>● Incrementar la dosis o cambiar a otro antidepresivo.</li><li>● Adicionar otra medicación.</li></ul> <p>Recomiendan la vortioxetina como opción en la guía de evaluación de tecnología del NICE en pacientes que no han presentado respuesta o la respuesta ha sido limitada a al menos dos antidepresivos durante el episodio actual.</p> <p>Si un paciente desea probar un tratamiento combinado y está dispuesta a aceptar la posibilidad de un mayor número de efectos secundarios, considerar las siguientes opciones de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Añadir un antidepresivo adicional de diferente clase (por ejemplo, agregar mirtazapina o trazodona a un ISRS).</li><li>● Combinar un antidepresivo con un antipsicótico de segunda generación (por ejemplo, aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona) o litio.</li><li>● Aumentar el antidepresivo con terapia electroconvulsiva, lamotrigina o triyodotironina.</li></ul> <p>Esta guía tampoco hace una recomendación específica sobre algún antidepresivo de elección en la población de interés.</p>	

Fuente: adaptado de la guía de práctica clínica del NICE (2022)

Esta guía no reporta la fuerza de evidencia de sus recomendaciones

**EE.UU. (2019) <sup>22</sup>**

La Sociedad Americana de Psiquiatras (APA) en las directrices de su guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes adultos con depresión, recomienda:

**Tabla N°13. Recomendaciones de la GPC de la APA (2019) para el tratamiento farmacológico de la TDM en adultos.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico para pacientes con TDM que no responden al tratamiento antidepresivo inicial</b>	<p>Para pacientes con TDM que no han respondido o solo han respondido parcialmente al intento inicial de tratamiento antidepresivo de segunda generación adecuado, no hay evidencia suficiente para determinar las diferencias en el efecto del tratamiento para las siguientes opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambiar a otro antidepresivo de segunda generación.</li> <li>• Cambiar a una monoterapia no farmacológica (por ejemplo, terapia cognitiva).</li> <li>• Aumentar el tratamiento con terapia cognitivo conductual guiada de autoayuda.</li> </ul> <p>Esta guía tampoco hace una recomendación específica sobre algún antidepresivo de elección en la población de interés.</p>	Insuficiente evidencia para una recomendación

Fuente: adaptado de la guía de práctica clínica de la APA (2019).

**Canadá (2023) <sup>23</sup>**

La Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (CANMAT), en las directrices de su guía para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM), respecto al tratamiento farmacológico recomienda:

**Tabla N°14. Recomendaciones de la CANMAT (2023) para el tratamiento farmacológico del TDM en adultos.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico para pacientes con TDM que no responden al tratamiento</b>	<p>Para pacientes con TDM que no han respondido adecuadamente al tratamiento antidepresivo inicial, considerar los siguientes pasos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimizar la dosis del antidepresivo: las dosis superiores a la mínima terapéutica son más</li> </ul>	

<sup>22</sup> American Psychological Association (APA). Clinical Practice Guideline for the treatment of depression in adults. Apa.org. [citado el 6 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>

<sup>23</sup> Lam RW, Kennedy SH, Adams C, Bahji A, Beaulieu S, Bhat V, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023: Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. Can J Psychiatry [Internet]. 2024;69(9):641–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/07067437241245384>

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>antidepresivo inicial</b>	<p>eficaces (hasta alcanzar un nivel estable en torno al equivalente a 50 mg de fluoxetina), pero se toleran peor. Por ello, el aumento de dosis debe equilibrarse con un aumento de la carga de efectos secundarios y una menor adherencia al tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Luego de optimizar las dosis, una opción es <b>cambiar de antidepresivo</b>; sin embargo, la <b>evidencia</b> sobre la eficacia del cambio de antidepresivo <b>es inconsistente</b>. Los metaanálisis muestran que cambiar a otro antidepresivo no es superior a continuar con el mismo, además, parece haber una disminución en las tasas de respuesta a la monoterapia con antidepresivos tras el primer cambio.</li><li>• Otra opción es el tratamiento adyuvante, especialmente con antipsicóticos atípicos que presentan mayor evidencia de eficacia y un tiempo de respuesta o remisión más corto, pero generalmente conllevan una mayor carga de efectos secundarios que la monoterapia con antidepresivos. Por ello, recomiendan que las estrategias adyuvantes se consideren en una etapa más temprana del algoritmo de tratamiento, tras una respuesta limitada al primer o segundo ensayo con antidepresivos.</li><li>• Al <b>cambiar de antidepresivo</b>, se debe considerar <b>factores como los perfiles de efectos secundarios, mecanismo de acción y la eficacia comparativa</b>. Varios estudios han demostrado que no hay diferencia en el resultado de cambiar dentro de una misma clase de medicamento y cambiar a una clase diferente. Por ello, <b>recomiendan seleccionar primero un antidepresivo de primera línea con evidencia de eficacia superior y un perfil de tolerabilidad favorable</b> (ver tabla N° 15).</li></ul> <p>Esta guía tampoco hace una recomendación específica sobre algún antidepresivo de elección en la población de interés.</p>	  

Leyenda:

Level 1; Level 2; Level 3; Level 4.

Nivel 1: Meta-análisis de alta calidad con un intervalo de confianza estrecho y/o 2 o más ECAs con adecuado tamaño de muestra.

Nivel 2: Meta-análisis de baja calidad con un intervalo de confianza amplio y/o uno o más ECAs con adecuado tamaño de muestra.

Nivel 3: ECA con muestra pequeña o no aleatorizado, estudios controlados prospectivos o estudios retrospectivos de alta calidad.

Nivel 4: Consenso/ opinión de expertos.

Fuente: adaptado de la guía de práctica clínica de la CANMAT (2023).

**Tabla N°15. Resumen de las calificaciones comparativas de favorabilidad de los antidepresivos de primera línea: eficacia, aceptabilidad, interacciones farmacológicas, efectos de interrupción y problemas de tolerabilidad.**

Antidepressant	Efficacy and drug-specific issues <sup>1</sup>				Tolerability issues			
	Efficacy	Acceptability <sup>2</sup>	Drug interactions	Discontinuation	Sedation	Weight gain	Sexual dysfunction	Other Tolerability <sup>2</sup>
<b>SSRIs</b>								
Citalopram			QTc <sup>3</sup>					
Escitalopram								
Fluoxetine								
Fluvoxamine								
Paroxetine								
Sertraline								
<b>SNRIs</b>								
Desvenlafaxine								
Duloxetine								
Levomilnacipran								
Venlafaxine-XR								
<b>Others</b>								
Bupropion								
Mirtazapine								
Vilazodone								
Vortioxetine								
<b>Not available in Canada</b>								
Agomelatine			LFTs <sup>4</sup>					
Mianserin								
Milnacipran								

Leyenda:

	More favourable
	Less favourable
	Neutral <sup>5</sup>

Fuente: tomado de la guía de práctica clínica de la CANMAT (2023).

### **Australia (2020) <sup>24</sup>**

El Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda en sus directrices de su guía de práctica clínica para los trastornos del estado de ánimo, respecto al tratamiento farmacológico del TDM realiza las siguientes recomendaciones que se describen en la tabla N°16.

Es importante considerar que esta guía incluye como definición de respuesta parcial a la reducción de <50% en la gravedad de los síntomas con respecto al inicio.

<sup>24</sup> Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust N Z J Psychiatry [Internet]. 2021;55(1):7–117. Disponible en: <https://www.ranzcp.org/getmedia/a4678cf4-91f5-4746-99d4-03dc7379ae51/Mood-disorders-clinical-practice-guideline-2020.pdf>

**Tabla N°16. Recomendaciones de Australia y Nueva Zelanda (2020) para el tratamiento farmacológico del TDM en adultos.**

	Recomendaciones	Fuerza de recomendación
<b>Tratamiento farmacológico para pacientes con TDM que no responden al tratamiento antidepresivo inicial</b>	<b>Fase aguda</b> En casos de ausencia de respuesta o de respuesta parcial, recomienda las siguientes estrategias: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Aumentar la dosis del antidepresivo hasta la máxima especificada en la información de prescripción autorizada, lo cual generalmente mejora las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, y garantiza que se alcance una concentración adecuada en los receptores diana.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si no hay mejoría luego de tres semanas de tratamiento usando dosis estandarizadas de antidepresivos considerar escalación de dosis.</li> <li>- El aumento de dosis más allá de las dosis máximas recomendadas sólo debe considerarse si el paciente ha tenido una respuesta parcial o una dosis más baja.</li> <li>- Los rangos de dosis superiores a los recomendados solo deben emplearse en entornos psiquiátricos especializados donde sea posible una estrecha monitorización.</li> </ul> </li> <li>● La segunda estrategia consiste en potenciar la acción del antidepresivo ya prescrito añadiendo un agente adecuado. Esta estrategia es útil si se ha presentado una respuesta parcial del antidepresivo prescrito inicialmente, así mismo, recomienda los siguientes medicamentos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Litio</li> <li>- Antipsicóticos de segunda y tercera generación.</li> </ul> </li> <li>● Como tercera estrategia recomiendan cambiar a un antidepresivo diferente y, considerando que esto se puede hacer en cualquier etapa, sin embargo, probablemente sea más útil si no hay respuesta o esta es mínima al primer antidepresivo (&lt;20 % de mejoría) o una vez que se haya probado una dosis mayor y un tratamiento de refuerzo.               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambiar a un antidepresivo de una clase diferente, mejora la probabilidad de respuesta al cambiar por falta de respuesta o intolerancia.</li> <li>- Reservar el cambio a un antidepresivo de la misma clase cuando se suspenda debido a intolerancia por efectos secundarios.</li> </ul> </li> </ul>	CBR  CBR  CBR
	<b>Fase de mantenimiento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● El tratamiento antidepresivo en la fase de mantenimiento debería continuar por lo menos seis meses y se debe realizar una revisión detallada del tratamiento farmacológico al cabo de un año.</li> </ul>	CBR
	Esta guía tampoco contiene una recomendación específica sobre algún antidepresivo de elección en la población de interés.	

