

# Informe final de posicionamiento para el tratamiento de la depresión y ansiedad con enfoque de APS

Posicionamiento terapéutico No 2 de 2023

Informe final

---

Diciembre de 2023



**Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud**  
Evidencia que promueve confianza

**Adriana María Robayo García**

Directora Ejecutiva

**Luz Mery Barragán González**

Subdirectora General y de Operaciones

**Juan Camilo Vargas González**

Unidad de síntesis y gestión de tecnologías  
en salud

**Luis Esteban Orozco Ramírez**

Unidad de economía de la salud

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

### **Grupo desarrollador**

#### **Dirección técnica**

Vargas González, Juan Camilo. Médico. MSc en epidemiología clínica. Doctor en epidemiología y bioestadística. Especialista en neurología. Alta especialidad en enfermedad vascular cerebral. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Orozco Ramírez Luis Esteban. Economista. MSc en economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Segura Sandino, Diana Marcela. Química farmacéutica. Especialista en economía de la salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

#### **Expertos en evaluación de efectividad y seguridad**

Arce Hernández, Nataly Johana. Enfermera profesional. MSc en epidemiología, especialista en auditoría en salud, especialista en modelos de atención integral en servicios de salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Díaz Báez David. Odontólogo, MSc en epidemiología. Estudiante de PhD en gestión de la tecnología y la innovación. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Pérez Carreño, Juan Guillermo. Médico Cirujano. MSc en bioética. MSc en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Vergara Samur, Hernán Darío. Médico Cirujano. MSc en epidemiología, MSc en VIH/SIDA. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

#### **Expertos en evaluación económica**

Navarro Castro, Cristian Eduardo. Médico cirujano y neurólogo clínico. MSc en epidemiología. Esp. en evaluación económica en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).



Rivera Vargas, Daniela. Economista y Esp. en analítica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Moreno López, Carolina. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Romano Gómez, Giancarlo. Economista y MSc. en Economía. Estudiante de maestría en Estadística Aplicada. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Bejarano Salcedo, Valeria. Estadística. MSc (c). en Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Londoño Montoya, Luisa Fernanda. Ingeniera Matemática y MSc (c) en Matemáticas Aplicadas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

López Duran, Daniel Felipe. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Ordóñez Aristizábal, Angélica. Economista. MSc. en Economía. Instituto de Evaluación de Tecnológica en Salud (IETS)

Morales Zamora, Gilberto Andrés. Ingeniero Industrial y MSc. en Ingeniería Industrial. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

### **Expertos en las tecnologías en salud**

Silva Carrillo, Geny Carolina. Química farmacéutica. MSc en salud pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

### **Profesionales clínicos participantes**

Herazo Acevedo Edwin. Médico cirujano. Especialista en psiquiatría. Especialista en gestión aplicada a los servicios de salud. MSc en historia. MSc en bioética. Doctorado en salud pública.

### **Revisores pares IETS**

Alzate, Ángel, Juan Carlos. Médico y cirujano. MSc en ciencias clínicas. Estudiante Doctorado en epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Sierra Matamoros, Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

### **Revisores del Ministerio de Salud y Protección Social**

Avellaneda Lozada Paola Astrid. Economista. Especialista en economía y gestión en salud. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud



Builes Gutiérrez Aida Mairied. Médica cirujana. Especialista en epidemiología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Cortes Serrano Giovanni. Economista. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Herrera Eslava Ana María. Química farmacéutica. MSc. Farmacología. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Márquez Llanos Diana Cecilia. Química farmacéutica. MSc en toxicología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Rozo Morales Anny Patricia. Química farmacéutica. Especialista en gerencia de calidad en salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

Valderrama Báez Dolores Amparo. Médica. Especialista en administración hospitalaria y especialista en alta gerencia del Sistema de Seguridad Social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

### **Conflictos de interés**

Los autores de este posicionamiento terapéutico declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.



## Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Vargas González JC, Orozco Ramírez LE, Segura Sandino DM, Arce Hernández NJ, Díaz-Báez D, Pérez Carreño JG, Vergara-Samur HD, Navarro Castro CE, Rivera Vargas D, Moreno López C, Romano Gómez G, Bejarano Salcedo V, Londoño Montoya LF, López Duran, DF, Ordoñez Aristizábal A, Morales Zamora GA, Silva Carillo GC, Herazo Acevedo E, Álzate Ángel JC, Sierra Matamoros FA. Informe final de posicionamiento para el tratamiento de la depresión y ansiedad con enfoque de APS. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y Ministerio de Salud y Protección Social; 2023.

## Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

## Entidad que solicita la evaluación

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS).

## Fuente de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 827 de 2023

## Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Cra. 45 No. 108A-50 Oficina 401

Bogotá, D.C., Colombia.

<http://www.iets.org.co>

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2023



## Contenido

1.	Introducción .....	13
2.	Generalidades de la condición de salud .....	15
2.1.	Trastorno de ansiedad generalizada .....	15
2.1.1.	Definición .....	15
2.1.2.	Epidemiología y carga de la enfermedad .....	15
2.1.3.	Historial natural y diagnóstico .....	17
2.1.4.	Generalidades del tratamiento .....	18
2.2.	Trastornos depresivos .....	21
2.2.1.	Definición .....	21
2.2.2.	Epidemiología y carga de la enfermedad .....	21
2.2.3.	Historial natural y diagnóstico .....	23
2.2.4.	Generalidades del tratamiento .....	23
2.3.	Trastorno mixto de ansiedad y depresión.....	24
2.4.	Referencias.....	24
3.	Alcance y objetivos.....	29
3.1.	Alcance .....	29
3.2.	Objetivos.....	29
3.3.	Pregunta de investigación de efectividad y seguridad .....	30
3.4.	Criterios de exclusión para el posicionamiento .....	35
3.4.1.	Población no incluida.....	35
3.4.2.	Intervenciones no incluidas .....	35
3.4.3.	Desenlaces no incluidos.....	35
4.	Evaluación de efectividad y seguridad.....	36
4.1.	Metodología .....	36



4.1.1.	Búsqueda de información.....	36
4.1.2.	Tamización de referencias y selección de estudios .....	37
4.1.3.	Extracción de información .....	38
4.1.4.	Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios .....	38
4.1.5.	Evaluación de la certeza en la evidencia.....	38
4.1.6.	Síntesis de la evidencia.....	39
4.2.	Resultados.....	39
4.2.1.	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios .....	39
4.2.2.	Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios.....	39
4.2.3.	Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad .....	40
4.3.	Referencias.....	48
5.	Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características	50
5.1.	Generalidades del grupo terapéutico.....	50
5.2.	Principios activos que conforman el grupo terapéutico .....	51
5.3.	Mecanismos de acción.....	54
5.4.	Esquemas de dosificación.....	61
5.5.	Eventos adversos .....	67
5.5.1.	Interacciones medicamentosas.....	67
5.6.	Información de vigilancia poscomercialización.....	71
5.7.	Información de vigilancia Listado de registros sanitarios de las tecnologías.....	72
5.8.	Referencias.....	72
6.	Evaluación económica.....	74
6.1.	Metodología .....	74
6.1.1.	Problema de decisión.....	74





