



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 07-2025

ESCITALOPRAM 10 mg tableta

Para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en pacientes adultos con cáncer.

Lima, Marzo 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**Moisés Eliseo Mendocilla Risco**

Director General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

Pedro Luis Yarasca Purilla

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

Equipo Técnico – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME.

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de salud Mental (DSAME), Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el Seguro Social de salud (EsSalud), Sanidad de las Fuerzas Armadas - Ministerio de Defensa (MINDEF), el Seguro Integral de Salud (SIS), Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD).

Equipo Evaluador que desarrolla la ETS:

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. Escitalopram 10mg tableta para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en pacientes adultos con cáncer. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 07-2025. Lima, Perú 2025

Correspondencia:Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe**© DIGEMID, Marzo 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.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	5
1.1.	Antecedentes.....	5
1.2.	Descripción de la condición de salud de interés	5
1.2.1.	Descripción de la condición clínica.....	5
1.2.2.	Datos epidemiológicos.....	6
1.2.3.	Tratamiento	6
1.3.	Descripción de la tecnología de interés	7
1.3.1.	Denominación común Internacional y formulación solicitada	7
1.3.2.	Farmacodinamia	8
1.3.3.	Farmacocinética	8
1.3.4.	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras	9
1.3.5.	Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS.....	9
1.3.6.	Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	9
II.	PREGUNTA CLINICA	10
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	10
3.1.	Estrategia de búsqueda.....	10
3.2.	Criterios de inclusión	11
3.3.	Criterios de exclusión	11
3.4.	Estudios identificados y seleccionados.....	11
IV.	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	12
4.1.	Sumarios	12
4.2.	Guías de práctica clínica	12
V.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	12
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	12
6.1.	Revisiones sistemáticas	12
6.2.	Ensayos clínicos aleatorizados.....	12
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	12
7.1.	Revisiones sistemáticas y metaanálisis.....	12
7.2.	Ensayos clínicos aleatorizados.....	12
7.3.	Estudios observacionales	12
7.4.	Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	12
7.5.	VigiAccess	13
7.6.	EudraVigilance.....	14
VIII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	14
IX.	RESUMEN EJECUTIVO.....	17
X.	DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO	18
	ANEXOS	19
	Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de información	19



Anexo N°2. Motivos de exclusión de estudios filtrados por búsqueda..... 21

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

1.1. Antecedentes

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión del medicamento Escitalopram 10 mg Tableta a la *Lista complementaria de Medicamentos para el tratamiento de Enfermedades de salud mental al PNUME*, para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en pacientes adultos con cáncer. En la solicitud se reportan 55,593 casos anuales con la indicación clínica solicitada.

Tabla 1. Medicamentos solicitados por la DGIESP

Denominación común Internacional:	Escitalopram
Formulación solicitada	Escitalopram 10 mg tableta
Registro Sanitario¹:	42 registros sanitarios (RS) vigentes (38 vigentes y 4 en proceso de reinscripción).
Alternativas en el PNUME²:	Sertralina 50 mg tableta Fluoxetina 20 mg tableta Mirtazapina 30 mg tableta Amitriptilina 25 mg tableta

Fuente: elaboración propia

1.2. Descripción de la condición de salud de interés

1.2.1. Descripción de la condición clínica

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es uno de los trastornos mentales más comunes tanto en entornos comunitarios como hospitalarios. Se asocia con un mayor uso de los servicios de atención médica.

Entre los factores que pueden predisponer el desarrollo de TAG, se encuentra:

- Los factores genéticos: El TAG comparte una heredabilidad común con la depresión mayor y con el rasgo de personalidad de neuroticismo (una tendencia duradera a preocuparse y sentirse ansioso, triste o culpable).
- Los factores cognitivos, psicológicos y de desarrollo: El procesamiento de información emocional, donde se muestra un sesgo constante hacia la generación de interpretaciones negativas de material ambiguo, y un número superior de experiencias traumáticas y acontecimientos vitales indeseables en la infancia confiere mayor riesgo de desarrollar este trastorno.

Las personas con TAG se preocupan por experiencias típicas de la vida, como el trabajo, la salud y las relaciones interpersonales, sin embargo, los síntomas no guardan proporción con el impacto del evento previsto. Otros síntomas de presentación comúnmente incluyen hiperexcitación, hiperactividad autonómica, irritabilidad, falta de sueño y dolor o tensión muscular inexplicable.

1 Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso Ene 2025. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/>.

2 Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2023. Fecha de acceso Ene 2025.

El TAG generalmente tiene un inicio gradual con ansiedad subsindrómica que comúnmente se presenta antes de los 20 años. El inicio promedio del trastorno es a los 30 años. El TAG de inicio tardío (≥ 50 años) es común y se asocia con una mala calidad de vida relacionada con la salud.

El TAG tiende a ser una enfermedad persistente con una gravedad de síntomas fluctuante:

- Se asocia con un deterioro psicosocial sustancial que incluye el funcionamiento ocupacional, social y doméstico. La presencia de trastornos comórbidos como depresión se asocia con un curso más grave y prolongado y un mayor deterioro.
- El TAG se asocia con mala salud cardiovascular, enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular.