CBR: recomendación basada en consenso

EBR I: recomendación basada en evidencia I. Fuente: adaptado de la guía de Nueva Zelanda y Australia (2020).

## V. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

A la fecha del 07/04/25 no se recuperó ninguna evaluación de tecnología sanitaria que responda a la pregunta clínica de interés.

## VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/ EFECTIVIDAD

### VI.1. Revisiones sistemáticas

Al 08/04/25 no se recuperó ninguna RS que evalúe la eficacia de paroxetina comparada con las alternativas terapéuticas como tratamiento de pacientes adultos con trastorno depresivo mayor que no responden al tratamiento previo con sertralina ni fluoxetina.

### VI.2. Ensayos Clínicos Controlados/ ensayos clínicos no aleatorizados

Al 08/04/25 no se recuperó ningún ECA que evalúe la eficacia de paroxetina comparada con las alternativas terapéuticas como tratamiento de pacientes adultos con trastorno depresivo mayor que no responden al tratamiento previo con sertralina ni fluoxetina. Sin embargo, se recuperó un EC que comparó el uso de escitalopram versus paroxetina en pacientes con trastorno depresivo mayor, sin embargo, respecto a la población no se describe el número de pacientes que no respondieron ni cuáles fueron estos ISRS, dicho estudio se describe a continuación.

**Lyn H.L. et al (2013)** <sup>25</sup>, realizaron un estudio cuyo objetivo fue comparar la eficacia y la tolerabilidad del escitalopram y la paroxetina en el tratamiento de pacientes taiwaneses con TDM. Fue un estudio simple ciego, paralelo, de dosis flexible y multicéntrico. Para este estudio se reclutaron pacientes ambulatorios de cinco hospitales del norte de Taiwan; así mismo, los criterios de inclusión incluyen pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico clínico de episodio depresivo en su primera visita, realizado de acuerdo a los criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales cuarta edición, que presentaron por lo menos 14 de los 21 puntos de la escala de Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D). Mientras que los criterios de exclusión fueron pacientes con diagnóstico primario o comorbilidad de esquizofrenia, desorden esquizoafectivo, desorden bipolar, dependencia de sustancias o alcohol, demencia u otras condiciones médicas significantes y aquellos quienes han sido tratados previamente con escitalopram o paroxetina.

Los desenlaces primarios fueron las diferencias de media del estado basal (semana 0) y las semanas 4, 6 y 8 de tratamiento continuo usando la escala HAM-D y HAM-A; no obstante, los desenlaces secundarios fueron la tasa de remisión y respuesta de los síntomas depresivos. Donde la respuesta se definió como la mejoría de más del 50% del puntaje inicial de la escala de HAM-D, mientras que la remisión se definió como un puntaje de menos de 7 en la escala de HAM-D.

Antes de ingresar al protocolo, los pacientes necesitaron completar un periodo de washout de 7 días por algún tratamiento antidepresivo temprano (12 días para fluoxetina). Los pacientes recibieron escitalopram o paroxetina de acuerdo a criterio del clínico. Los pacientes del grupo de escitalopram recibieron una dosis de 10mg las primeras cuatro semanas, seguida de dosis flexibles de 10mg a 30mg/ día en base a la respuesta clínica durante el tratamiento de 8

<sup>25</sup> Lin H-L, Hsu Y-T, Liu C-Y, Chen C-H, Hsiao M-C, Liu Y-L, et al. Comparison of escitalopram and paroxetine in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2013;28(6):339–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0b013e32836458e2>.

semanas. Mientras que en el brazo de paroxetina los pacientes recibieron una dosis diaria de 20mg durante las primeras 4 semanas y luego una dosis flexible entre 20mg y 40mg al día hasta las 8 semanas. No se administraron otros medicamentos psicotrópicos excepto 10mg de zolpidem por las noches para tratar el insomnio.

## Resultados

### Características basales de los grupos de tratamiento

Como se puede observar en la tabla N°17, existe una diferencia en el número de pacientes asignados a cada grupo de tratamiento, siendo mayor en el grupo de paroxetina (188 pacientes) y menor para el grupo de escitalopram (114 pacientes), así mismo, se observa el porcentaje de pacientes con un puntaje menor de 21 en la escala HAM-D fue menor en el grupo de paroxetina (36.1%) mientras que fue mayor en el grupo de escitalopram (45.6%). Además, el porcentaje de pacientes sin antecedentes de episodios previos fue mayor en el grupo de escitalopram (67.6%) que en el grupo de paroxetina (60.2%), además, el porcentaje de pacientes que presentaron de 1 a 10 episodios previos fue mayor en el grupo de paroxetina (38.1%) y menor en el grupo de escitalopram (28.7%).

**Tabla N°17. Características basales y clínicas de los pacientes que participaron en el estudio**

	Total (n=302)	Escitalopram (n=114)	Paroxetine (n=188)
Age (mean±SD) (years)	40.4±13.6	42.3±13.2	39.3±13.7
Female [n (%)]	252 (83.4)	94.0 (82.5)	158 (84.0)
HAM-D score at baseline (mean±SD)	22.1±4.5	21.6±4.1	22.4±4.7
HAM-D score at baseline <21 (yes) [n (%)]	120 (39.7)	52 (45.6)	68 (36.2)
Age at first episode (mean±SD) (years) <sup>a</sup>	37.5±13.9	40.0±14.0	36.1±13.6
Previous episodes [n (%)]			
0	182 (63.0)	73 (67.6)	109 (60.2)
1-10	100 (34.6)	31 (28.7)	69 (38.1)
>10	7 (2.4)	4 (3.7)	3 (1.7)

a: diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ), los pacientes del grupo de paroxetina fueron más jóvenes en el momento de su primer episodio depresivo que los pacientes que recibieron escitalopram.

Fuente: tomado del estudio realizado por Lin H-L et al (2013).

### Diferencia de medias respecto al estado basal de la escala HAM-D

Respecto a las diferencias de medias, al comparar el escitalopram con la paroxetina se encontró una mayor reducción en el puntaje de la escala HAM-D en general a favor de escitalopram siendo una diferencia estadísticamente significativa tanto en la semana 6 (DM: -1.43,  $p: 0.03$ ) como en la semana 8 (DM: -1.47,  $p: 0.026$ ). Así mismo, se observa que en pacientes con enfermedad no severa el escitalopram redujo más la puntuación de la escala HAM-D en comparación con la paroxetina siendo esta diferencia estadísticamente significativa en la semana 6 (DM: -1.71,  $p: 0.046$ ) y 8 (DM: -2.36,  $p: 0.006$ ).

Sin embargo, en los pacientes con enfermedad severa (HAM-D  $\geq 21$  puntos), no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre escitalopram y paroxetina en la semana 6 (DM: -1,35  $p: 0.155$ ) ni en la semana 8 (DM: -0.89,  $p: 0.346$ ).

**Tabla N°18. Cambio medio respecto al estado inicial hasta la semana 6 y 8 de la escala HAM-D.**

Treatment	n	Mean <sup>a</sup>	Difference vs. paroxetine		
			Difference <sup>b</sup>	SE <sup>b</sup>	P-value <sup>b</sup>
<b>Primary analyses</b>					
<b>HAM-D</b>					
<b>Week 6</b>					
Escitalopram	114	-11.8	-1.43	0.66	0.030
Paroxetine	188	-10.4			
<b>Week 8</b>					
Escitalopram	114	-13.0	-1.47	0.66	0.026
Paroxetine	188	-11.5			
<b>Not severe (HAM-D &lt; 21)</b>					
<b>Week 6</b>					
Escitalopram	52	-11.5	-1.71	0.85	0.046
Paroxetine	68	-9.8			
<b>Week 8</b>					
Escitalopram	52	-13.2	-2.36	0.85	0.006
Paroxetine	68	-10.8			
<b>Severe (HAM-D ≥ 21)</b>					
<b>Week 6</b>					
Escitalopram	62	-11.8	-1.35	0.95	0.155
Paroxetine	120	-10.5			
<b>Week 8</b>					
Escitalopram	62	-12.5	-0.89	0.95	0.346
Paroxetine	120	-11.6			

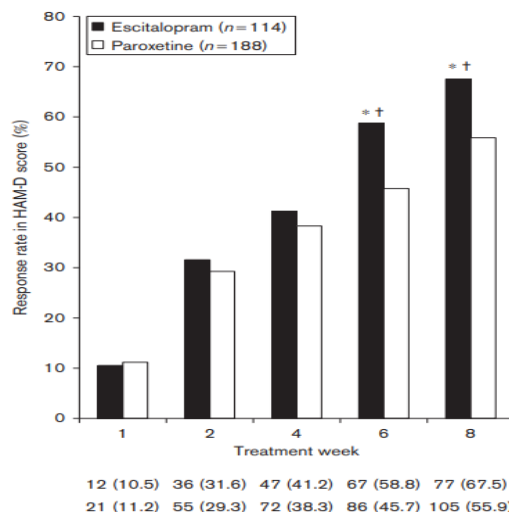
a: Cambio medio desde el inicio hasta los criterios de valoración principales, tras ajustar el valor inicial. Para los 302 pacientes del estudio, la puntuación total inicial de la HAM-D fue de 22,1 ± 4,5.

b: Comparación de los cambios medios en la puntuación total de la escala HAM-D (HAM-A) desde el inicio hasta el final entre escitalopram y paroxetina, tras ajustar la puntuación total inicial de la escala HAM-D (HAM-A), mediante un modelo lineal mixto.

Fuente: tomado del estudio realizado por Lin H-L et al (2013).

### Tasa de respuesta

En este estudio se encontró que en pacientes con depresión no severa el uso de **escitalopram se asoció con una mejor tasa de respuesta en comparación con paroxetina** siendo esta diferencia estadísticamente significativa tanto a las 6 semanas (escitalopram: 58.8% versus paroxetina: 45.7%,  $p < 0,05$ ) como a las 8 semanas (escitalopram: 67.5% versus paroxetina: 55.9%,  $p < 0,05$ ).