6.1.2.	Métodos de modelación .....	79
6.1.2.1.	Revisión de literatura de evaluaciones económicas.....	79
6.1.2.2.	Modelo de decisión.....	81
6.1.3.	Identificación, medición y valoración de los costos .....	82
6.1.4.	Probabilidades .....	90
6.1.5.	Desenlaces y valoración .....	91
6.1.6.	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad .....	92
6.2.	Resultados.....	93
6.2.1.	Caso base.....	93
6.2.2.	Análisis de sensibilidad .....	97
6.3.	Conclusiones .....	109
6.4.	Referencias.....	109
7.	Valoración del posicionamiento terapéutico .....	115
7.1.1.	Sinopsis de resultados de efectividad y seguridad.....	115
7.2.	Metodología .....	116
7.2.1.	Desarrollo del panel.....	116
7.2.1.1.	Participantes .....	117
7.2.2.	Conducción del panel de posicionamiento terapéutico .....	117
7.2.3.	Votación.....	117
7.3.	Resultados.....	120
7.4.	Recomendación de posicionamiento terapéutico .....	127
7.5.	Limitaciones.....	127
7.6.	Conclusiones .....	128
7.7.	Consideraciones adicionales.....	129
7.8.	Referencias.....	129



## Listado de tablas

Tabla 4-1. Pregunta 1.....	30
Tabla 4-2. Pregunta 2.....	30
Tabla 4-3. Pregunta 3.....	31
Tabla 4-4. Pregunta 4.....	32
Tabla 4-5. Pregunta 5.....	32
Tabla 4-6. Pregunta 6.....	33
Tabla 4-7. Pregunta 7.....	33
Tabla 4-8. Pregunta 8.....	34
Tabla 5-1. Principios activos empleados en el tratamiento de la depresión y ansiedad ...	52
Tabla 5-2. Esquemas de dosificación de los medicamentos empleados en el tratamiento de la depresión y ansiedad .....	61
Tabla 5-3. Interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de la depresión y ansiedad.....	68
Tabla 6-1. Población objetivo y subgrupos poblacionales .....	75
Tabla 6-2. Alternativas terapéuticas evaluadas por cada grupo poblacional.....	76
Tabla 6-3. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación .....	84
Tabla 6-4. Costos del tratamiento farmacológico mensual en pacientes de 18 a 65 años	87
Tabla 6-5. Costos del tratamiento farmacológico mensual en pacientes mayores de 65 años .....	88
Tabla 6-6. Costo total de los eventos en salud.....	89
Tabla 6-7. Utilidades del modelo.....	92
Tabla 6-8. Resultados caso base pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión moderada.....	94
Tabla 6-9. Resultados caso base pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado .....	94



Tabla 6-10. Resultados caso base pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado .....	95
Tabla 6-11. Resultados caso base pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada .....	96
Tabla 6-12. Resultados caso base pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada.....	97
Tabla 7-1. Resultados de la votación por experto de la pregunta 1. En pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión moderada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? .....	120
Tabla 7-2. Resultados de la votación por experto de la pregunta 2. En pacientes mayores de 65 años con depresión moderada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? .....	121
Tabla 7-3. Resultados de la votación por experto de la pregunta 3. En pacientes de 18 a 65 años con depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? .....	121
Tabla 7-4. Resultados de la votación por experto de la pregunta 4. En pacientes mayores de 65 años con depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? .....	122
Tabla 7-5. Resultados de la votación por experto de la pregunta 5. Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? .....	122
Tabla 7-6. Resultados de la votación por experto de la pregunta 6. Pacientes de mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? .....	122
Tabla 7-7. Resultados de la votación por experto de la pregunta 7. Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de ansiedad generalizada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? .....	123
Tabla 7-8. Resultados de la votación por experto de la pregunta 8. Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de ansiedad generalizada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías? .....	123
Tabla 7-9. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de depresión moderada.....	124
Tabla 7-10. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de con depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado. ....	125



Tabla 7-11. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión. .... 126

Tabla 7-12. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de ansiedad generalizada..... 126



## Listado de figuras

Figura 5-1. Medicamentos con indicación INVIMA en depresión pertenecientes al nivel anatómico N: Sistema nervioso –Psicoanalépticos..... **¡Error! Marcador no definido.**

Figura 5-2. Medicamentos con indicación INVIMA en depresión pertenecientes al nivel anatómico N: Sistema nervioso – Antiepilépticos y psicolépticos**¡Error! Marcador no definido.**

Figura 6-1. Árbol de decisiones ..... 82

Figura 7-1 Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico para cada grupo poblacional ..... 118



### Abreviaturas

ATC	Código de clasificación anatómica-terapéutica-química
ADRES	Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil
ASD	Análisis de sensibilidad determinístico
ASP	Análisis de sensibilidad probabilístico
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión.
CNPMDM	Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos
DALY	Años de Vida Ajustados por Discapacidad.
DDD	Dosis Diaria Definida
DSM-5	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición.
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido amma-aminobutírico
IC	Intervalo de Confianza
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPC	Índice de Precios al Consumidor
ISRS	Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina.
ISRSN	Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina-Noradrenalina.



Minsalud	Ministerio de Salud y Protección Social
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
ODV	O-desmetilvenlafaxina
PIBM	Países de ingresos bajos y medianos
PM	Presupuesto Máximo
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PT	Posicionamiento Terapéutico
PURMR	Precios por Unidad de Regulación de Mercados Relevantes
QALY	Años de vida ajustados por calidad
RSL	Revisiones Sistemáticas de la Literatura.
SNC	Sistema Nervioso Central
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
TAG	Trastorno de Ansiedad Generalizada
TCC	Terapia Cognitivo-Conductual
TDM	Trastorno Depresivo Mayor
VRGR	Valor de Referencia de acuerdo con la unidad de medida por Grupo Relevante



## Glosario

**AGREE** (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe): Iniciativa internacional para facilitar el diseño y evaluación de guías de práctica clínica.

**Ansiedad:** Fase emocional transitoria y variable en cuanto a intensidad y duración; ésta es vivenciada por el individuo como patológica en un momento particular, caracterizándose por una activación autonómica y somática y por una percepción consciente de la tensión subjetiva.

**Comorbilidad:** presencia de enfermedades coexistentes o adicionales a la que se está estudiando.GG

**CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión):** Sistema de clasificación de enfermedades utilizado a nivel internacional.

**DSM:** Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales. Publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría. Última versión: DSM-5-TR, 2013.

**DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición):** Una clasificación ampliamente utilizada de los trastornos mentales y un sistema de diagnóstico desarrollado por la Asociación Americana de Psiquiatría.