Se diagnostica TAG en personas con ansiedad excesiva y preocupación molesta que ocurren la mayoría de los días durante al menos seis meses, siendo asociados con síntomas somáticos (tensión muscular, irritabilidad, alteraciones del sueño), pudiendo causar malestar clínicamente significativo o deterioro en la actividad social, laboral u otras áreas importantes del estado funcional³.

1.2.2. Datos epidemiológicos

La prevalencia mundial de TAG se estima en un 3.7% a lo largo de la vida y de 1.8% en un tiempo de 1 año. La edad de inicio es variable: mientras que algunos casos inician entre los 10-14 años, buena parte de los casos inician en la adultez temprana, con una edad media de 30 años.

Según el Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS), durante el 2023 se ha reportado un total de 340,090 casos de trastornos de ansiedad a nivel nacional, siendo Lima la región con el 58.4% de los casos reportados, seguidos de las regiones Arequipa (8.5%), La Libertad (7.1%) y Callao (6.4%). Los casos de TAG registrados a nivel nacional son de 55,593⁴.

En los pacientes con diagnóstico de cáncer que presentan ansiedad, se tienen algunos estudios sobre la prevalencia, como el de 25% - 41% de los pacientes con cáncer, siendo esta variabilidad dependiente de los puntos de corte establecidos⁵; en el caso de Perú, se tiene un estudio realizado en el sur del país, donde la prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes ambulatorios fue de 64.13%⁶.

1.2.3. Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento del TAG son mejorar los síntomas de ansiedad, mejorar la calidad de vida y mejorar el estado funcional. La educación sobre el TAG y sus opciones de tratamiento (psicoeducación) y el seguimiento activo es el primer paso recomendado en la atención de personas con síntomas leves. Entre las opciones de tratamiento para el TAG se puede considerar:

3 UpToDate. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. [actualizado 10 jul 2023, citado el 3 nov 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.

4 MINSA. Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS). Morbilidad general a Nivel Nacional. [Internet] [actualizado 07 nov 2023, citado 08 nov 2024]. Disponible en: https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/morbilidad_HIS.asp

5 Maté J, Hollenstein MF, Gil FL. Insomnio, ansiedad y depresión en el paciente oncológico. *Psicooncología*. 2004;1(2-3): 211-230

6 Beltrán K. Prevalencia y factores de riesgo de ansiedad y depresión en pacientes con cáncer que asisten a consultorio externo de un hospital [Internet]. Arequipa: 2019. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/8226>

- Espera vigilante y/o psicoeducación o Terapia cognitivo - conductual (TCC) para personas con síntomas de ansiedad leves.
- TCC o medicamentos (o ambos) para personas con síntomas de ansiedad moderada.
- TCC más medicación para personas con ansiedad grave o resistente al tratamiento.

Existe una gran variedad de fármacos disponibles para el TAG, los cuales fueron probados en diversos ensayos clínicos comparados en su mayoría, con placebo.

La farmacoterapia para el TAG se asocia con una reducción de los síntomas de ansiedad, lo que resulta en mejoras significativas en la calidad de vida y el funcionamiento. Los grupos farmacológicos son los siguientes:

- Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se consideran farmacoterapia de primera línea para el TAG, dada la evidencia disponible sobre eficacia y efectos adversos. Los ISRS usados en la práctica clínica son citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina.
- Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) generalmente se consideran una opción de segunda línea para el TAG y, como tales, pueden considerarse para pacientes que no han tolerado o no han experimentado mejoría sintomática con uno o dos ISRS. Entre ellos destacan la venlafaxina y duloxetina.
- Entre las otras opciones de tratamiento, se debe tener en cuenta que su uso inicio debe ser bajo prescripción y orientación de un especialista.
 - Antidepresivos tricíclicos (ATC): La evidencia sobre la eficacia de los ATC en el TAG es escasa y antigua, y sugiere que la imipramina o la clomipramina son los ATC de elección. Sin embargo, se requiere una cuidadosa consideración del riesgo de sobredosis y efectos adversos cardíacos.
 - Se puede considerar la quetiapina, pero conlleva el riesgo de efectos metabólicos y otros efectos adversos importantes.
 - Si bien las benzodiacepinas (BZD) como diazepam, clonazepam pueden ser efectivas a corto plazo, su uso continuo se asocia con importantes efectos adversos dañinos como caídas más frecuentes; deterioro de la memoria, en particular de los nuevos aprendizajes; aumento del riesgo de accidentes; y dependencia con un problemático síndrome de abstinencia. Según algunas pautas de tratamiento, se recomienda el uso cauteloso de BZD como agente de segunda o tercera línea para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Otras pautas de tratamiento aconsejan el uso de BZD solo como medida a corto plazo durante crisis de TAG⁷.

1.3. Descripción de la tecnología de interés

1.3.1. Denominación común Internacional y formulación solicitada

Denominación Común Internacional: Escitalopram 10 mg

⁷ BMJ Best Practice. Generalised anxiety disorder. [actualizado 24 ago 2023, citado 5 nov 2024]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com>

Forma farmacéutica: Tableta

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina⁸

Código ATC: N06AB10

1.3.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción⁹:

Escitalopram es el enantiómero S del citalopram racémico, además es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (5-HT), con una alta afinidad por el sitio primario de unión. También se une a un sitio alostérico del transportador de la serotonina, con una afinidad 1000 veces menor.