**Figura N°3. Tasa de respuesta en ambos grupos de tratamiento.**


Mejora de la puntuación >50 % de la puntuación inicial de la escala HAM-D en cada visita y punto final (última observación trasladada) para pacientes tratados con escitalopram y paroxetina en todos los pacientes del estudio y en pacientes que no presentaban depresión grave (valor inicial HAM-D < 21).

\*  $P < 0,05$  comparaciones de las tasas de respuesta entre los dos grupos mediante un modelo de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE).

+  $P < 0,05$  comparaciones de las tasas de respuesta entre los dos grupos, después de ajustar la puntuación total inicial de la HAM-D, mediante el modelo GEE.

Fuente: tomado del estudio realizado por Lin H-L et al (2013).

## Limitaciones

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran el diseño abierto, lo cual podría incrementar el riesgo de sesgo en los desenlaces subjetivos; así mismo, respecto a la población no se describe el número de pacientes que no respondieron a ISRS, la cual es la población de interés, así mismo no se menciona cuáles fueron los ISRS a los cuales no respondieron previamente los pacientes, por lo tanto estos resultados no podrían extrapolarse a la población de interés, además las diferencias en las características basales de ambos grupos de tratamiento lo cual incluyó, mayor número de pacientes en el grupo de paroxetina (188 versus 114); además, el porcentaje de pacientes que presentaron de 1 a 10 episodios previos fue mayor en el grupo de paroxetina (38.1%) y menor en el grupo de escitalopram (28.7%), lo cual podría indicar que en el grupo de paroxetina se encontraban más pacientes con depresión crónica y refractaria al tratamiento; finalmente el tamaño de muestra fue pequeña.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE SEGURIDAD

### VII.1. Revisiones sistemáticas

Al 08/04/25 no se recuperaron RS de estudios observacionales ni de ECAs que evalúen la seguridad de paroxetina comparada con las alternativas terapéuticas como tratamiento de pacientes adultos con trastorno depresivo mayor que no responden al tratamiento previo con sertralina ni fluoxetina.

### VII.2. Ensayos Clínicos Controlados/ ensayos clínicos no aleatorizados

Al 08/04/25 no se recuperaron ECAs que evalúen la seguridad de paroxetina comparada con las alternativas terapéuticas como tratamiento de pacientes adultos con trastorno depresivo mayor que no responden al tratamiento previo con sertralina ni fluoxetina. Sin embargo, se recuperó un EC que comparó el uso de escitalopram versus paroxetina en pacientes con trastorno depresivo mayor, sin embargo, respecto a la población no se describe el número de pacientes que no respondieron a ISRS, dicho estudio se describe a continuación.

**Lyn H.L. et al (2013)**<sup>25</sup>, como ya se mencionó anteriormente, realizaron en estudio clínico cuyo objetivo fue comparar la eficacia y tolerabilidad del escitalopram comparado con paroxetina en pacientes con trastorno depresivo mayor. Respecto a la tolerabilidad, se valoró los eventos adversos que fueron evaluados a través de la Escala de Síntomas Emergentes del Tratamiento (TESS).

Los pacientes del grupo de paroxetina presentaron mayor frecuencia de eventos adversos, en comparación con el escitalopram, como debilidad (10.1% versus 0.9%;  $p < 0,01$ ), náuseas y vómitos (46.8% versus 25.4%;  $p < 0,001$ ), somnolencia (26.6% versus 12.3%;  $p < 0,01$ ), somnolencia (;  $p < 0,01$ ) y disminución del apetito (31.4% versus 19.3%;  $p < 0,05$ ), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla N°19. Eventos adversos presentados en ambos grupos de tratamiento.**

TESS	n (%)		
	Total (n=302)	Escitalopram (n=114)	Paroxetine (n=188)
Fatigue	122 (40.4)	42 (36.8)	80 (42.6)
Weakness**	20 (6.6)	1 (0.9)	19 (10.1)
Dizziness	79 (26.2)	24 (21.1)	55 (29.3)
Nausea and vomiting***	117 (38.7)	29 (25.4)	88 (46.8)
Blurred vision	64 (21.2)	28 (24.6)	36 (19.2)
Oral dryness	199 (65.9)	76 (66.7)	123 (65.4)
Headache	20 (6.6)	11 (9.7)	9 (4.8)
Drowsiness**	42 (13.9)	8 (7.0)	34 (18.1)
Somnolence**	64 (21.2)	14 (12.3)	50 (26.6)
Constipation	101 (33.4)	31 (27.2)	70 (37.2)
Diarrhea	17 (5.6)	5 (4.4)	12 (6.4)
Change in sexual desire	34 (11.3)	14 (12.3)	20 (10.6)
Increased appetite	19 (6.3)	7 (6.1)	12 (6.4)
Decreased appetite*	81 (26.8)	22 (19.3)	59 (31.4)
Body weight loss	28 (9.3)	7 (6.1)	21 (11.2)

TESS, Treatment-Emergent Symptom Scale.

 \*Adverse effects listed occurred in  $\geq 5\%$  of patients in any treatment group (statistical difference included).

 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  escitalopram vs. paroxetine ( $\chi^2$ -test or Fisher's exact test).

Fuente: tomado del estudio realizado por Lin H-L et al (2013).

### Limitaciones

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran el diseño abierto lo cual pudo haber influido en los desenlaces objetivos así como algunos eventos adversos. Así mismo, el periodo corto de seguimiento (8 semanas) en el cual quizás no pudieron presentarse los eventos adversos retardados.

### VII.3. Ficha técnica

#### HEALTH CANADA <sup>15</sup>

- Eventos adversos comúnmente observados:
  - Los eventos adversos observados con más frecuencia asociados con el uso de clorhidrato de paroxetina en ensayos clínicos y que no se observaron con una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo fueron: náuseas, somnolencia, sudoración, temblores, astenia, mareos, sequedad de boca, insomnio, estreñimiento, diarrea, disminución del apetito y disfunción sexual masculina.
- Eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento:
  - El 21% de más de 4,000 pacientes que recibieron clorhidrato de paroxetina en ensayos clínicos de depresión en todo el mundo interrumpieron el tratamiento debido a una experiencia adversa. En los estudios de trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobia social (trastorno de ansiedad social), trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de estrés postraumático, el 11.8% (64/542), 9.4% (44/469), 16.1% (84/522), 10.7% (79/735) y el 11.7% (79/676) de los pacientes, respectivamente, tratados con clorhidrato de paroxetina interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos. Los eventos adversos más comunes que llevaron a la interrupción (reportados por el 1% o más de sujetos) incluyeron: astenia, dolor de cabeza, náuseas, somnolencia, insomnio,

agitación, temblor, mareos, estreñimiento, impotencia, eyaculación anormal, sudoración y diarrea.

- Postcomercialización:
  - Ha habido reportes espontáneos de eventos adversos tras la interrupción del clorhidrato de paroxetina (particularmente cuando es abrupto), incluidos: mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo, parestesias, sensaciones de descarga eléctrica y tinnitus), agitación/inquietud, ansiedad, náuseas, temblor, confusión, diarrea, vómitos, sudoración, dolor de cabeza y alteraciones del sueño (sueños anormales).
  - Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Por lo general, ocurren dentro de los primeros días después de suspender el tratamiento, pero ha habido informes muy raros de tales síntomas en pacientes que sin darse cuenta omitieron una dosis.
  - Generalmente, estos síntomas son autolimitados y suelen resolverse en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (de 2 a 3 meses o más). Se han informado síntomas asociados con la interrupción del tratamiento con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
  - Se debe controlar a los pacientes para detectar estos u otros síntomas al suspender el tratamiento, independientemente de la indicación para la que se prescriba paroxetina. Si se producen síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o tras la interrupción del tratamiento, se debe ajustar la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

#### VII.4. Alertas de Seguridad

##### **HEALTH CANADA** <sup>26</sup>

El 3 de junio de 2004, se publicó una nota de prensa, en la cual esta agencia reguladora informaba que todos los nuevos antidepresivos recetados, conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), llevarían advertencias más fuertes. Estas nuevas advertencias indicarían que los pacientes de todas las edades que toman estos medicamentos podrían experimentar cambios de comportamiento y/o emocionales que pueden ponerlos en mayor riesgo de autolesionarse o dañar a otros. La nueva advertencia para cada uno de estos medicamentos, aparecerán en el paquete de información que reciben los pacientes y en la información de prescripción disponible para los profesionales de la salud. Los pacientes, sus familias y cuidadores deberían tener en cuenta que un pequeño número de pacientes que toman este tipo de medicamentos pueden sentirse peor en lugar de mejorar, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento o cuando se ajustan las dosis. Por ejemplo, podrían experimentar sentimientos inusuales de agitación, hostilidad o ansiedad, o tener pensamientos impulsivos o perturbadores que podrían implicar autolesiones o daño a otros. Así mismo, señalaba que Health Canada no ha autorizado el uso de estos medicamentos en pacientes menores de 18 años. Este aviso se aplicaba a los siguientes antidepresivos:

<sup>26</sup> Government of Canada. Health Canada advises Canadians of stronger warnings for SSRIs and other newer anti-depressants. Date modified: 2004-06-04. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/news/archive/2004/06/health-canada-advises-canadians-stronger-warnings-ssris-other-newer-anti-depressants.html>.

Bupropión (Wellbutrin® y Zyban®), Citalopram (Celexa®), Fluoxetina (Prozac®), Fluvoxamina (Luvox®), Mirtazapina (Remeron®), Paroxetina (Paxil®), Sertralina (Zoloft®) y Venlafaxina (Effexor®).

#### FDA

El 12 de agosto de 2005, la FDA publicó un aviso de salud pública, en la cual esta agencia reguladora informaba que había determinado que la exposición a la paroxetina en el primer trimestre del embarazo puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente malformaciones cardíacas. A solicitud de la FDA, el fabricante cambió la categoría de embarazo de paroxetina de C a D y agregó nuevos datos y recomendaciones a la sección Advertencias de la información de prescripción de paroxetina <sup>27</sup>.