**Etiología:** Factores asociados a la causa u origen de alguna enfermedad.

**Factores biológicos:** Elementos relacionados con el funcionamiento del cuerpo y el cerebro que pueden contribuir a los trastornos de ansiedad, como las alteraciones en los sistemas neurobiológicos gabaérgicos y serotoninérgicos, así como anomalías estructurales en el sistema límbico.

**Factores ambientales:** Influencias del entorno externo que pueden desempeñar un papel en los trastornos de ansiedad, como estresores ambientales, hipersensibilidad y respuestas aprendidas.

**Factores psicosociales:** Aspectos emocionales y sociales que pueden aumentar el riesgo de trastornos de ansiedad, como situaciones de estrés, ambiente familiar, experiencias amenazadoras de vida y preocupaciones excesivas por temas cotidianos.

**Fisiopatología:** estudio de los procesos físicos y químicos que intervienen en la generación de enfermedad en los seres vivos.

**Historia Natural de la Enfermedad:** describe el curso de sucesos biológicos que ocurren desde antes de iniciada una enfermedad, hasta su desenlace, sin intervenciones médicas o quirúrgicas.

**Intervalo de Confianza (IC):** Un rango estadístico que proporciona una estimación de la incertidumbre en una medición o estadística.





**ISRS (Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina):** Un tipo de medicamento antidepressivo que actúa aumentando los niveles de serotonina en el cerebro.

**ISRSN (Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina-Noradrenalina):** Un tipo de medicamento antidepressivo que afecta los niveles de serotonina y noradrenalina en el cerebro.

**NICE:** Forma parte del NHS (“National Health Service” de Inglaterra). Su función es proveer a médicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas.

**Placebo:** Sustancia administrada al grupo control de un ensayo clínico, idealmente idéntica en apariencia y sabor al tratamiento experimental, de la que se cree que no tiene ningún efecto específico para aquella enfermedad.

**Prevalencia:** La proporción de personas con un hallazgo o enfermedad en una población determinada, en un momento dado.

**Psicoterapia:** Un enfoque terapéutico que implica la comunicación interpersonal entre un terapeuta y un paciente para abordar problemas de salud mental.

**Revisión sistemática de la literatura (RS):** Revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Puede incluir o no el metaanálisis.

**Trastornos depresivos:** Una categoría de trastornos mentales que involucran cambios en el estado de ánimo, incluyendo tristeza, sentimientos de vacío y ánimo irritable.

**Trastorno de ansiedad generalizada (TAG):** Un trastorno caracterizado por la presencia de preocupación, miedo o temor excesivo, tensión o activación sobre diversos acontecimientos o actividades que provoca un malestar notable o un deterioro clínicamente significativo de la actividad del individuo con carácter persistente durante al menos seis meses.

**Terapia conductual cognitiva (TCC):** Forma de intervención psicoterapéutica estructurada que utiliza diversas técnicas para intentar cambiar las creencias disfuncionales y los pensamientos automáticos negativos.



## 1. Introducción

El posicionamiento terapéutico (PT) es el “análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica de fármacos (por ejemplo, agentes antihipertensivos) o una clase de fármacos (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]) para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma categoría o clase, y para optimizar la prescripción de dichas tecnologías en términos de sus beneficios y riesgos. El alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud. Los resultados finales del posicionamiento terapéutico del MinSalud y el IETS incluyen un informe completo (revisión de efectividad y seguridad, y componente económico) y un informe resumido para los profesionales de la salud”.

Para realizar el presente posicionamiento terapéutico se conformó un grupo desarrollador en el cual participaron expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y modeladores matemáticos), químicos farmacéuticos y profesionales clínicos (médicos especialistas en psiquiatría y en neurología) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio, En el **Anexo B1** se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

El posicionamiento terapéutico consiste en la determinación de la posición de cada opción terapéutica frente a sus alternativas disponibles, las cuales deben contar con indicación específica para la condición de salud, y tener registros comercializados a la fecha de corte de la evaluación (esto significa que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados), de acuerdo con el ente regulador, a saber, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), los juicios en que se basa el ordenamiento de las intervenciones están soportados en los resultados de una evaluación de efectividad y seguridad y una evaluación económica.

Para la realización del posicionamiento terapéutico y construcción del respectivo informe se requiere agotar varias fases. La primera de ellas se refiere a la definición del alcance, búsqueda en base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés y que cuenten con registros sanitarios en los estados ya mencionados, seguido por una revisión sistemática de efectividad y seguridad, luego de la cual, se confirman las intervenciones que son candidatas para incluir en las fases posteriores de consecución de evidencia y en el ejercicio de posicionamiento. Estas intervenciones son descritas en el apartado de tecnologías sanitarias, en la cual se incluye información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas.

La fase siguiente, que se define a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, es la realización de los análisis de costo-efectividad, de acuerdo con la evidencia que esté disponible. En cualquiera de los escenarios que no sea posible los ejercicios de evaluación económica debido a la ausencia de evidencia en la literatura, se calculan los costos del tratamiento asociados a cada tecnología que hacen parte de la evidencia que orienta el ejercicio final de posicionamiento.



Finalmente, se evalúan a partir de la evidencia arrojada por la revisión de literatura, algunas consideraciones particulares del uso de las tecnologías sanitarias y que requieren de abordajes específicos dada su naturaleza o forma de indicación en la práctica clínica, esto es, algunos usos en circunstancias especiales de presentación de la condición de estudio.

Toda la evidencia recuperada permite plantear una pregunta de investigación totalmente depurada para cada grupo terapéutico que guía el ejercicio de posicionamiento, en un espacio de deliberación informado en la evidencia recuperada en cada fase del proceso. Si bien, el objetivo del posicionamiento es, como ya se mencionó, el ordenamiento de las intervenciones frente a sus alternativas disponibles en el país basado en la evidencia, otras conclusiones importantes para orientar la práctica clínica son susceptibles de obtenerse en cada fase del desarrollo de los informes de posicionamiento, y son incluidas como garantía de transparencia y conclusiones del proceso.

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen los siguientes documentos: un informe completo (evaluación de efectividad y seguridad; evaluación de costo-efectividad; valoración del posicionamiento terapéutico) y un resumen ejecutivo. Estos informes no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados pueden ser utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

El objetivo de este estudio es desarrollar un PT en el manejo de la depresión y ansiedad en pacientes mayores de 18 años con enfoque en atención primaria en salud. Este documento está dirigido a los profesionales involucrados en la prescripción de medicamentos relacionados con el trastorno de ansiedad generalizada, depresión moderada, depresión mayor y trastorno mixto de ansiedad y depresión en escenarios de Atención Primaria en Salud (APS), así como aquellos profesionales que estén involucrados en el seguimiento, como el personal de enfermería, farmacia, entre otros.