Escitalopram posee una baja o nula afinidad por una serie de receptores como el 5-HT_{1A}, el 5-HT₂, los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, el α_1 , el α_2 , los β adrenérgicos, los histaminérgicos H₁, los colinérgicos muscarínicos, los benzodiazepínicos y los opioides.

1.3.3. Farmacocinética¹⁰

a. Absorción

La absorción es casi completa e independiente de la ingestión de alimentos. El tiempo medio para alcanzar la concentración máxima (T_{máx media}) es de 4 horas tras dosis múltiples. Al igual que con citalopram racémico, la biodisponibilidad absoluta de escitalopram se espera que sea del 80% aproximadamente.

b. Distribución.

El volumen aparente de distribución (V_d) tras la administración oral es de 12 a 26 L/kg aproximadamente. La unión del escitalopram y de sus metabolitos principales a las proteínas plasmáticas (UPP) es inferior al 80%, siendo aproximadamente un 55%.

c. Metabolismo.

Escitalopram se metaboliza en el hígado a los metabolitos desmetilado (S-desmetilcitalopram) y didesmetilado (S-didesmetilcitalopram). Ambos metabolitos no se consideraron activos. Por otro lado, el nitrógeno se puede oxidar para formar el metabolito N-óxido. Tanto la molécula original como los metabolitos se excretan parcialmente como glucurónidos. Tras la administración de dosis múltiples las concentraciones medias de los metabolitos desmetilado y didesmetilado suelen ser 28-31% y <5% de la concentración de escitalopram, respectivamente. La biotransformación de escitalopram al metabolito desmetilado, está mediada principalmente por la CYP2C19, aunque es posible que las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 contribuyan a la misma.

d. Excreción.

8 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Escitalopram [Internet]. [citado el 03 de marzo de 2025]. Disponible en: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=N06AB10

9 CIMA AEMPS. Escitalopram CINFA 10 mg Comprimidos Recubiertos Con Pelicula EFG [Internet]. [actualizado ene 2021, citado 04 mar 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71430/FT_71430.html#5.1.

10 Drugbank Online. Escitalopram. [Internet]. [Citado el 03 mar 2025]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/>

Escitalopram y sus metabolitos principales se eliminan por vía hepática y vía renal, siendo el aclaramiento hepático aparente de aproximadamente 90% de la dosis total y posee un aclaramiento renal de 8% como fármaco inalterado en orina. La vida media de eliminación tras dosis múltiples es de aproximadamente 30 horas y el aclaramiento plasmático oral de 0,6 L/min, aproximadamente. Los principales metabolitos tienen una vida media significativamente más larga (54 h el S-desmetilcitalopram aprox.).

1.3.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

Las indicaciones aprobadas por la FDA, EMA y MHRA se resumen en la tabla 2:

Tabla 2. Indicaciones aprobadas por la FDA, EMA y MHRA

Indicaciones	FDA ¹¹	EMA/MHRA ¹²
Escitalopram 10 mg tabletas	<ul style="list-style-type: none">Trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos y pacientes pediátricos de 12 años y mayores.Trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos y pacientes pediátricos de 7 años y mayores.	<ul style="list-style-type: none">Tratamiento de episodios depresivos mayores.Tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia.Tratamiento del trastorno de ansiedad social (fobia social).Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.

Fuente: fichas técnicas FDA y EMA

1.3.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Escitalopram no está incluido en la 23ra Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, únicamente se menciona como alternativa terapéutica a la fluoxetina, dentro del apartado de medicamentos para los trastornos de ansiedad¹³.

1.3.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Escitalopram 10 mg no se encuentra incluido en el PNUME¹⁴.

¹¹ Food and Drug Administration. Escitalopram oxalate tablet label. Actualizado oct 2023. [Citado el 03 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/>.

¹² Electronic medicines compendium. Summary of Product Characteristics: Ciprallex 10 mg. Accedido el 03 Mar 2025. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7718/smpc>

¹³ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 23rd List. 2023. [Internet]. [Accedido el 4 Mar 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371090/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02-eng.pdf?sequence=1>

¹⁴ Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2023. Fecha de acceso Feb 2025

II. PREGUNTA CLINICA

Para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en pacientes adultos con cáncer, ¿escitalopram es más eficaz y seguro que otras opciones farmacológicas del PNUME?

Tabla 3. Pregunta clínica.

Formulación PICO	
Población	Pacientes adultos con trastorno de ansiedad generalizada con cáncer
Intervención	Escitalopram 10 mg tableta
Comparador	Sertralina 50 mg tableta Fluoxetina 20 mg tableta Mirtazapina 30 mg tableta Amitriptilina 25 mg tableta
Outcome (Desenlace)	Tasa de respuesta al tratamiento Disminución de los puntajes en la escala de ansiedad (Hamilton) Eventos adversos Descontinuación del tratamiento

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. 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 Haynes¹⁵ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS).
- Revisiones sistemáticas (RS) y/o metaanálisis.