El 14 de diciembre de 2011, la FDA publicó un anuncio de seguridad, en la cual informaba a la población sobre el uso de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), incluyendo paroxetina, por parte de las mujeres durante el embarazo y el riesgo potencial de una rara afección cardíaca y pulmonar conocida como hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). El aviso inicial de salud pública de julio de 2006 de este riesgo potencial se basó en un único estudio publicado. Desde entonces, ha habido hallazgos contradictorios en nuevos estudios que evalúan este riesgo potencial, lo que no dejaría claro si el uso de ISRS durante el embarazo puede causar HPPRN <sup>28</sup>.

#### VII.5. Sospechas de Reacciones Adversas frecuentes asociadas a paroxetina, mirtazapina, amitriptilina y escitalopram

En la siguiente tabla se muestran las sospechas de reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes asociadas a paroxetina <sup>13</sup>, mirtazapina <sup>29</sup>, amitriptilina <sup>30</sup> y escitalopram <sup>31</sup> reportadas en sus respectivas fichas técnicas.

**Tabla N°20. Distribución de sospechas de reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes asociadas a paroxetina, sertralina y fluoxetina.**

Clasificación por órganos y sistemas de las RAM	Paroxetina	Mirtazapina	Amitriptilina	Escitalopram
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito, aumento de los niveles	Muy frecuentes: aumento de apetito <sup>1</sup> , aumento de peso <sup>1</sup>		Frecuente: apetito disminuido, apetito aumentado, peso aumentado

<sup>27</sup> Food and Drug Administration. Public Health Advisory: Paroxetine. Last Updated: 08/16/2013. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm051731.htm>.

<sup>28</sup> Food and Drug Administration. Safety Announcement: FDA Drug Safety Communication: Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant use during pregnancy and reports of a rare heart and lung condition in newborn babies. 12-14-2011. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-selective-serotonin-reuptake-inhibitor-ssri-antidepressant-use-during>

<sup>29</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AE: CIMA: FICHA TECNICA MIRTAZAPINA CINFA 30 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. Aemps.es. [citado el 8 de abril de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67068/FT\\_67068.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67068/FT_67068.html)

<sup>30</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AE: CIMA: PROSPECTO AMITRIPTILINA HIDROCLORURO NEURAXPHARM 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. Aemps.es. [citado el 8 de abril de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/86624/P\\_86624.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/86624/P_86624.html)

<sup>31</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AE: CIMA: FICHA TECNICA Escitalopram Qualigen 10 mg, 15 mg y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. Aemps.es. [citado el 8 de abril de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72554/72554\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72554/72554_ft.pdf)

Clasificación por órganos y sistemas de las RAM	Paroxetina	Mirtazapina	Amitriptilina	Escitalopram
	plasmáticos de colesterol			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Somnolencia, insomnio, agitación, sueños anormales (incluyendo pesadillas)	Frecuentes: sueños anormales, confusión, ansiedad <sup>2,5</sup> , insomnio <sup>3,5</sup>	Muy frecuentes: agresión Frecuentes: estado de confusión, disminución de la libido, agitación.	Frecuente: ansiedad, inquietud, sueños anormales libido disminuida Mujeres: anorgasmia
<b>Trastornos de sistema nervioso</b>	Mareos, temblores, dolor de cabeza, concentración disminuida	Muy frecuentes: somnolencia <sup>1,4</sup> , sedación <sup>1,4</sup> , cefalea <sup>2</sup> Frecuentes: letargia <sup>1</sup> , mareo, temblor, amnesia <sup>7</sup>	Muy frecuentes: somnolencia, temblor, mareo, cefalea, letargia, trastorno del habla (disartria). Frecuentes: alteraciones de la atención, disgeusia, parestesias, ataxia.	Muy frecuente: cefalea Frecuentes: insomnio, somnolencia, mareo, parestesia, temblor
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa		Muy frecuentes: alteraciones de la acomodación Frecuentes: midriasis	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Bostezos		Muy frecuentes: congestión nasal.	Frecuentes: sinusitis, bostezos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes: náuseas Frecuentes: estreñimiento, diarrea, vómitos, sequedad de boca	Muy frecuente: boca seca Frecuentes: náuseas <sup>3</sup> , diarrea <sup>2</sup> , vómitos <sup>2</sup> , estreñimiento	Muy frecuentes: sequedad de boca, estreñimiento, náuseas.	Muy frecuente: náuseas Frecuentes: diarrea, estreñimiento, vómitos, boca seca.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Sudoración	Frecuente: exantema <sup>2</sup>	Muy frecuentes: hiperhidrosis	Frecuente: sudoración aumentada
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Muy frecuentes: disfunción sexual		Frecuentes: disfunción eréctil.	Frecuentes: hombres: trastorno de la eyaculación, impotencia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Astenia, ganancia de peso	Edema periférico <sup>1</sup> , fatiga	Frecuentes: fatiga, sensación de sed.	Frecuente: fatiga, pirexia
<b>Trastornos cardiacos</b>			Muy frecuentes: palpitaciones, taquicardia. Frecuentes: bloqueo	

Clasificación por órganos y sistemas de las RAM	Paroxetina	Mirtazapina	Amitriptilina	Escitalopram
			auriculoventricular, bloqueo de rama.	
<b>Trastornos vasculares</b>		Frecuente: hipotensión ortostática	Muy frecuentes: hipotensión ortostática.	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Frecuentes: artralgia, mialgia, dolor de espalda <sup>1</sup>		Frecuentes: artralgia y mialgias.
<b>Exploraciones complementarias</b>			Muy frecuente: aumento de peso. Frecuentes: anomalías en el electrocardiograma, prolongación del intervalo QT electrocardiográfico, prolongación del complejo QRS en el electrocardiograma, hiponatremia.	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Frecuentes: trastornos urinarios	

\* RAM identificada durante la experiencia post-comercialización

<sup>1</sup>: En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron estadísticamente con más frecuencia durante el tratamiento con mirtazapina que con placebo.

<sup>2</sup>: En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con mirtazapina, sin embargo, no con mayor frecuencia estadística.

<sup>3</sup>: En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron estadísticamente con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con mirtazapina.

<sup>4</sup>: Nota: En general, la reducción de dosis no produce menor somnolencia/ sedación, sino que además puede comprometer la eficacia antidepressiva

<sup>7</sup>: En la mayoría de los casos los pacientes se recuperaron tras la retirada del fármaco.

Fuente: adaptada de las fichas técnicas <sup>13, 28, 29 y 30</sup>.

## VII.6. **VigiAccess** <sup>32</sup>

La base de datos VigiAccess™ de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que hasta el 13 de abril de 2025 se recuperó un total de 77,274 reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas al principio activo paroxetina, siendo los trastornos generales y relacionados al sitio de administración el más frecuente, seguido de los trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos.

**Tabla N°21. Reacciones adversas registradas en VigiAccess™**

Clasificación por órganos y sistemas de las RAM	Reportes	Frecuencia %
<b>Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración</b>	25,754	16%
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	24,915	16%
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	23,209	15%

<sup>32</sup> WHO. Uppsala Monitoring Centre. Insulin lispro. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 07 Abr 2025]. Disponible en: [www.vigiaccess.org/](http://www.vigiaccess.org/)

Clasificación por órganos y sistemas de las RAM	Reportes	Frecuencia %
Trastornos gastrointestinales	13,646	9%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos	10,607	7%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	8,007	5%
En investigaciones	6,802	4%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	4,672	3%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4,488	3%
Trastornos cardíacos	4,258	3%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	3,769	2%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3,536	2%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	3,486	2%
Trastornos oculares	3,180	2%
Trastornos vasculares	3,001	2%
Trastornos del oído y del laberinto	2,475	2%
Trastornos renales y urinarios	1,763	1%
Infecciones e infestaciones	1,423	1%
Circunstancias sociales	1,258	1%
Trastornos hepatobiliares	1,303	1%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1,220	1%
Problemas relacionados al producto	1,168	1%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	1,082	1%
Trastornos del sistema inmunológico	903	1%
Trastornos endocrinos	756	0.47%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	408	0.25%

\* Incluyendo quistes y pólipos  
Fuente: adaptado de VigiAccess

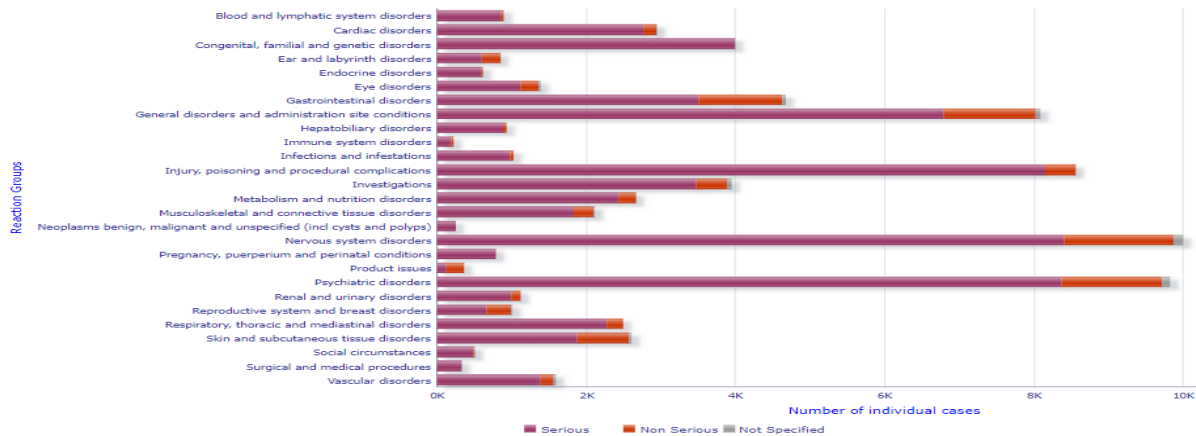
### VII.7. Eudravigilance <sup>33</sup>

En la base de datos de Eudravigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta el 02 de marzo de 2025 se reportaron 28,961 casos de sospecha de reacciones adversas para paroxetina, siendo los trastornos generales y relacionados al sitio de

<sup>33</sup> EMA. Eudravigilance. Paroxetina. En: Base de datos Europea de informes de presuntas relaciones adversas[Internet]. [Fecha de consulta: 08 Abr 2025]. Disponible en: <https://www.adrreports.eu/en/>

administración el más frecuente, seguido de los trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos.