## 2. Generalidades de la condición de salud

A continuación se describe la definición, epidemiología, diagnóstico, historia natural y tratamiento de los diagnósticos objeto del actual posicionamiento.

### 2.1. Trastorno de ansiedad generalizada

#### 2.1.1. Definición

El Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), fue descrito, junto al síndrome pánico, por primera vez por Sigmund Freud, en 1895, con el nombre de Neurosis de Angustia; posteriormente en el DSM-III (1980) fue descrito y considerado como una característica residual, que se presentaba durante al menos un mes y manifestaban síntomas de tensión motora, hiperactividad vegetativa, expectativa agresiva, vigilancia y conducta exploradora. El DSM-III-R amplió de 1 a 6 meses la duración de los síntomas, finalmente, a partir del DSM-IV, el TAG dejó de constituir una categoría diagnóstica residual, para configurar una entidad independiente caracterizada por la presencia de preocupación, miedo o temor excesivo, tensión o activación sobre diversos acontecimientos o actividades que provoca un malestar notable o un deterioro clínicamente significativo de la actividad del individuo con carácter persistente durante al menos seis meses (2).

Las causas asociadas a los trastornos de ansiedad a pesar de no ser totalmente conocidas, se reconoce que están implicados tanto factores biológicos como ambientales y psicosociales (3,4). Entre los factores biológicos se han encontrado alteraciones en los sistemas neurobiológicos gabaérgicos y serotoninérgicos, así como anomalías estructurales en el sistema límbico (córtex paralímbico), una de las regiones más afectadas del cerebro. Además, se han observado ciertas alteraciones físicas y una mayor frecuencia de uso y/o retirada de medicinas, alcohol, drogas y/o sedantes y otras sustancias. Por último, existe cierta predisposición genética en la aparición de estos trastornos (4,5). Entre los factores ambientales se ha encontrado la influencia de determinados estresores ambientales, una mayor hipersensibilidad y una respuesta aprendida (5,6). Como factores psicosociales de riesgo para estos trastornos se encuentran las situaciones de estrés, el ambiente familiar, las experiencias amenazadoras de vida y las preocupaciones excesivas por temas cotidianos. Como factores predisponentes, se ha observado la influencia de las características de la personalidad. Parece ser que es la interacción de múltiples determinantes lo que favorece la aparición de estos trastornos de ansiedad (7); además, es muy común la comorbilidad con otros trastornos mentales como los trastornos del estado de ánimo (8) y en pacientes con enfermedades cardiovasculares (32,5-53,1%) (9).

#### 2.1.2. Epidemiología y carga de la enfermedad

Los trastornos mentales son frecuentes en todas las regiones del mundo y contribuyen a la morbilidad y la mortalidad prematura. En Colombia, se han llevado a cabo cuatro encuestas nacionales de salud mental (1993, 1997, 2003 y 2015), en las que se recolectó información acerca de la salud mental, los factores relacionados, los trastornos psiquiátricos y su atención (10,11). La última de estas fue la Encuesta Nacional de Salud Mental de 2015 y a ella pertenecen los datos más recientes sobre la epidemiología de los problemas de salud



mental en el país. En la clínica del trastorno de ansiedad, aproximadamente el 25% de los pacientes presentan un trastorno de ansiedad generalizada.

En Colombia, la prevalencia de vida de cualquier trastorno mental en la población adulta es de 9,1 % (11). Estos datos muestran una prevalencia menor a la reportada en estudios en otros países (12). En general, los trastornos mentales en los colombianos son más frecuentes en mujeres que en hombres, La prevalencia de cualquier trastorno de ansiedad fue de 3,9 %, 4,9 % en mujeres y 2,9 % en hombres. Los trastornos de ansiedad más frecuentemente reportados en Colombia son la fobia social (2,7 %) y el trastorno de ansiedad generalizada (1,3 %) (11). De igual forma, la prevalencia de trastornos de ansiedad es menor de la reportada en la literatura científica internacional (12). Al comparar la prevalencia de los trastornos mentales en Colombia con otros 14 estudios homólogos de otros países desarrollados y en desarrollo, se encuentra que Colombia ocupa los cinco primeros puestos en algunas enfermedades mentales: donde se lleva el cuarto puesto en los trastornos de ansiedad (13).

El TAG es la modalidad de trastorno de ansiedad más prevalente en atención primaria, es más frecuente en el sexo femenino y su momento de aparición suele ser la edad adulta temprana (14). Su curso suele ser variable, pero en general tiende a ser fluctuante y crónico, con fases de mejoría y otras de empeoramiento que generalmente se relacionan con situaciones de estrés ambiental.

Los trastornos psiquiátricos influyen en muchos aspectos de la calidad de vida y, por lo tanto, tienen un impacto importante en los QALY (Años de vida ajustados a la calidad), los trastornos de ansiedad dan cuenta del 30% de pérdidas de QALY (15)

La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto sustancial en la salud mental y el bienestar global. Mientras que un segmento de la población se adaptó a la situación, otro ha experimentado trastornos de salud mental, en ocasiones como una consecuencia directa de la infección por COVID-19 o el contexto experimentado. La pandemia también ha obstaculizado el acceso a servicios de salud mental y ha suscitado preocupación por un aumento en los casos de comportamiento suicida (16). De acuerdo con un informe de la OMS (2022) la pandemia de COVID-19 había provocado un aumento del 27,6% (intervalo de incertidumbre (II) del 95%: 25,1-30,3) de los casos de trastorno depresivo mayor (TDM) y un aumento del 25,6% (II del 95%: 23,2–28,0) de los casos de trastornos de ansiedad (TA) en todo el mundo en 2020 (16).

En general, se calculó que la pandemia había provocado 137,1 (II del 95%: 92,5–190,6) años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) adicionales por cada 100 000 habitantes por TDM y 116,1 por 100 000 habitantes (II del 95%: 79,3–163,80) por TA (16).

Los mayores aumentos de TDM y TA se encontraron en lugares muy afectados por la COVID-19, donde la movilidad de las personas fue menor y las tasas diarias de infección por COVID-19 más elevadas. Las mujeres se vieron más afectadas que los hombres, y las personas más jóvenes, especialmente las de 20 a 24 años, se vieron más afectadas que las personas mayores. Muchos países de ingresos bajos y medianos (PIBM) se contaron también entre los más afectados (16).





### 2.1.3. Historial natural y diagnóstico

La edad de inicio del TAG varía según si es un trastorno de ansiedad primario o secundario. Puede comenzar tan temprano como los 13 años cuando es el trastorno principal, pero puede retrasarse hasta los 30 años cuando es secundario a otro trastorno de ansiedad. En promedio, el TAG suele iniciarse alrededor de los 21 años. La duración promedio del TAG se ha estimado en 20 años, con fluctuaciones en la gravedad de los síntomas a lo largo de la enfermedad. Alrededor del 40% de los pacientes con TAG continúan experimentando síntomas durante 1 a 5 años, y entre el 10.1% y el 16% continúan teniendo síntomas por más de 20 años, según los criterios del DSM-III (17,18).