¹⁵Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- Ensayos controlados aleatorizados (ECA).
- Estudios observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

Fuentes de información:

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

La estrategia de búsqueda se dividió en bloques, cada bloque a su vez incluyó dentro de su consulta de búsqueda términos *MeSH* y *All fields* unidos mediante los términos booleanos AND y OR. La estrategia se describe en el anexo N° 1

3.2. 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,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / cohortes).
- Tiempo de publicación: estudios publicados hasta el 4 de marzo del 2025.

3.3. Criterios de exclusión

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

Los motivos de exclusión de estudios filtrados de la búsqueda se especifican en el anexo N°2

3.4. Estudios identificados y seleccionados

No se encontraron sumarios, guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, ni ensayos clínicos que respondieran a la pregunta clínica de interés.

IV. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1. Sumarios

UPTODATE, DYNAMED y BMJ Best Practice

No se encontraron monografías que proporcionen información pertinente para responder a la pregunta clínica

4.2. Guías de práctica clínica

No se encontraron guías de práctica clínica que respondan la pregunta clínica.

V. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

No se encontraron ETS que respondan a la pregunta clínica.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1. Revisiones sistemáticas

No se encontraron revisiones sistemáticas de estudios primarios que respondan la pregunta clínica en eficacia.

6.2. Ensayos clínicos aleatorizados

No se encontraron ensayos clínicos que respondan la pregunta clínica en eficacia.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1. Revisiones sistemáticas y metaanálisis

No se encontraron revisiones sistemáticas de estudios primarios que respondan la pregunta clínica en seguridad.

7.2. Ensayos clínicos aleatorizados

No se encontraron ensayos clínicos que respondan la pregunta clínica en seguridad.

7.3. Estudios observacionales

No se encontraron estudios observacionales que respondan la pregunta clínica en seguridad.

7.4. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)

El CENAFyT, al 5 de noviembre de 2024, tiene registrado 74 reportes de casos de reacciones adversas asociadas al principio activo escitalopram, el grupo etario más frecuente fue el de 18 – 44 años con un 33.8%, el sexo más frecuente fueron las mujeres con 77.0%, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (14.9%), mareos (13.5%), somnolencia (12.2%), ansiedad (10.8%), diarrea (10.8%) y cefalea (10.8%). El fármaco concomitante más común

reportado fue clonazepam en un 16.3%. En cuanto al grado de seriedad, 8 casos fueron catalogados como serios, de los cuales 4 casos derivaron en muerte¹⁶.

7.5. VigiAccess

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) para los fármacos de interés, que para escitalopram desde 2003 hasta el 2 de marzo del 2025 se recuperaron un total de 47,147 sospechas de reacciones adversas al medicamento, con un total de 93,891 reacciones adversas.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en VigiAccess

Nº	TERMINOLOGÍA WHO-ART	Escitalopram ¹⁷
1	Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	846
2	Trastornos cardíacos	3,008
3	Trastornos congénitos, familiares y genéticos	633
4	Trastornos del oído y laberinto	917
5	Trastornos endocrinos	524
6	Trastornos oculares	1,694
7	Trastornos gastrointestinales	9,258
8	Trastornos generales y del sitio de administración	11,796
9	Trastornos hepatobiliares	776
10	Trastornos del sistema inmune	868
11	Infecciones e infestaciones	941
12	Injuria, envenenamiento y complicaciones procedimentales	6,693
13	Investigaciones	4,700
14	Trastornos del metabolismo y nutrición	3,486
15	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	2,686
16	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	253
17	Trastornos del sistema nervioso	15,151
18	Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	560
19	Problemas del producto	1,367
20	Trastornos psiquiátricos	14,368
21	Trastornos renales y urológicos	1,186
22	Trastornos del sistema reproductor y mamas	1,935
23	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	2,350
24	Trastornos de piel y tejido subcutáneo	4,889
25	Circunstancias sociales	707
26	Procedimientos médicos y quirúrgicos	516
27	Trastornos vasculares	1,783
TOTAL DE REGISTROS		93,891

16 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: 16 Feb 2025]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

17 WHO. Uppsala Monitoring Centre. Escitalopram. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 4 Mar 2025]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

7.6. EudraVigilance

En la base de datos EudraVigilance ¹⁸ de la Agencia Europea de Medicamentos indica que para escitalopram hasta el 2 de marzo del 2025 se reportaron 25,704 casos de sospecha de reacciones adversas divididos de la siguiente forma:

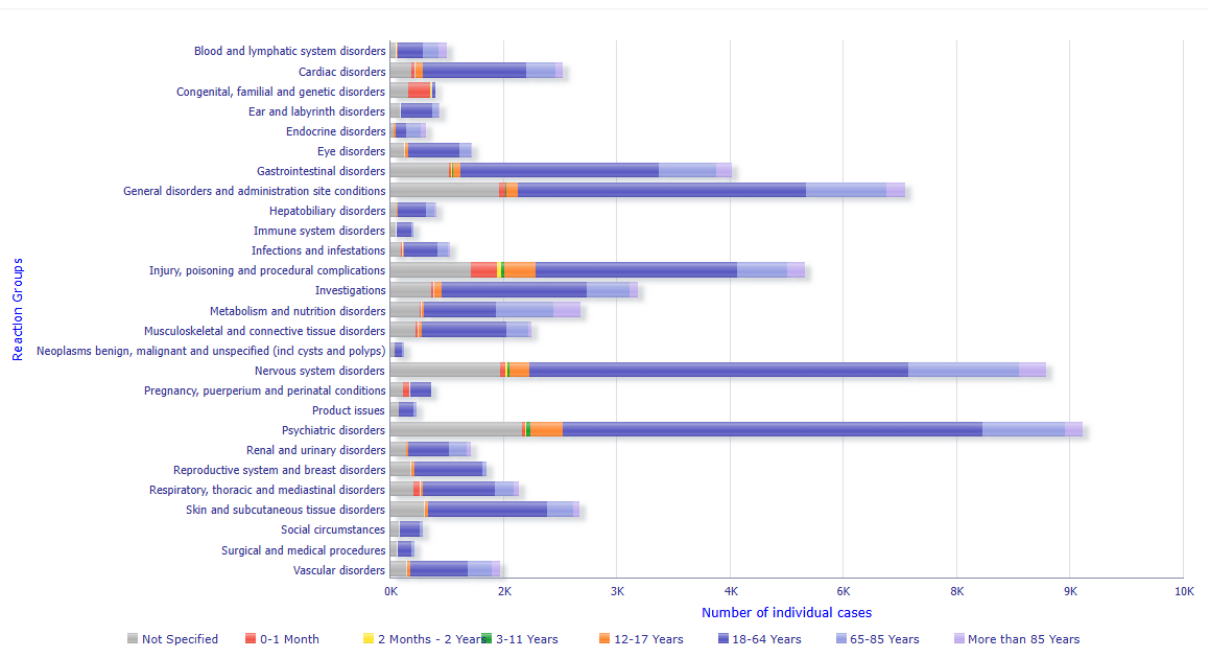


Figura 1. Sospechas de reacciones adversas a escitalopram según EudraVigilance

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

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)¹⁹, la misma que se complementa con el catálogo de precios de MINSA y GORES (CATPREC)²⁰. Ahora bien, en aquellos casos en donde no se encuentre información pública se empleará la información disponible en el observatorio de precios de productos farmacéuticos de la DIGEMID²¹.

¹⁸ EMA. EudraVigilance. Quetiapina. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: 12 Ene 2025]. Disponible en: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#

¹⁹ Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado. Portal de datos abiertos del OSCE. Actualizado al 31 de enero de 2025. Fecha de consulta: 5 mar 2025. Disponible en: <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key>

²⁰ Seguro integral de Salud. Listado de precios de operación. Actualizado el 8 ene 2025. Consultado el 5 mar 2025. Disponible en: <https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>

²¹ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio peruano de productos farmacéuticos. Actualizado el 5 mar 2025. Consultado el 5 mar 2025. Disponible en: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe>

En la siguiente tabla se presentan los precios para cada una de las tecnologías bajo evaluación. Es preciso destacar que el precio para Escitalopram 10mg y los comparadores se obtuvo a través de la fuente pública CONOSCE.

Tabla 5. Precios de las tecnologías sanitarias bajo evaluación.

Tecnología sanitaria	Presentación	Tipo	Precio	Año	Fuente	Detalles
Escitalopram	10 mg TAB	Alternativa de interés	S/0.12	2024	CONOSCE	Promedio ponderado
Sertralina	50 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.07	2024	CONOSCE	Promedio ponderado
Fluoxetina	20 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.07	2024	CONOSCE	Precio mediana
Mirtazapina	30 mg TAB	Alternativa comparadora	S/0.19	2023	CONOSCE	Precio promedio

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 6. Estimación de los costos de tratamiento por paciente (escitalopram 10 mg)

Tecnologías sanitarias	Posología ^{1/2}	Unidades por dosis	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incremental
					Unitario	Total ³	
Alternativa de interés	10mg diarios, durante 1 año	1	365	S/0.12	S/44	S/66	-
	Escitalopram 10mg						
	20mg diarios, durante 1 año	2	730		S/88		
Alternativa comparadora 1	30 mg diarios, durante 1 año	1	365	S/0.19	S/69	S/104	-S/38
	Mirtazapina 30 mg						
Alternativa comparadora 2	20mg diarios, durante 1 año	1	365	S/0.07	S/26	S/51	S/15
	Fluoxetina 20 mg						
Alternativa comparadora 3	60mg diarios, durante 1 año	3	1095		S/77		
	Sertralina 50 mg	25mg diarios, durante 1 año	1	365	S/0.07	S/26	S/64

Tecnologías sanitarias	Posología ^{1/2}	Unidades por dosis	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incremental
					Unitario	Total ³	
	200mg diarios, durante 1 año	4	1460		S/102		

1/ Uptodate Inc. [Drug information]. Lexi-Drugs, Uptodate Lexidrug Recuperado el 28 ene 2025. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

2/ Micromedex. Drug information. [Citado el 28 ene 2025]. Disponible en: <https://www.micromedex.com>

3/ Para las alternativas en evaluación se consideró el costo promedio

Elaboración propia

Se observa que el costo promedio de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con Escitalopram 10 mg asciende a S/ 66, en contraste, el costo promedio con los comparadores oscila entre S/ 51 y S/ 104. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés (escitalopram 10 mg) representará, en promedio, un gasto adicional de aproximadamente 11% menos a lo que podría requerirse con alguna de las alternativas.