**Figura N°4. Distribución de sospechas de reacciones adversas asociadas a paroxetina por órganos y sistemas según la seriedad.**

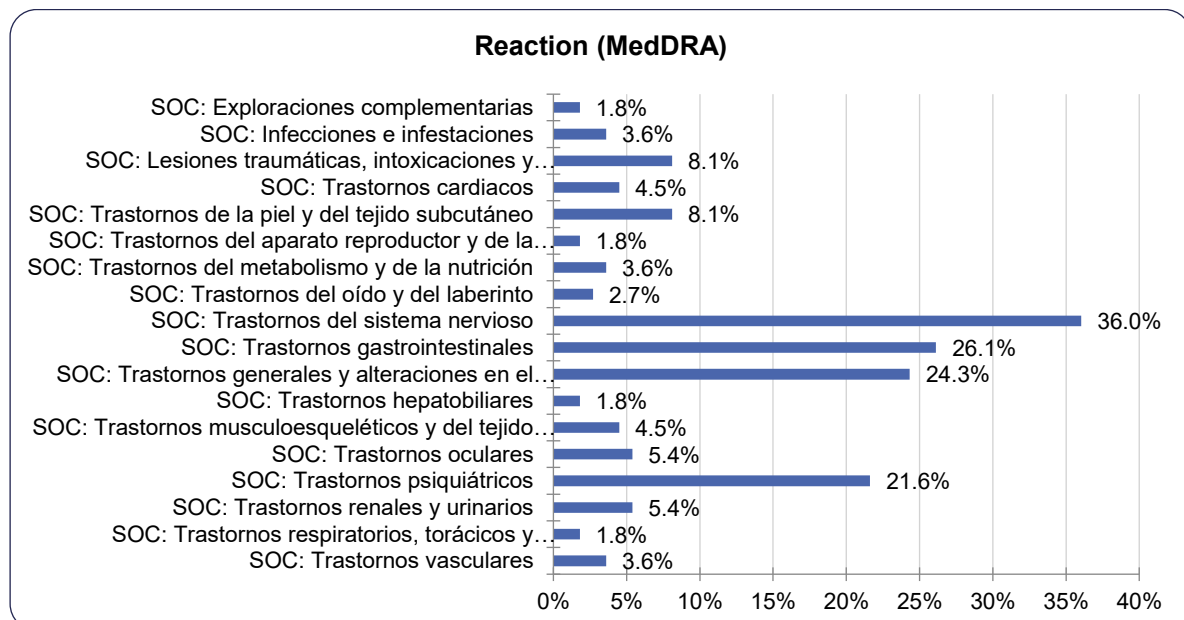


Fuente: tomado de Eudravigilance: paroxetina

## VII.8. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) <sup>34</sup>

El CENAFyT a noviembre de 2024 tiene 111 registros de reporte de reacción adversa asociada al principio activo de paroxetina 20mg tableta en la base de datos nacionales de farmacovigilancia, siendo las SRAMs más frecuentes a nivel del sistema nervioso (36%), seguida de los trastornos gastrointestinales (26.1%) y los trastornos generales (24.3%).

**Figura N°5. Distribución de reporte de sospechas de reacciones adversas asociadas a paroxetina.**



Fuente: tomado del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia <sup>33</sup>

<sup>34</sup> Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT). [Internet]. [Fecha de consulta: 08 Abr 2024]. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/farmacovigilancia-y-tecnovigilancia/>.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

### VIII.1. Evaluación de costo – efectividad a nivel internacional

**Malone DC. et al (2007)** <sup>35</sup> realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar la efectividad, el costo, la costo-efectividad y el impacto presupuestal del tratamiento farmacológico de segunda línea para el trastorno depresivo mayor.

Para este estudio se construyó un modelo de impacto presupuestario t análisis de decisiones, siendo los productos incluidos en este modelo los ISRS genéricos: citalopram, fluoxetina y paroxetina; escitalopram (Lexapro); paroxetina CR; sertralina (Zoloft); y venlafaxina XR (Effexor XR).

El modelo considera primero la proporción de pacientes que no respondieron al tratamiento de primera línea, de acuerdo a estimaciones de ensayos clínicos. Así mismo, este modelo asumió que si los pacientes no respondieron al tratamiento de primera línea continuaron con el tratamiento de segunda línea. Además, en el caso de pacientes con mejoría (respuesta), continuaron con el tratamiento y se determinó la remisión. No obstante, los pacientes que respondieron al tratamiento, pero no lograron la remisión se sometieron a una de tres opciones: cambio de tratamiento, ajuste de dosis o terapia de refuerzo. Así mismo, se asumió el uso de ISRS genéricos para los pacientes que cambiaron o aumentaron las terapias. Para el ajuste de dosis, se asumió que se realizó un aumento de la dosis, con lo cual el costo del tratamiento aumentó, pero las probabilidades clínicas se mantuvieron constantes. Los pacientes que no mostraron una mejoría se consideraron fracasos debido a la falta de eficacia o a una reacción adversa al medicamento; así mismo, los pacientes presentaban falta de eficacia, se cambiaba, se ajustaba o se aumentaba el tratamiento. Para los pacientes que fracasaron debido a una RAM se asumió que cambiaron de tratamiento (a otro ISRS genérico).

La evidencia clínica para este estudio se basó en ECAs publicados de los medicamentos de interés, los cuales cumplieron los siguientes criterios de inclusión: ECAs comparativos, doble ciego, de ISRS e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en el tratamiento del TDM que evalúe alguno de los siguientes medicamentos citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina y venlafaxina XR; que la depresión sea evaluada con la escala HAM-D o MADRS; que tengan una duración de por lo menos 8 semanas; con un tamaño de muestra superior a 30 pacientes por cada grupo, y que reporten la media basal y la desviación estándar así como la media y la desviación estándar al final del estudio.

### **Resultados**

Dentro de los resultados de este estudio se encontró que para el tratamiento de **depresión resistente el escitalopram presentó una mayor tasa de remisión (16.4% versus 13.6%) y respuesta (27.9% versus 25.4) comparado con la paroxetina.**

<sup>35</sup> Malone DC. A budget-impact and cost-effectiveness model for second-line treatment of major depression. J Manag Care Pharm [Internet]. 2007;13(6 Suppl A):S8-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2007.13.s6-a.8>

**Tabla N°22. Tasas de remisión y respuesta para el tratamiento de depresión resistente.**

Product	Remission Rate (%)	Response Rate (%)
Citalopram	15.1	25.9
Escitalopram	16.4	27.9
Fluoxetine	16.7	27.2
Paroxetine CR	13.6	25.4
Paroxetine generic	13.6	25.4
Sertraline	16.9	26.6
Venlafaxine	20.4	32.6

Fuente: tomado del estudio realizado por Malone DC. et al (2007).

### Limitaciones

Dentro de las limitaciones de este estudio tenemos que los resultados de los estudios incluidos no se obtuvieron de estudios comparativos de medicamentos activos, la mayoría de los estudios para evaluar la eficacia en los pacientes con depresión resistente al tratamiento fueron estudios abiertos, lo cual pudo influir en los resultados de desenlaces subjetivos; así mismo, la falta de inclusión de todos los tratamientos potenciales en los estudios existentes sobre la depresión resistente al tratamiento limita el presente estudio; también este estudio no consideró las diferencias en los perfiles de efectos secundarios entre los distintos medicamentos tampoco se consideró si los eventos secundarios resultan en una interrupción prematura o un consumo adicional de servicios de atención médica; además, para el análisis de costo, efectividad y costo- efectividad del tratamiento de segunda línea este estudio incluyó todos los antidepresivos genéricos en un solo grupo, lo cual no permitió el análisis individual de cada antidepresivo; finalmente la falta de información sobre la cuota de mercado de cada uno de los respectivos medicamentos como terapia de segunda línea.

### VIII.2. Evaluación de costos a nivel nacional (DIGEMID)

En esta sección se presentan los resultados de la estimación de los costos de adquisición de las tecnologías sanitarias bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento por paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar el costo para todos los casos identificados por las IPRESS solicitantes de la evaluación.

Los precios de referencia que se emplean en la estimación se determinan priorizando el uso de información pública y de acceso libre. La fuente de información principal es la base de datos de compras públicas del OSCE (CONOSCE)<sup>36</sup>, la misma que se complementa con el catálogo de precios del MINSa y GORES (CATPREC)<sup>37</sup>. Ahora bien, en aquellos casos en

<sup>36</sup> CONOSCE. Portal de Datos Abiertos. Abr 10, 2025; disponible en: [https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key]. Accedido el 10 Abr de 2025.

<sup>37</sup> Seguro Integral de Salud. Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud. Disponible en: [https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html]. Accedido el 10 de Abr 2025.

donde no se encuentre información pública se empleará la información disponible en el observatorio de precios de productos farmacéuticos de la DIGEMID <sup>38</sup>.

En la siguiente tabla se presentan los precios para cada una de las tecnologías bajo evaluación, es preciso destacar que el precio para cada una de ellas fue obtenido de fuentes públicas (CONOSCE).

**Tabla N°23. Precios de las tecnologías sanitarias bajo evaluación.**

Tecnologías sanitarias	Presentación	Tipo	Precio	Año	Fuente	Detalles
Paroxetina	20 mg TAB	Alternativa de interés	S/0.45	2024	CONOSCE	Precio promedio
Amitriptilina	25 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.16	2023	CONOSCE	Promedio Ponderado
Mirtazapina	30 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.19	2024	CONOSCE	Precio promedio
Clomipramina	25 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.97	2024	CONOSCE	Precio mediana
Escitalopram	10 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.12	2024	CONOSCE	Promedio Ponderado

Fuente: elaboración propia

En la siguiente tabla se presenta la estimación del costo de adquisición de las alternativas bajo evaluación en el tratamiento de un paciente.