Los eventos de vida estresantes pueden desencadenar el desarrollo del TAG. Factores de riesgo sociales asociados con el TAG incluyen género (más común en mujeres), edad (mayor de 24 años), estado civil (separado, divorciado o viudo) y estado laboral (desempleo). Las mujeres tienen el doble de probabilidades que los hombres de padecer TAG, y esto podría relacionarse con roles de género tradicionales y el estrés asociado a ellos. Además, el TAG parece correlacionarse con factores de riesgo social que indican una vida generalmente estresante. La alta prevalencia del TAG en personas desempleadas puede reflejar el estrés social y familiar experimentado por estas personas, lo que a su vez puede dificultar su motivación para ingresar al mercado laboral (17,18).

La ansiedad puede acompañarse de síntomas físicos o psicológicos entre los que destacan(19):

Síntomas físicos:

- Sudoración, sofocos de calor, escalofríos, sequedad de boca, mareo, inestabilidad, aturdimiento, temblor, tensión muscular, cefaleas, parestesias.
- Palpitaciones, dolor precordial, disnea. Náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, estreñimiento, mareo, aerofagia, meteorismo.
- Micción frecuente.
- Problemas en la esfera sexual.

Síntomas psicológicos:

- Preocupación, aprensión, sensación de agobio.
- Miedo a perder el control, sensación de muerte inminente.
- Dificultades para la concentración, quejas de pérdidas de memoria.
- Irritabilidad, desasosiego, inquietud.
- Conductas de evitación de determinadas situaciones, inhibición psicomotora, obsesiones o compulsiones.
- Desrealización, despersonalización.
- Respuesta exagerada a pequeñas sorpresas o sobresaltos.
- Dificultad para conciliar el sueño debido a las preocupaciones.

En adición, son evaluados los criterios DSM-5 para el diagnóstico de F41.1 Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) (300.02):



- Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) sobre una gran cantidad de acontecimientos o actividades (como el rendimiento laboral o escolar), que se prolongan más de 6 meses.
- Al individuo le resulta difícil controlar este estado de constante preocupación.
- La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a otra afectación médica (p. ej., hipertiroidismo).
- La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental.

La ansiedad y preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes:

- Inquietud o impaciencia.
- Fatigabilidad fácil.
- Dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco.
- Irritabilidad.
- Tensión muscular.
- Alteraciones del sueño (dificultad para conciliar o mantener el sueño, o sensación al despertarse de sueño no reparador).

#### 2.1.4. Generalidades del tratamiento

El tratamiento del TAG tiene como objetivo aliviar los síntomas, evitar las secuelas, ayudar y/o asesorar en la resolución de problemas psicosociales, buscando la efectividad en términos de coste/beneficio. Se debe plantear un enfoque terapéutico integral, teniendo en cuenta tanto las medidas psicosociales como las biológicas y farmacológicas. La elección de la intervención debe estar determinada por las características clínicas del paciente, las preferencias del paciente y la cartera de servicios disponibles en cada centro asistencial (4).

En el tratamiento es necesario plantear técnicas que permitan al paciente aprender a controlarse paulatinamente, teniendo en cuenta que es previsible un aumento de la sintomatología en situaciones extremas. Se busca dotar al sujeto de recursos que pueda poner en marcha en cuanto detecte un aumento de los síntomas de ansiedad, sin tener que recurrir automáticamente a los fármacos (18)

#### Psicoterapia

Se define como un proceso de comunicación interpersonal entre un profesional experto (terapeuta) y un sujeto necesitado de ayuda por problemas de salud mental (paciente) que tiene como objeto producir cambios para mejorar la salud mental del segundo (20), con el propósito de hacer desaparecer, modificar los síntomas existentes, atenuar o cambiar modos de comportamiento y promover el crecimiento y desarrollo de una personalidad positiva (19).

En casos leves, están indicadas las psicoterapias de “baja intensidad” (de orientación cognitivo conductual, que incluyen programas de autoayuda o apoyo telefónico); y la asistencia a grupos psicoeducativos (21).



## Terapias cognitivo-conductuales

Está compuesta por un conjunto de técnicas que combinan aspectos tanto de la Terapia de Conducta donde se consideran los síntomas como un aprendizaje de patrones de conducta mal adaptados y tiene como finalidad la corrección de éstos y la Terapia Cognitiva que toma en cuenta los procesos afectivos y cognitivos (expectativas, creencias, pensamientos) cuya distorsión sería la causa de la sintomatología, y cuya finalidad sería la identificación y análisis de estos pensamientos y creencias disfuncionales y la relación de éstos con los síntomas, y la construcción de técnicas más adaptativas y funcionales de respuesta (22).

La Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) es un método directivo y activo donde el paciente y terapeuta trabajan en forma conjunta y estructurada a través de tareas específicas propuestas con técnicas tanto conductuales como cognitivas adaptadas de acuerdo a la sintomatología a abordar: relajación y respiración, entrenamiento autógeno, reestructuración cognitiva, exposición en vivo y diferida, detención del pensamiento, resolución de problemas, etc. (23).

## Psicoterapias psicodinámicas

Incluyen una serie de psicoterapias que tienen su origen histórico en las investigaciones de Freud y en el psicoanálisis, teniendo en común conceptos fundamentales como el conflicto entre los diferentes aspectos del Yo, la existencia de motivaciones inconscientes en nuestra conducta, la importancia de las experiencias tempranas, los mecanismos de defensa como estrategias para modular el dolor psíquico, la angustia y la consideración de la relación terapéutica como factor promotor de la comprensión del origen y mantenimiento de la sintomatología (24).

El objetivo de estas es promover a través de nuevas maneras la integración de los aspectos del yo en conflicto para funcionar y desarrollarse con más libertad y eficiencia. Algunas de las técnicas que se abordan en este grupo son la psicoterapia breve y la psicoterapia de grupo. En sus últimos desarrollos, las psicoterapias psicodinámicas han incluido aspectos de las teorías cognitivas y conductuales, que han llevado a la utilización de técnicas de intervención más directivas y con delimitación precisa de los conflictos a trabajar. Entre éstas se incluyen la psicoterapia familiar breve, la terapia interpersonal y la terapia cognitivo-analítica.

## Psicofármacos

El tratamiento farmacológico debe considerarse en los siguientes casos:

- Casos más graves, con sintomatología persistente y severa
- Casos con deterioro sociolaboral importante
- Presencia de trastornos mentales comórbidos o enfermedades físicas

Previo a prescribir medicación se discuten las distintas opciones terapéuticas con el paciente, explicando los potenciales beneficios de la medicación, los efectos secundarios, las interacciones farmacológicas, la posible existencia de síndromes de discontinuación, el





período de latencia del tratamiento y la importancia de mantener los fármacos tras la remisión de la sintomatología, con el objeto de prevenir recaídas(21).