Respecto a los costos agregados de tratamiento considerando escitalopram 10 mg 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/3,652,460, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre S/2,840,802 y S/ 5,783,062, respectivamente.

Tabla 7. Estimación de los costos de tratamiento agregados (escitalopram 10 mg).

	Tecnologías sanitarias	Número de casos*	Costo por paciente	Costo agregado	Costo agregado incremental
Alternativa de interés 1	Escitalopram 10mg	55,593	S/66	S/3,652,460	-
Alternativa comparadora 1	Mirtazapina 30 mg	55,593	S/104	S/5,783,062	-S/2,130,602
Alternativa comparadora 2	Fluoxetina 20 mg	55,593	S/51	S/2,840,802	S/811,658
Alternativa comparadora 3	Sertralina 50 mg	55,593	S/64	S/3,551,003	S/101,457

(*) 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

Elaboración propia

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, 11% menos a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una menor presión presupuestal.

IX. RESUMEN EJECUTIVO

- El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es uno de los trastornos mentales más comunes tanto en entornos comunitarios como hospitalarios. Se asocia con un mayor uso de los servicios de atención médica. Los casos de TAG en Perú según el último registro anual de REUNIS son de 55,593 casos; la prevalencia a nivel mundial a lo largo de la vida es de 3.7%. La edad media de inicio en la mayoría de los casos es a partir de los 30 años. Los factores asociados son de origen genético, cognitivos, psicológicos y de desarrollo.
- Los principales objetivos del tratamiento del TAG son mejorar los síntomas de ansiedad, mejorar la calidad de vida y mejorar el estado funcional. El tratamiento consiste en intervenciones psicológicas, tales como la terapia cognitiva-conductual, entre otros y las intervenciones farmacológicas. Respecto al tratamiento farmacológico, se usan generalmente como primera línea los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), dentro de los cuales se encuentra el escitalopram.
- El escitalopram, como ISRS, posee una elevada afinidad al sitio primario de unión del receptor 5-HT comparado con otros ISRS. En cuanto a la farmacocinética, posee una elevada biodisponibilidad, una amplia distribución a tejidos, un moderado grado de unión a proteínas plasmáticas, un metabolismo hepático por los citocromos CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6, generando los metabolitos desmetilado y didesmetilado (inactivos), y la eliminación es hepática en mayor medida, seguido de la renal, con una vida media aproximada de 30 horas.
- En los sumarios y guías de práctica clínica no se mencionan las patologías solicitadas en la pregunta clínica, sino más bien por separado.
- En el apartado de evaluaciones de tecnologías sanitarias, no se encontraron ETS que respondan la pregunta PICO, sino en patologías como depresión o incluidas dentro de trastornos psiquiátricos como población general.
- En cuanto a la evaluación de la efectividad, no se encontraron revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos que respondan la pregunta clínica.
- En cuanto a la evaluación de la seguridad, no se encontraron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos u estudios observacionales que respondan la pregunta PICO. Respecto a las bases de datos de farmacovigilancia las reacciones adversas más frecuentes fueron las de tipo psiquiátrico y las del sistema nervioso central.
- En cuanto a la evidencia de costos, la presentación de tableta de 10 mg posee un costo de S/ 0.12, llegando a un costo promedio anual de 66 soles. Comparado con las alternativas del PNUME, escitalopram representaría en promedio 11% menos de gastos, generando una menor presión presupuestal.

X. DECISIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Escitalopram 10 mg en tabletas para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en pacientes adultos con cáncer, el equipo técnico responsable de elaborar la Lista Complementaria de Medicamentos para el Tratamiento de Enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), determina que no se ha identificado evidencia directa que respondiera a la pregunta clínica formulada para respaldar su inclusión a la Lista. Por lo tanto, decide **no incluir la olanzapina 10mg tableta a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de salud mental al PNUME.**

ANEXOS
Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de información

Fecha de búsqueda: 4 de marzo 2025 (Medline, Cochrane).

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultados
MEDLINE PUBMED	1. Población	
	(((((generalized anxiety disorder[MeSH Terms]) OR (anxiety[MeSH Terms])) OR (generalized anxiety disorder[Title/Abstract])) OR (anxiety[Title/Abstract])) AND (((neoplasms[MeSH Terms]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer[Title/Abstract])))	7,682
	2. Intervención	
	((escitalopram[MeSH Terms]) OR (escitalopram[Title/Abstract]))	3,622
	3. Guías de práctica clínica	
	(((((guidelines as topic[MeSH Terms]) OR (guideline[Publication Type])) OR (practice guideline[Publication Type])) OR (clinical practice guideline*[Title/Abstract])) OR (clinical guideline[Title/Abstract]))	229,981
	4. Revisión sistemática	
	(((((((((meta-analysis as topic[MeSH Terms]) OR (meta analy*[Title/Abstract])) OR (metaanaly*[Title/Abstract])) OR (meta-analy*[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Publication Type])) OR (systematic review[Publication Type])) OR (systematic reviews as topic[MeSH Terms])) OR (systematic review*[Title/Abstract])) OR (systematic overview*[Title/Abstract]))	558,908
5. Ensayo clínico aleatorizado		
(((((((((clinical trials as topic[MeSH Terms]) OR (randomized controlled trial[Publication Type])) OR (clinical trial[Publication Type])) OR (controlled clinical trial[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract])) OR (placebo[Title/Abstract])) OR (randomly[Title/Abstract])) OR (trial[Title])) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])))	1,851,028	
Resultado final		
#1 AND #2	14	
COCHRANE LIBRARY	Población	
	(Generalized anxiety disorder OR anxiety) AND (cancer OR neoplasm)	915
	Intervención	
	escitalopram	2,292
Resultado final		
(Generalized anxiety disorder OR anxiety) AND (hypertension OR cardiovascular disease* OR atrial fibrillation OR coronary	13	