**Tabla N°24. Estimación de los costos de tratamiento por paciente.**

Tecnologías sanitarias	Posología <sup>1/</sup>	Unidades por dosis	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incremental <sup>3/</sup>
					Unitario	Total <sup>2/</sup>	
Alternativa de interés	Paroxetina 20mg	20mg diario	1	S/0.45	S/164	S/288	-
		50mg diario	2.5		S/411		
Alternativa comparadora 1	Amitriptilina 25mg	50mg diario	2	S/0.16	S/117	S/234	S/54
		150mg diario	6		2,190		
Alternativa comparadora 2	Mirtazapina 30mg	15mg diario	0.5	S/0.19	S/35	S/69	S/218

<sup>38</sup> Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios de Productos Farmacéuticos – SNIPPF. Disponible en: [https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto]. Accedido el 10 de Nov 2024.

Tecnologías sanitarias	Posología <sup>1/</sup>	Unidades por dosis	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incremental <sup>3/</sup>
					Unitario	Total <sup>2/</sup>	
	45mg diario	1.5	548		S/104		
Alternativa comparadora 3 Clomipramina 25mg	50mg diario	2	730	S/0.97	S/708	S/2,124	-S/1,837
	250mg diario	10	3,650		S/3,541		
Alternativa comparadora 4 Escitalopram 10mg	10mg diario	1	365	0.12	S/44	S/66	S/222
	20mg diario	2	730		S/88		

1/ Uptodate Inc. [Drug information]. Lexi-Drugs, Uptodate Lexidrug Recuperado el 10 mar 2025. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

2/ Para el caso de la alternativa de interés y el comparador se presenta el costo promedio por paciente.

3/ Esta columna representa cuánto más se gastará en un paciente empleando la alternativa de interés, respecto a cada uno de los comparadores.

Elaboración propia

Como se observa en la N°23, el costo promedio de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con Paroxetina 20 mg asociado a un antidepresivo asciende a S/ 288 en contraste, el costo promedio con las alternativas comparadoras oscila entre S/ 66 y S/ 2,124. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés (paroxetina 20mg) en comparación con las alternativas 1, 2, o 4 (amitriptilina, mirtazapina o escitalopram, respectivamente) representará, en promedio, un gasto adicional de aproximadamente 3 veces más a lo que podría requerirse con alguna de las alternativas comparadoras (1, 2 o 4). Asimismo, la alternativa de interés (paroxetina 20 mg) en comparación con la alternativa 3 (clomipramina) representará, en promedio, una disminución en el gasto de aproximadamente 86% menos a lo que podría requerirse con la alternativa comparadora 3.

**Tabla N°25. Estimación de los costos de tratamiento agregados.**

Tecnologías sanitarias		Número de casos <sup>1/</sup>	Costo por paciente	Costo agregado	Costo agregado incremental
Alternativa de interés	Paroxetina 20mg	14,853	S/288	S/4,270,980	-
Alternativa comparadora 1	Amitriptilina 25mg	14,853	S/234	S/3,469,661	S/801,319

Tecnologías sanitarias		Número de casos <sup>1/</sup>	Costo por paciente	Costo agregado	Costo agregado incremental
Alternativa comparadora 2	Mirtazapina 30mg	14,853	S/69	S/1,031,467	S/3,239,514
Alternativa comparadora 3	Clomipramina 25mg	14,853	S/2,124	S/31,552,228	-S/27,281,248
Alternativa comparadora 4	Escitalopram 10mg	14,853	S/66	S/975,842	S/3,295,138

1/ Ministerio de Salud del Perú. Repositorio Único Nacional de Información en Salud. Disponible en: [https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/tableto\\_salud-mental.asp](https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/tableto_salud-mental.asp)  
Elaboración propia

Finalmente, en la tabla correspondiente a los costos agregados de tratamiento considerando Paroxetina como alternativa de interés, en la siguiente tabla se aprecia que, de tratarse a todos los casos identificados con esta alternativa se requerirá un costo de adquisición agregado de S/ 4,270,980, en contraste, si se emplease las alternativas comparadoras comprenderían entre S/ 975,842 y S/ 31,552,228.

En suma, los costos de adquisición de las alternativas bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento para un paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar todos los casos identificados por las IPRESS solicitante, representa, en promedio, una reducción de 54% a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generando así una menor presión presupuestal.

## IX. RESUMEN

- El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno de salud mental frecuentemente debilitante y a menudo grave <sup>3</sup>. Así mismo, el TDM se diagnostica en pacientes con antecedentes de al menos un episodio depresivo mayor y sin antecedentes de manía o hipomanía. Mientras que un episodio depresivo mayor se define como un período que dura al menos dos semanas consecutivas, con cinco o más de los siguientes síntomas: estado de ánimo deprimido, anhedonia, insomnio o hipersomnias, cambios en el apetito o el peso, retraso psicomotor o agitación, baja energía, falta de concentración, pensamientos de inutilidad o culpa, y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio <sup>4</sup>.
- La depresión se caracteriza por un estado de ánimo bajo y/o pérdida de interés o disfrute en la mayoría de las actividades, así como por otros síntomas cognitivos, anímicos y/o conductuales. Así mismo, dentro de los síntomas se encuentran: la alteración del sueño, estado de ánimo deprimido, agitación y retraso psicomotor, energía baja, falta de concentración, ideación suicida y síntomas somáticos como

cefalea, palpitaciones, temblores, visión borrosa, mientras que dentro de los signos se encuentran el deterioro funcional, cambio de peso y cambios en la libido.

- El diagnóstico del TDM se realiza clínicamente en base a los criterios establecidos en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la quinta edición (DSM-5-TR), o la Clasificación Internacional de Enfermedades 11° revisión (CIE- 11).
- En el Perú, de acuerdo con los datos epidemiológicos de la base de datos del Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS) encontró que a nivel de las IPRESS del MINSA se reportaron 24, 865 pacientes atendidos con el diagnóstico de trastorno depresivo recurrente, así mismo, se atendieron 219, 129 pacientes con episodio depresivo <sup>7</sup>.
- La paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, químicamente no relacionado con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos u otros antidepresivos; el mecanismo de acción característico es bloquear el transportador de recaptación de serotonina (SERT) y así aumentar la concentración de serotonina sináptica. La teoría actual sugiere que la disminución de la concentración de serotonina en el cerebro deprimido induce la regulación positiva de los receptores serotoninérgicos.
- La paroxetina está aprobada y autorizada por diferentes agencias reguladoras, tales como DIGEMID, FDA, AEMPS, Health Canadá, MHRA, entre cuyas indicaciones se encuentra para el tratamiento del trastorno depresivo mayor y episodio depresivo mayor. En Perú, a la fecha, cuenta con 22 registros sanitarios vigentes. Además, paroxetina no está incluida en la 23° lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS.
- La paroxetina está aprobada y autorizada por diferentes agencias reguladoras, tales como DIGEMID, FDA, AEMPS, Health Canadá, MHRA, entre cuyas indicaciones está en el manejo del trastorno obsesivo-compulsivo. En Perú, a la fecha, cuenta con 20 registros sanitarios vigentes. Además, paroxetina no está incluida en la 23° lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS.
- De acuerdo a los sumarios UpToDate, Dynamed y BestPractice recomiendan que el manejo farmacológico de personas adultas con TDM que no responden al tratamiento inicial con antidepresivos es el incremento de dosis dentro del rango terapéutico autorizada en la ficha técnica o el cambio a otro antidepresivo de la misma clase o a una clase diferente, dichas opciones incluyen a los ISRS, ISRN y TCA. Así mismo mencionan que la selección entre los antidepresivos se debe basar en el perfil de efectos secundarios de la medicación, las interacciones farmacológicas y/o el historial/preferencias de tratamiento del paciente.
- Se identificaron 6 guías de práctica clínica CAM (2024), VA/DoD (2024), NICE (2022), APA (2022), CANMAT (2023) y el Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (2020) que recomiendan que en pacientes con TDM que no responden al tratamiento inicial con un antidepresivo de primera línea se incremente la dosis y si con esto luego de 6 a 8 semanas no se observa respuesta o la respuesta es inadecuada, se cambie a otro ISRS; sin embargo, ninguna de estas guías hace una recomendación específica sobre algún ISRS de elección para estos pacientes.
- Al 08/04/25 no se recuperaron revisiones sistemáticas ni ECAs ni de EC no aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad de paroxetina comparada con las

alternativas terapéuticas como tratamiento de pacientes adultos con trastorno depresivo mayor que no responden al tratamiento previo con sertralina ni fluoxetina. Sin embargo, se recuperó un EC que comparó el uso de escitalopram versus paroxetina en pacientes con trastorno depresivo mayor; sin embargo, respecto a la población no se describe el número de pacientes que no respondieron a ISRS. Lyn H.L. et al (2013) <sup>25</sup>, realizaron un estudio ciego, paralelo, de dosis flexible y multicéntrico cuyo objetivo fue comparar la eficacia y la tolerabilidad del escitalopram y la paroxetina en el tratamiento de pacientes taiwaneses con TDM. Así mismo, los desenlaces primarios fueron las diferencias de media del estado basal (semana 0) y las semanas 4, 6 y 8 de tratamiento continuo usando la escala HAM-D y HAM-A. Como resultados al comparar el escitalopram con la paroxetina se encontró una mayor reducción en el puntaje de la escala HAM-D en general a favor de escitalopram siendo una diferencia estadísticamente significativa tanto en la semana 6 (DM: -1.43, *p*: 0.03) como en la semana 8 (DM: -1.47, *p*: 0.026). Respecto a la evaluación de seguridad se encontró que los pacientes del grupo de paroxetina presentaron mayor frecuencia de eventos adversos, en comparación con el escitalopram, como debilidad, náuseas y vómitos, somnolencia, y disminución del apetito, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Las limitaciones más importantes de este estudio son el diseño abierto, lo cual podría incrementar el riesgo de sesgo en los desenlaces subjetivos; así mismo, respecto a la población no se describe el número de pacientes que no respondieron a ISRS, la cual es la población de interés, así mismo no se menciona cuáles fueron los ISRS a los cuales no respondieron previamente los pacientes, por lo tanto estos resultados no podrían extrapolarse a la población de interés, además las diferencias en las características basales de ambos grupos de tratamiento lo cual incluyó, mayor número de pacientes en el grupo de paroxetina (188 versus 114); además, el porcentaje de pacientes que presentaron de 1 a 10 episodios previos fue mayor en el grupo de paroxetina (38.1%) y menor en el grupo de escitalopram (28.7%), lo cual podría indicar que en el grupo de paroxetina se encontraban más pacientes con depresión crónica y refractaria al tratamiento; el tamaño de muestra fue pequeña y finalmente el periodo de estudios fue corto (8 semanas) en el cual quizás no pudieron presentarse los eventos adversos retardados.