En el tratamiento del TAG las benzodiazepinas se evitan por el riesgo de dependencia y tolerancia que presentan, en tratamientos a medio o largo plazo. No obstante se utilizan con relativa frecuencia en la práctica clínica habitual (21). Se debe ofrecer un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (ISRS) como escitalopram, sertralina o paroxetina. Los ISRS han demostrado su eficacia en la prevención de recaídas en pacientes con TAG. Estos fármacos presentan el beneficio adicional de ser efectivos contra los síntomas depresivos, las preocupaciones obsesivas y rumiaciones (características no exclusivas, aunque frecuentes de la ansiedad generalizada), con mayor efectividad que las benzodiazepinas. Los antidepresivos pueden causar sedación, vértigo, caídas, náusea y disfunción sexual (14).

Si un ISRS no es efectivo, es necesario pautar un ISRS alternativo o bien un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRSN) como venlafaxina de liberación retardada o duloxetina (25), considerando los siguientes factores: tendencia a ocasionar un síndrome de discontinuación, perfil de efectos secundarios, interacciones farmacológicas, riesgo de suicidio, toxicidad en sobredosis especialmente con venlafaxina retard y la experiencia psicofarmacológica previa del paciente con agentes concretos (21). La venlafaxina y la duloxetina no se recomiendan en pacientes con alto riesgo de arritmias cardíacas o infarto de miocardio reciente, y en pacientes hipertensos sólo se utilizarán cuando la hipertensión esté controlada.

Si el paciente no tolera un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina noradrenalina, se puede considerar el empleo de pregabalina, que se puede asociar a ciertos efectos adversos y de la que no existen estudios consistentes a largo plazo (14). En la actualidad no se recomienda el uso habitual por la relación beneficio/riesgo de: buspirona, hidroxicina o quetiapina (21). No se debe indicar una benzodiazepina o un antipsicótico para el tratamiento del TAG, excepto en el tratamiento a corto plazo, en situaciones concretas, como los episodios de crisis.

Las benzodiazepinas son agentes de segunda línea en el tratamiento de la ansiedad severa a corto plazo. La derivación al nivel de atención especializada debe hacerse en casos de TAG graves, con deterioro funcional, riesgo de suicidio, comorbilidad psiquiátrica o resistencia al tratamiento (21).

En resumen, en el tratamiento del TAG existe confusión acerca del mejor método para tratar la ansiedad generalizada con psicofármacos. El tratamiento inicial actualmente suele ser una combinación de benzodiazepinas y antidepresivos. Las dosis de benzodiazepinas se deben reducir a las 2-3 semanas, al tiempo que los antidepresivos empiezan a ser efectivos, y continuar con éstos. En el tratamiento a largo plazo de la ansiedad crónica, la paroxetina, la venlafaxina retard y el escitalopram han demostrado su eficacia en tratamientos de más de 6 meses de duración. Tras la discontinuación del tratamiento, el 20-40% de los pacientes con ansiedad generalizada recae en un plazo de 6-12 meses, por lo que éste debe mantenerse al menos 12 meses (26). En muchas personas con TAG la evolución tiende a la cronicidad y aunque mejoren con el tratamiento, las recaídas son frecuentes. Para prevenir recurrencias el tratamiento farmacológico se debe mantener al menos durante 6-12 meses,



siempre que la eficacia y la tolerabilidad sean adecuadas. La duración del tratamiento se debe adaptar a las necesidades y particularidades de cada pacientes (21).

## 2.2. Trastornos depresivos

### 2.2.1. Definición

Según DSM-5 los trastornos depresivos se relacionan cambios en el estado de ánimo que incluye tristeza, sentimientos de vacío y ánimo irritable. Estos pueden generar cambios somáticos y cognitivos que afectan la funcionalidad diaria. Según la duración, la frecuencia y la posible etiología se pueden clasificar en: 1) trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, 2) trastorno depresivo mayor (incluido episodio depresivo mayor), 3) trastorno depresivo persistente (distimia), 4) trastorno disfórico premenstrual, 5) trastorno depresivo inducido por sustancias/medicamentos, 6) trastorno depresivo debido a otra afección médica, 7) otro trastorno depresivo especificado y 9) trastorno depresivo no especificado (27). A diferencia del DSM-IV, DSM-5 separa los trastornos depresivos de los trastornos bipolares y relacionados. Los criterios diagnósticos para cada tipo de trastorno presentan pocas variaciones (28).

Para la fecha de este reporte, en Colombia se utiliza la clasificación diagnóstica de CIE-10, que incluye los trastornos depresivos en los trastornos del ánimo (afectivos). Particularmente, clasifica la depresión en dos grupos: 1) Episodios Depresivos (Código F-32), que comprende a episodio depresivo leve, episodio depresivo moderado, episodio depresivo severo sin síntomas psicóticos, episodio depresivo severo con síntomas psicóticos, otros episodios depresivos y episodio depresivo no especificado; y 2) Trastornos depresivos recurrentes (Código F-33), que comprende a trastorno depresivo recurrente leve, trastorno depresivo recurrente moderado, trastorno depresivo recurrente severo sin síntomas psicóticos, trastorno depresivo recurrente severo con síntomas psicóticos, trastorno depresivo recurrente en remisión, otros trastornos depresivos recurrentes, y trastorno depresivo recurrente no especificado (29).

### 2.2.2. Epidemiología y carga de la enfermedad

De acuerdo con el Global Burden of Disease Study, en 2019 a nivel mundial los trastornos depresivos se estimaron con una prevalencia de 3.440,1 (IC 95%: 3097,0–3817,6) por cada 100.000 personas, estandarizado por edad.(30) La clasificación por sexo muestra mayor prevalencia en las mujeres, alcanzando 4.158,4 (IC 95%: 3.746,9–4.616,3) casos por cada 100.000 personas con relación a los hombres (2.713,3 (IC 95%: 2.438,3–3.013,1) casos por cada 100.000 personas). Comparado con otros trastornos de salud mental, que incluye trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos del espectro autista, los trastornos depresivos son la principal causa de DALY para 2019. En la región de Latinoamérica y el Caribe la prevalencia de los trastornos depresivos por cada 100.000 habitantes se estimó en 3.417,1 (IC 95%: 3.079,4-3.791,4) (30).

En Colombia, la Encuesta Nacional de Salud Mental del año 2015 estimó la prevalencia de depresión en población infantil en los últimos 12 meses en 0,04% (IC 95%: 0-0,2). Se reportaron como factores asociados tener historia familiar de depresión, obesidad, dependencia psicológica, antecedentes de intento de suicidio, baja autoestima,



pensamientos negativos, disminución de la actividad física, pobreza, eventos traumáticos, entre otros (31).