	syndrome OR cardiac failure) AND escitalopram	
UPTODATE	"anxiety cancer"	1
DYNAMED	"anxiety cancer"	0
BMJ BEST PRACTICE	"anxiety cancer"	0

Anexo N°2. Motivos de exclusión de estudios filtrados por búsqueda

Se mencionan los estudios obtenidos a través de la búsqueda y el motivo de exclusión de la pregunta PICO

N°	Artículo excluido	Tipo de estudio	Motivo de exclusión
1	Rosenblat <i>et al.</i> (2023) ²²	Revisión sistemática	La población fueron pacientes con trastorno depresivo mayor y la intervención fueron los tratamientos serotoninérgicos psicodélicos (psilocibina).
2	Aftab <i>et al.</i> (2021) ²³	Revisión narrativa	Revisión que da a conocer los avances en psicofarmacología geriátrica.
3	Bates <i>et al.</i> (2022) ²⁴	Revisión narrativa	Revisión que da a conocer las implicaciones entre la prescripción de opioides a largo plazo, el trastorno por uso de opioides y depresión en pacientes con cáncer.
4	Zhao <i>et al.</i> (2024) ²⁵	Estudio observacional retrospectivo	El estudio planteó comparar la eficacia de antidepresivos (escitalopram, duloxetine, sertralina, venlafaxina y vortioxetina) en pacientes con ansiedad y depresión con cáncer.
5	Wang <i>et al.</i> (2024) ²⁶	Revisión narrativa	Revisión que se enfoca en el entendimiento de del uso de psilocibina en trastorno depresivo mayor tomando como base los ensayos clínicos.
6	Lavan <i>et al.</i> (2022) ²⁷	Estudio observacional retrospectivo	El estudio tuvo como objetivo caracterizar el perfil clínico, eficacia y tolerabilidad de antidepresivos en población pediátrica con cáncer.
7	Zosen <i>et al.</i> (2023) ²⁸	Estudio <i>in vitro</i>	El estudio investigó el efecto de escitalopram y venlafaxina en marcadores moleculares en células nerviosas humanas.
8	Schillani <i>et al.</i> (2011) ²⁹	Serie de casos	El estudio busco evaluar los efectos de escitalopram en el polimorfismo

²² Rosenblat JD, Husain MI, Lee Y, McIntyre RS, Mansur RB, Castle D, Offman H, Parikh SV, Frey BN, Schaffer A, Greenway KT, Gareil N, Beaulieu S, Kennedy SH, Lam RW, Milev R, Ravindran AV, Tourjman V, Ameringen MV, Yatham LN, Taylor V. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Report: Serotonergic Psychedelic Treatments for Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry*. 2023 Jan;68(1):5-21. doi: 10.1177/07067437221111371. Epub 2022 Aug 17.

²³ Aftab A, Lam JA, Liu F, Ghosh A, Sajatovic M. Recent developments in geriatric psychopharmacology. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Mar;14(3):341-355. doi: 10.1080/17512433.2021.1882848. Epub 2021 Feb 5.

²⁴ Bates N, Bello JK, Osazuwa-Peters N, Sullivan MD, Scherrer JF. Depression and Long-Term Prescription Opioid Use and Opioid Use Disorder: Implications for Pain Management in Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Mar;23(3):348-358. doi: 10.1007/s11864-022-00954-4. Epub 2022 Mar 7.

²⁵ Zhao K, Wang Y, Liu Q, Yu Z, Feng W. Efficacy comparison of five antidepressants in treating anxiety and depression in cancer and non-cancer patients. *Front Neurosci*. 2024 Oct 30;18:1485179. doi: 10.3389/fnins.2024.1485179.

²⁶ Wang SM, Kim S, Choi WS, Lim HK, Woo YS, Pae CU, Bahk WM. Current Understanding on Psilocybin for Major Depressive Disorder: A Review Focusing on Clinical Trials. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2024 May 31;22(2):222-231. doi: 10.9758/cpn.23.1134. Epub 2023 Nov 30.

²⁷ Lavan O, Peled O, Avishai-Neumann M, Weizman A, Yahel A, Apter A, Valevski A, Fennig S, Stein J, Benaroya-Milshtein N. Psychopharmacology in the Pediatric Oncology and Bone Marrow Transplant Units: Antidepressant Treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2022 Apr;32(3):153-161. doi: 10.1089/cap.2021.0083. Epub 2022 Mar 7.