- El 3 de junio de 2004, se publicó una nota de prensa, en la cual Health Canadá informaba que todos los nuevos antidepresivos recetados, conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), entre ellos paroxetina, llevarían advertencias que indicarían que los pacientes de todas las edades que toman estos medicamentos podrían experimentar sentimientos inusuales de agitación, hostilidad o ansiedad, o tener pensamientos impulsivos o perturbadores que podrían implicar autolesiones o daño a otros.
- El 12 de agosto de 2005, la FDA publicó un aviso de salud pública, en la cual esta agencia reguladora informaba que había determinado que la exposición a la paroxetina en el primer trimestre del embarazo puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente malformaciones cardíacas. Por lo que el fabricante cambió la categoría de embarazo de paroxetina de C a D y agregó nuevos datos y recomendaciones a la sección Advertencias de la información de prescripción de paroxetina. El 14 de diciembre de 2011, la FDA publicó un anuncio de seguridad, en la cual informaba a la población sobre el uso de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), incluyendo paroxetina, por parte de las mujeres durante el embarazo y el riesgo potencial de una rara afección cardíaca y

pulmonar conocida como hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN).

- La base de datos VigiAccess™ de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1987 hasta el 09 marzo de 2025 se recuperó un total de 76,649 reportes, asociadas al principio activo paroxetina; siendo los trastornos generales y relacionadas al sitio de administración, trastornos del sistema nervioso, trastornos psiquiátricos, trastornos gastrointestinales, y las lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos, las RAM más frecuentes.
- Respecto a la evaluación de costos a nivel internacional se recuperó un estudio realizado por Malone DC. et al (2007)<sup>35</sup> realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar la efectividad, el costo, la costo-efectividad y el impacto presupuestal del tratamiento farmacológico de segunda línea para el trastorno depresivo mayor. Dentro de los resultados se encontró que para el tratamiento de depresión resistente el escitalopram presentó una mayor tasa de remisión (16.4% versus 13.6%) y respuesta (27.9% versus 25.4) comparado con la paroxetina. Así mismo, dentro de las limitaciones del estudio incluyeron los resultados de los estudios incluidos no se obtuvieron de estudios comparativos de medicamentos activos, además la mayoría de los estudios incluidos en el análisis de efectividad fueron estudios abiertos, lo cual pudo influir en los resultados de desenlaces subjetivos; así mismo, la falta de inclusión de todos los tratamientos potenciales en los estudios existentes sobre la depresión resistente al tratamiento; también este estudio no consideró las diferencias en los perfiles de efectos secundarios entre los distintos medicamentos tampoco se consideró si los eventos secundarios resultan en una interrupción prematura o una atención médica adicional; además, para el análisis de costo, efectividad y costo-efectividad del tratamiento de segunda línea este estudio incluyó todos los antidepresivos genéricos en un solo grupo, lo cual no permitió el análisis individual de cada antidepresivo; finalmente la falta de información sobre la cuota de mercado de cada uno de los respectivos medicamentos como terapia de segunda línea.
- Respecto al análisis económico, el costo promedio de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con Paroxetina 20 mg asociado a un antidepresivo asciende a S/ 288 en contraste, el costo promedio con las alternativas comparadoras oscila entre S/ 66 y S/ 2,124. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés (paroxetina 20mg) en comparación con las alternativas 1, 2, o 4 (amitriptilina, mirtazapina o escitalopram, respectivamente) representará, en promedio, un gasto adicional de aproximadamente 3 veces más a lo que podría requerirse con alguna de las alternativas comparadoras (1, 2 o 4). Asimismo, la alternativa de interés (paroxetina 20 mg) en comparación con la alternativa 3 (clomipramina) representará, en promedio, una disminución en el gasto de aproximadamente 86% menos a lo que podría requerirse con la alternativa comparadora 3.

## ● CONCLUSIONES

Con base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento paroxetina 20 mg tableta para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en pacientes que no responden al tratamiento con sertralina y fluoxetina, no existe evidencia directa que respalde su uso en esta población de interés. Por lo cual, el equipo técnico decide **no incluirlo** en la Lista Complementaria para el tratamiento de la salud mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

**ANEXO**
**Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información**

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>MEDLINE PUBMED</b>	<p>Estrategia N°1:</p> <p>("Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Major Depressive Disorders"[Mesh] OR "Clinical Depression"[Mesh] OR "Major Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depression, Involutional"[Mesh] OR "Involutional Depression"[Mesh] OR "Melancholia, Involutional"[Mesh] OR "Involutional Melancholia"[Mesh] OR "Psychosis, Involutional"[Mesh] OR "Involutional Psychoses"[Mesh] OR "Involutional Psychosis"[Mesh] OR "Psychoses, Involutional"[Mesh] OR "Paraphrenia, Involutional"[Mesh] OR "Involutional Paraphrenia"[Mesh] OR "Involutional Paraphrenias"[Mesh] OR "Paraphrenias, Involutional"[Mesh]) AND (Paxil[Mesh] OR Seroxat[Mesh] OR "Paroxetine, cis-(+)-Isomer"[Mesh] OR "Paroxetine, cis-(-)-Isomer"[Mesh] OR "Paroxetine, trans-(+)-Isomer"[Mesh] OR "Paroxetine Maleate"[Mesh] OR "Paroxetine Acetate"[Mesh] OR "Paroxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "BRL-29060"[Mesh] OR BRL29060[Mesh] OR "BRL 29060"[Mesh] OR Aropax[Mesh] OR "FG-7051"[Mesh] OR FG7051 OR "FG 7051"[Mesh] OR "Paroxetine Hydrochloride Anhydrous"[Mesh] OR "Paroxetine Hydrochloride Hemihydrate"[Mesh] OR "Paroxetine Hydrochloride, Hemihydrate"[Mesh]) Filters: Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review</p> <p>Fecha de búsqueda: 08 Abr 2025                      Resultados: 249, RS: 72, ECA: 174, EO: 4                      No cumplen con los criterios: RS: 62, ECCA: 174, EO: 4</p> <p>Estrategia N°2:</p> <p>("Depressive Disorders, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Treatment Resistant"[Mesh] OR "Disorders, Treatment-Resistant Depressive"[Mesh] OR "Disorder, Treatment-Resistant Depressive"[Mesh] OR "Treatment-Resistant Depressive Disorder"[Mesh] OR "Treatment-Resistant Depressive Disorders"[Mesh] OR "Treatment Resistant Depression"[Mesh] OR "Depressions, Treatment Resistant"[Mesh] OR "Depression, Treatment Resistant"[Mesh] OR "Resistant Depressions, Treatment"[Mesh] OR "Resistant</p>	<p>Eficacia y seguridad:                      Revisiones Sistemáticas/                      Metaanálisis en Red/Metaanálisis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -</li> </ul> <p>Ensayos clínicos y ensayos clínicos controlados aleatorizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -</li> </ul>

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
	<p>Depression, Treatment"[Mesh] OR "Treatment Resistant Depressions"[Mesh] OR "Refractory Depression"[Mesh] OR "Depression, Refractory"[Mesh] OR "Depressions, Refractory"[Mesh] OR "Refractory Depressions"[Mesh] OR "Therapy-Resistant Depression"[Mesh] OR "Depressions, Therapy-Resistant"[Mesh] OR "Depression, Therapy-Resistant"[Mesh] OR "Therapy Resistant Depression"[Mesh] OR "Therapy-Resistant Depressions"[Mesh]) AND (Paxil[Mesh] OR Seroxat[Mesh] OR "Paroxetine, cis-(+)-Isomer"[Mesh] OR "Paroxetine, cis-(-)-Isomer"[Mesh] OR "Paroxetine, trans-(+)-Isomer"[Mesh] OR "Paroxetine Maleate"[Mesh] OR "Paroxetine Acetate"[Mesh] OR "Paroxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "BRL-29060"[Mesh] OR BRL29060[Mesh] OR "BRL 29060"[Mesh] OR Aropax[Mesh] OR "FG-7051"[Mesh] OR FG7051 OR "FG 7051"[Mesh] OR "Paroxetine Hydrochloride Anhydrous"[Mesh] OR "Paroxetine Hydrochloride Hemihydrate"[Mesh] OR "Paroxetine Hydrochloride, Hemihydrate"[Mesh]) Filters: Meta-Analysis, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review</p> <p>Fecha de búsqueda: 09 Abr 2025                      Resultados: 9, RS: 2, ECA: 7, EO: 0                      No cumplen con los criterios: RS: 2, ECCA: 7, EO: 0</p> <p>Estrategia N°3:</p> <p>("Drug Substitutions"[Mesh] OR "Substitution, Drug"[Mesh] OR "Substitutions, Drug"[Mesh] OR "Drug Switching"[Mesh] OR "Drug Switchings"[Mesh] OR "Switching, Drug"[Mesh] OR "Switchings, Drug"[Mesh] OR "Therapeutic Substitution"[Mesh] OR "Substitutions, Therapeutic"[Mesh] OR "Substitution, Therapeutic"[Mesh] OR "Therapeutic Substitutions"[Mesh] OR "Generic Substitution"[Mesh] OR "Generic Substitutions"[Mesh] OR "Substitution, Generic"[Mesh] OR "Substitutions, Generic"[Mesh]) AND ("Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Major Depressive Disorders"[Mesh] OR "Clinical Depression"[Mesh] OR "Major Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depression, Involutional"[Mesh] OR "Involutional Depression"[Mesh] OR "Melancholia, Involutional"[Mesh] OR "Involutional Melancholia"[Mesh] OR "Psychosis, Involutional"[Mesh] OR "Involutional Psychoses"[Mesh] OR "Involutional Psychosis"[Mesh] OR "Psychoses, Involutional"[Mesh] OR "Paraphrenia, Involutional"[Mesh] OR "Involutional Paraphrenia"[Mesh] OR "Involutional Paraphrenias"[Mesh] OR "Paraphrenias, Involutional"[Mesh]) - Schema: all</p>	