En adolescentes (12 a 17 años), se identificaron más de 10 factores asociados a la presencia de trastornos depresivos, incluyendo: Historia de trastorno afectivo en los padres, sexo femenino, antecedente de abuso físico y sexual en la infancia, pensamiento de tipo rumiativo, abuso emocional, entre otros. La prevalencia para este grupo etario se estimó en 1.0% (IC 95%: 0,6-1,7). En los adultos, dentro de los factores asociados al trastorno depresivo se encontraron sexo femenino, historia familiar de depresión, desempleo, separación conyugal, eventos vitales estresantes, abuso y dependencia de sustancia, entre otros. La prevalencia en los últimos 12 meses se estimó en 1.9% (IC 95%: 1,6-2,4). En los últimos 30 días se estimó en 0.5% (IC 95%: 0,4-0,8%). Y trastorno depresivo a lo largo de toda la vida se estimó en 5.4% (IC 95%: 4,7-6,2). La encuesta diferenció dos grupos de edad para la población adulta: personas entre 18 y 44 años, y personas mayores a 44 años. La prevalencia de depresión en los últimos 12 meses fue mayor en el primer grupo, estimado en 2.4% (IC 95%: 1,8-3,1), comparado al grupo de personas mayores de 44 años, estimado en 1.3% (IC 95%: 1,0-1,9). De igual forma, la prevalencia fue mayor en aquellos viviendo en el área urbana (2.1%; IC 95: 1.7-2.7) (31).

La carga económica en Colombia para hospitalización por depresión severa o moderada en población adulta fue estimada en 162.000 millones de pesos para el año 2010. Este valor representa el acceso restringido a la atención en salud de ciertas poblaciones. Al aumentar la cobertura según los estándares de acceso a salud internacionales la estimación asciende a 339.000 millones de pesos (32).

Por otra parte, la pandemia de la COVID-19 impactó negativamente la salud mental de la población alrededor del mundo, aumentando la prevalencia de los síntomas depresivos. Una revisión sistemática de literatura realizada por Alqahtani y colaboradores tuvo como objetivo describir la prevalencia de depresión, ansiedad y estrés durante la pandemia. Se describieron prevalencias de depresión variando entre 14.6% en China hasta 34% en Nepal (33). Un estudio realizado en Colombia durante la cuarentena indicó también aumento en los síntomas depresivos de la población. Entre 1785 participantes evaluados por medio del instrumento PHQ-9, se estimó la prevalencia de depresión en Colombia en 12.9%; un aumento significativo con relación a lo reportado en 2015 por la Encuesta Nacional de Salud Mental (34).

Las variaciones entre los países de la región con relación al impacto de la pandemia en la salud mental también han sido evaluadas. Un estudio realizado en 1184 participantes de Latinoamérica encontró pocas variaciones en los síntomas de depresión entre Colombia, Chile, México, Guatemala y Cuba. Se encontró en promedio mayores síntomas depresivos en Chile y Colombia con relación a Cuba ( $p < 0.001$  para la diferencia de medias en la escala DASS) (35). De lo anterior se concluye que se requieren adicionales esfuerzos para abordar el impacto de la pandemia de la COVID-19 en la salud mental de las poblaciones, abordando todo el espectro de atención: prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.



### 2.2.3. Historial natural y diagnóstico

Existen diversos mecanismos que intervienen en la génesis del trastorno depresivo, en un rango que abarca y combina factores moleculares con comportamentales. Desde el punto de vista biológico, los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos se asocian con interrupciones circadianas y afectación del ciclo vigilia-sueño. Adicionalmente, otros mediadores como la norepinefrina, el sistema endocannabinoide, y la regulación del GABA y glutamato pueden afectar la cognición, y esto relacionarse con disminución en la concentración a mediano plazo. Finalmente, receptores muscarínicos se asocian con sentimientos de tristeza y pérdida de interés. La interacción de estos mecanismos de forma persistente facilita el establecimiento de los síntomas que constituyen los criterios diagnósticos del trastorno depresivo. La aproximación terapéutica al paciente con trastorno depresivo busca el favorecer el balance de cada uno de estos ejes fisiopatológicos (36).

El inicio del trastorno depresión es gradual a lo largo de la vida, con episodios agudos a lo largo de los años. En la mayoría de las personas el diagnóstico de trastorno depresivos se realiza en la tercera década de la vida. Bajo tratamiento, los episodios de depresión pueden remitir en 12 meses, siendo superior la tasa de recuperación en personas que son atendidas en el entorno extrahospitalario (50-60% de las personas en atención primaria) con relación al hospitalario. Sin embargo, se puede requerir de hasta 4 diferentes líneas terapéuticas para un adecuado control y remisión (37,38).

### 2.2.4. Generalidades del tratamiento

La remisión de todos los síntomas es la meta final del tratamiento a personas con trastorno depresivo. Algunos reportes, establecen como definición de respuesta al tratamiento una reducción del al menos 50% en el puntaje de síntomas en la línea de base (38,39). Las opciones disponibles varían entre tratamiento farmacológico y comportamental. Los casos de depresión leves son intervenidos con psicoterapia únicamente. La tasa de respuesta a la psicoterapia varía entre 49% y 74% según diferentes estudios; encontrándose como alternativa a la terapia presencial, el acceso vía teléfono e internet (40). La Guía de Intervención en Salud Mental mhGAP de la Organización Mundial de la Salud describe en su protocolo de manejo para personas con diagnóstico de depresión iniciar con psicoeducación, reducción del estrés y fortalecimiento del apoyo social. Asimismo, recomienda considerar intervenciones farmacológicas (41). El grupo de medicamentos más prescrito corresponde a los inhibidores de la recaptación de serotonina y a los antidepresivos tricíclicos. Otros medicamentos antidepresivos no inhibidores de la recaptación de serotonina también se encuentran disponibles para la prescripción en el cuidado primario (38).

Para aquellas personas con depresión moderada a severa, la primera línea de tratamiento incluye a los inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, bupropion y mirtazapina. Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoamino oxidasa hacen parte de alternativas terapéuticas cuando otros medicamentos no han mostrado ser eficaces. Esto debido al mayor riesgo de efectos secundarios (40). La respuesta al tratamiento se ha reportado más alta en aquellas personas con mayor severidad al inicio del mismo. La guía mhGAP recomienda evaluar como parte del seguimiento la remisión de los síntomas y la adherencia a las terapia





psicológica y farmacológica. La suspensión de la terapia está recomendada luego de 9 a 12 meses sin presentar síntomas depresivos, para lo cual se sugiere reducir la dosis de medicamentos antidepresivos gradualmente durante 4 semanas o más.

### 2.3. Trastorno mixto de ansiedad y depresión

La clasificación CIE-10 incluye el trastorno mixto de ansiedad y depresión para aquellos casos en los cuales los síntomas de ansiedad y depresión coexisten, sin que ninguno de ellos sea predominante(42). Se estima que al menos el 50% de las personas con trastornos mentales comunes tienen en Gran Bretaña trastornos mixtos de ansiedad y depresión. De allí que el abordaje inicial, así como la adecuada clasificación y manejo clínico sean complejos(43).