²⁸ Zosen D, Kondratskaya E, Kaplan-Arabaci O, Haugen F, Paulsen RE. Antidepressants escitalopram and venlafaxine up-regulate BDNF promoter IV but down-regulate neurite outgrowth in differentiating SH-SY5Y neurons. *Neurochem Int*. 2023 Oct;169:105571. doi: 10.1016/j.neuint.2023.105571. Epub 2023 Jul 13.

²⁹ Schillani G, Capozzo MA, Era D, De Vanna M, Grassi L, Conte MA, Giraldi T. Pharmacogenetics of escitalopram and mental adaptation to cancer in palliative care: report of 18 cases. *Tumori*. 2011 May-Jun;97(3):358-61. doi: 10.1177/030089161109700317.

			genético del transportador de serotonina (SERT) en pacientes con cáncer que requieren cuidados paliativos con depresión, ansiedad y adaptación mental.
9	Irrázaval <i>et al.</i> (2016) ³⁰	Revisión narrativa	Se revisó la evidencia del uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama.
10	Pasquini <i>et al.</i> (2006) ³¹	Estudio observacional	El estudio tuvo como objetivo evaluar la factibilidad de un proyecto de tamizaje para la detección y tratamiento de trastorno de ansiedad en pacientes con cáncer.
11	Rodríguez Vega <i>et al.</i> (2011) ³²	Ensayo clínico aleatorizado	La población fueron los pacientes oncológicos con depresión usando terapia combinada con escitalopram.
12	Auyeung <i>et al.</i> (2009) ³³	Ensayo clínico aleatorizado	Es el protocolo de un ensayo clínico en pacientes con melanoma en tratamiento con interferón alfa y fármacos que intervienen en el metabolismo de serotonina y dopamina.
13	Genovese <i>et al.</i> (2016) ³⁴	Reporte de caso	El estudio da a conocer una asociación entre el uso de medicación psiquiátrica y el síndrome de ovario poliquístico.
14	Kim <i>et al.</i> (2019) ³⁵	Ensayo clínico no aleatorizado	Es un protocolo de un ensayo clínico que pretende investigar el cuidado colaborativo en pacientes con cáncer pulmonar de reciente diagnóstico.
15	Vita <i>et al.</i> (2023) ³⁶	Revisión sistemática	En la revisión se evaluó la eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad de los antidepresivos para el tratamiento de la depresión en pacientes adultos con cáncer.
16	Salt <i>et al.</i> (2017) ³⁷	Revisión sistemática	El estudio evaluó la efectividad de la farmacoterapia para tratar síntomas de ansiedad en adultos en cuidados paliativos.

³⁰ Irrázaval O ME, Gaete G L. Elección del mejor antidepresivo en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno: revisión de la evidencia básica y clínica [Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence]. *Rev Med Chil.* 2016 Oct;144(10):1326-1335. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872016001000013.

³¹ Pasquini M, Biondi M, Costantini A, Cairoli F, Ferrarese G, Picardi A, Sternberg C. Detection and treatment of depressive and anxiety disorders among cancer patients: feasibility and preliminary findings from a liaison service in an oncology division. *Depress Anxiety.* 2006;23(7):441-8. doi: 10.1002/da.20198.

³² Rodríguez Vega B, Palao A, Torres G, Hospital A, Benito G, Pérez E, Dieguez M, Castelo B, Bayón C. Combined therapy versus usual care for the treatment of depression in oncologic patients: a randomized controlled trial. *Psychooncology.* 2011 Sep;20(9):943-52. doi: 10.1002/pon.1800. Epub 2010 Aug 4.

³³ Auyeung SF, Long Q, Royster EB, Murthy S, McNutt MD, Lawson D, Miller A, Manatunga A, Musselman DL. Sequential multiple-assignment randomized trial design of neurobehavioral treatment for patients with metastatic malignant melanoma undergoing high-dose interferon-alpha therapy. *Clin Trials.* 2009 Oct;6(5):480-90. doi: 10.1177/1740774509344633. Epub 2009 Sep 28.

³⁴ Genovese A, Smith T, Kramer H, Augustyn M. "Is It Her Hormones?": Psychiatric Diagnoses and Polycystic Ovarian Syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2016 Jan;37(1):103-4. doi: 10.1097/DBP.0000000000000243.

³⁵ Kim SY, Kim SW, Shin IS, Oh IJ, Park CK, Kim YC, Kim JM. Collaborative Care to Relieve Psychological Distress in Patients with Medically Inoperable Lung Cancer: Design and Rationale for a Clinical Trial. *Psychiatry Investig.* 2019 Jul;16(7):547-553. doi: 10.30773/pi.2019.03.09. Epub 2019 Jul 25.

³⁶ Vita G, Compri B, Matcham F, Barbui C, Ostuzzi G. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 3. Art. No.: CD011006. DOI: 10.1002/14651858.CD011006.pub4.

³⁷ Salt S, Mulvaney CA, Preston NJ. Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD004596. DOI: 10.1002/14651858.CD004596.pub3.