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
	Fecha de búsqueda: 10 Abr 2025 Resultados: 0, RS: 0, ECA: 0, EO: 0	
<b>COCHRANE</b>	Estrategia N°1: "Depressive Disorder, Major" en Título Resumen Palabra clave OR "Depressive Disorders, Treatment-Resistant" en Título Resumen Palabra clave AND paroxetine en Título Resumen Palabra clave - (Se han buscado variaciones de la palabra)  Fecha de búsqueda: 09 Abr 2025 Resultados: RS: 28 No cumplen con los criterios: RS: 28  Estrategia N°2: "Depressive Disorder, Major" en Título Resumen Palabra clave AND paroxetine en Título Resumen Palabra clave - (Se han buscado variaciones de la palabra)  Fecha de búsqueda: 09 Abr 2025 Resultados: RS: 4, ECAs: 340 No cumplen con los criterios: RS: 4, ECAs:340	Eficacia y seguridad: Revisiones Sistemáticas/ Metaanálisis en Red/Metaanálisis: • -  Ensayos clínicos y ensayos clínicos controlados aleatorizados:  • -
<b>TRIP DATABASE</b>	"Depressive Disorders, Major" OR "depressive Disorders, Treatment-Resistant", paroxetine  Fecha de búsqueda: 09 Abr 2025 Resultados: 169, RS: 42, ECAs: 125 No cumplen con los criterios: RS: 41, ECAs: 125	Eficacia y seguridad: Revisiones Sistemáticas: • Malone DC. et al (2007)
<b>EPISTEMONIKOS</b>	(title:(Depressive Disorders, Major) OR abstract:(Depressive Disorders, Major)) OR (title:(Depressive Disorders, Treatment-Resistant) OR abstract:(Depressive Disorders, Treatment-Resistant)) AND (title:(paroxetine) OR abstract:(paroxetine))  Fecha de búsqueda: 09 Abr 2025 Resultados: 5, RS: 3, ECAs: 126 No cumplen con los criterios: RS: 5, ECAs: 126	
<b>BEST PRACTICE</b>	Depression in adults	01 sumario
<b>DYNAMED</b>	Major Depressive Disorder (MDD)	01 sumario
<b>UPTODATE</b>	Major depressive disorder in adults	01 sumario

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS-EE.UU.</b>	Nonpharmacologic and pharmacologic treatments of adults in the acute phase of major depressive disorder: A living clinical guideline	01 GPC (2024)
<b>DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS AND THE DEPARTMENT OF DEFENSE - EE.UU.</b>	QUALIFYING STATEMENTS. VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER	01 GPC (2022)
<b>NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)- REINO UNIDO</b>	Depression in adults: treatment and management	01 GPC (2022)
<b>AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA) – E.E.U.U.</b>	Clinical Practice Guideline for the treatment of depression in adults.	01 GPC (2019)
<b>CANADIAN NETWORK FOR MOOD AND ANXIETY TREATMENTS (CANMAT) - 2023</b>	Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults	01 GPC (2023)
<b>ROYAL AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND COLLEGE OF PSYCHIATRISTS - AUSTRALIA</b>	Clinical practice guidelines for mood disorders.	01 GPC (2020)

**Anexo N°2. Estudios excluidos y los motivos de exclusión.**

Autor	Motivo de exclusión
Revisiones sistemáticas	
Cipriani A. et al (2018) <sup>39</sup>	Solo el 35% de los ECAs incluidos en este MAR incluyeron el uso de antidepresivos como segunda y/o tercera línea de tratamiento en fase aguda.
Kishi T. et al (2023) <sup>40</sup>	En las características de los ECAs no se describe cuántas líneas de tratamiento recibieron los pacientes hasta alcanzar la remisión.
Cipriani A. et al (2009) <sup>41</sup>	No se detalla la línea de tratamiento para el cual se emplearon los antidepresivos en los ECAs incluidos en este MAR, no incluye la población en estudio
Oliva V. et al (2021) <sup>42</sup>	Duración de los ECAs incluidos hasta 12 semanas de tratamiento antidepresivo y comparaciones entre antidepresivos en monoterapia o en combinación con placebo, no incluye ECAs de comparación directa entre 2 antidepresivos.
Hansen R. et al (2008) <sup>43</sup>	Solo se MA los ECAs que compararon antidepresivos versus placebo, no se incluyó ningún ECA que compara paroxetina versus antidepresivo activo en la fase de mantenimiento.
Kriston L, (2014) <sup>44</sup>	No se incluyeron los comparadores en evaluación
Reichenpfader U. et al (2016) <sup>45</sup>	Combinaron estudios observacionales y ECAs.

<sup>39</sup> Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10128):1357–66. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

<sup>40</sup> Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Hatano M, Matsuda Y, et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2023;28(1):402–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-022-01824-z>

<sup>41</sup> Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9665):746–58. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5)

<sup>42</sup> Oliva V, Lippi M, Paci R, Del Fabro L, Delvecchio G, Brambilla P, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2021;109(110266):110266. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110266>

<sup>43</sup> Hansen R, Gaynes B, Thieda P, Gartlehner G, Deveaugh-Geiss A, Krebs E, et al. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2008;59(10):1121–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/ps.2008.59.10.1121>

<sup>44</sup> Kriston L, von Wolff A, Westphal A, Hölzel LP, Härter M. Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis: Acute treatments for persistent depressive disorder. *Depress Anxiety* [Internet]. 2014;31(8):621–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/da.22236>

<sup>45</sup> Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA, et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. *Drug Saf* [Internet]. 2014;37(1):19–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-013-0129-4>

Montgomery SA et al (2001) <sup>46</sup>	Dentro de los criterios de inclusión no se incluye la población en estudio.
Gartlehner G, et al (2009) <sup>47</sup>	Combinaron estudios observacionales y ECAs.
Thase ME. et al (2010) <sup>48</sup>	No cumple con la población en estudio
Gaillard R. et al (2009) <sup>49</sup>	No cumple con la población en estudio
Ghaffari D. et al (2020) <sup>50</sup>	No cumple con la población en estudio (segunda línea)
Purgato M (2014) <sup>51</sup>	No cumple con la población en estudio (segunda línea)
Rodriguez A. et al (2019) <sup>52</sup>	No cumple con la población se incluyen pacientes con trastorno depresivo mayor de primer episodio o recurrente, en primera línea.
Cooper C. et al (2011) <sup>53</sup>	Sólo incluye adultos mayores (>55 años) y no se evidencia comparación entre paroxetina y los comparadores en estudio.
ECAs	
Fang Y. et al (2010) <sup>54</sup>	Otra intervención paroxetina de liberación prolongada y solo en pacientes chinos.
Baldwin D. et al (2006) <sup>55</sup>	No cumple con la población en estudio (segunda línea)

<sup>46</sup> Montgomery SA. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of paroxetine versus tricyclic antidepressants in the treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2001;16(3):169–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00004850-200105000-00006>

<sup>47</sup> Gaillard R. Efficacité et acceptabilité des antidépresseurs de nouvelle génération. Synthèse de la méta-analyse « Cipriani ». *Encephale* [Internet]. 2009;35(5):499–504. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2009.07.003>

<sup>48</sup> Thase ME, Nierenberg AA, Vrijland P, van Oers HJJ, Schutte A-J, Simmons JH. Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2010;25(4):189–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0b013e328330adb2>

<sup>49</sup> Gaillard R. Efficacité et acceptabilité des antidépresseurs de nouvelle génération. Synthèse de la méta-analyse « Cipriani ». *Encephale* [Internet]. 2009;35(5):499–504. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2009.07.003>

<sup>50</sup> Ghaffari Darab M, Hedayati A, Khorasani E, Bayati M, Keshavarz K. Selective serotonin reuptake inhibitors in major depression disorder treatment: an umbrella review on systematic reviews. *Int J Psychiatry Clin Pract* [Internet]. 2020;24(4):357–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13651501.2020.1782433>

<sup>51</sup> Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespidi C, Magni LR, Rizzo C, et al. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;2014(4):CD006531. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006531.pub2>

<sup>52</sup> Rodriguez AG, Ferrer CG, Odriozola VN. Efficacy and Tolerability of Mirtazapine versus Paroxetine in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Clinical Medicine Insights*. 2012;4. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.4137/CMT.S7632>

<sup>53</sup> Cooper C, Katona C, Lyketos K, Blazer D, Brodaty H, Rabins P, et al. A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2011;168(7):681–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081165>

<sup>54</sup> Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, Wu Z, Cao L, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2010;30(4):357–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181e7784f>

<sup>55</sup> Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AKT, Hindmarch I. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2006;21(3):159–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.yic.0000194377.88330.1d>

Nakajima S. et al (2011) 56	Se compara sertralina versus paroxetina en segunda opción de tratamiento, no cumple con los comparadores.
Boulenger J. et al (2006) 57	No cumple con la población en estudio (segunda línea)

Fuente: elaboración propia

<sup>56</sup> Nakajima S, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Hirano J, Yagihashi T, et al. Is switching antidepressants following early nonresponse more beneficial in acute-phase treatment of depression?: a randomized open-label trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2011;35(8):1983–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.08.008>

<sup>57</sup> Boulenger J-P, Huusom AKT, Florea I, Baekdal T, Sarchiapone M. A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2006;22(7):1331–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X115513>