Los mecanismos biológicos implicados incluyen desbalances en el sistema GABA, la noradrenalina y la serotonina. El estrés crónico y la depleción del GABA parece explicar las fluctuaciones en la actividad de otros neurotransmisores y la emergencia de síntomas ansiosos y depresivos(44).

Una serie de casos realizado en el Reino Unido realizó seguimiento a 250 personas con trastorno mixto de ansiedad y depresión con el fin de medir el cambio en desenlaces psicológicos, asociados a calidad de vida y al uso de los servicios de salud en el mediano plazo. Luego de tres meses de seguimiento, la tasa de incidencia ajustada de estrés psicológico fue el doble comparado a las personas sin diagnóstico de enfermedad psiquiátrica (2,39; IC 95%: 1,29 a 4,42; instrumento GHQ-28). A un año de seguimiento, la calidad de vida en términos del funcionamiento mental (-5,04; IC 9%: -8,43 a -1,64; instrumento SF-12) y funcionamiento físico (-1.48; IC 95%: -4.59 a 1.62; instrumento PHQ) persistió baja(45).

La aproximación terapéutica incluye principalmente abordajes ocupacionales y psicológicos. La evidencia experimental que evalúe diferentes alternativas farmacológicas en seres humanos es más escasa(46).

### 2.4. Referencias

1. HTAi, INAHTA, Avalia-t, INESSS, AHTA, CEQCMC. HTA Glossary.net [Internet]. Disponible en: <http://htaglossary.net/>
2. Trastornos de Ansiedad PDF | PDF | Ataque de pánico | Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina [Internet]. [citado 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/382573940/trastornos-de-ansiedad-pdf#>
3. Marrs JA. Stress, fears, and phobias: the impact of anxiety. Clin J Oncol Nurs. junio de 2006;10(3):319-22.
4. Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. Lancet Lond Engl. 16 de diciembre de 2006;368(9553):2156-66.
5. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. Am J Psychiatry. octubre de 2001;158(10):1568-78.



6. Allgulander C. Generalized anxiety disorder: What are we missing? *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. julio de 2006;16 Suppl 2:S101-108.
7. Gross C, Hen R. The developmental origins of anxiety. *Nat Rev Neurosci*. julio de 2004;5(7):545-52.
8. Christensen H, Griffiths KM, Mackinnon AJ, Kalia K, Batterham PJ, Kenardy J, et al. Protocol for a randomised controlled trial investigating the effectiveness of an online e health application for the prevention of Generalised Anxiety Disorder. *BMC Psychiatry*. 21 de marzo de 2010;10:25.
9. Allabadi H, Alkaiyat A, Alkhayyat A, Hammoudi A, Odeh H, Shtayeh J, et al. Depression and anxiety symptoms in cardiac patients: a cross-sectional hospital-based study in a Palestinian population. *BMC Public Health*. 26 de febrero de 2019;19(1):232.
10. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio nacional de salud mental. Colombia, 2003 [Internet]. [citado 27 de agosto de 2023]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74502004000300002](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502004000300002)
11. Bernal GB, Martínez MLO. Carmen Eugenia Dávila Guerrero.
12. KESSLER RC, ANGERMEYER M, ANTHONY JC, DE GRAAF R, DEMYTTENAERE K, GASQUET I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. octubre de 2007;6(3):168-76.
13. Posada JA. Mental health in Colombia. *Biomédica*. 1 de diciembre de 2013;33(4):497-8.
14. Gale CK, Millichamp J. Generalised anxiety disorder. *BMJ Clin Evid*. 27 de octubre de 2011;2011:1002.
15. Saarni SI, Suvisaari J, Sintonen H, Pirkola S, Koskinen S, Aromaa A, et al. Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. abril de 2007;190:326-32.
16. Salud mental y COVID-19: datos iniciales sobre las repercusiones de la pandemia [Internet]. [citado 19 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-Mental\\_health-2022.1](https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1)
17. Ninan PT. Dissolving the Burden of Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry*. 5 de enero de 2001;62(suppl 19):4568.
18. Haskins JT. Generalized anxiety disorder. Epidemiology, impact of comorbidity, and natural history. *Postgrad Med*. noviembre de 1999;106(6 Suppl):3-9.



19. Servicio Andaluz de Salud [Internet]. [citado 27 de agosto de 2023]. Guía de práctica clínica para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada basada en el modelo de atención por pasos en atención primaria y en salud mental. Disponible en: <https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/guia-de-practica-clinica-para-el-tratamiento-del-trastorno-de-ansiedad-generalizada-basada-en-el>
20. Liria AF, Vega BR. LA PRÁCTICA DE LA PSICOTERAPIA.
21. Overview | Common mental health problems: identification and pathways to care | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2011 [citado 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG123>
22. Gabalda IC. MANUAL TEÓRICO-PRÁCTICO DE PSICOTERAPIAS COGNITIVAS.
23. Psicoterapias en atención primaria | FMC. Formación Médica Continuada en Atención Primaria [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.fmc.es/es-pdf-S1134207203759738>
24. Bateman A, Pedder J, Brown D. Introducción a la psicoterapia: manual de la teoría y técnica psicodinámicas [Internet]. 2005 [citado 7 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=259691>
25. Kornstein SG, Russell JM, Spann ME, Crits-Christoph P, Ball SG. Duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. Expert Rev Neurother. febrero de 2009;9(2):155-65.
26. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. julio de 2006;51(8 Suppl 2):9S-91S.
27. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editores. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
28. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. MAJOR DEPRESSIVE DISORDER IN DSM-5: IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE AND RESEARCH OF CHANGES FROM DSM-IV: Review: Major Depressive Disorder in DSM-5. Depress Anxiety. junio de 2014;31(6):459-71.
29. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. 1993.
30. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Psychiatry. febrero de 2022;9(2):137-50.
31. Ministerio de Salud de Colombia. Encuesta Nacional de Salud Mental. Tomo 1. 2015;



32. Masís DP, Gómez-Restrepo C, Restrepo MU, Miranda C, Pérez A. The Economic Burden of Depression in Colombia: Direct Costs of Intrahospital Management. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2010;39(3).
33. Alqahtani IM, Al-Garni AM, Abumelha MS, Alsagti SA, Alshehri FAD, Alqahtani AA, et al. Prevalence of depression, anxiety, and stress among the general population during COVID-19 pandemic: A systematic review. *J Fam Med Prim Care.* junio de 2023;12(6):1030-7.
34. Castaño Díaz CM, Berrío García N, Alba-Marrugo MA, Sánchez Escudero JP, Marín-Cortés A, Tungjitcharoen W. Mental Health of People Under Isolation During the covid-19 Outbreak: An Exploratory Study. *Rev Colomb Psicol.* 18 de julio de 2022;31(2):27-43.
35. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México, Palomera-Chávez A, Herrero M, Departamento de Psicología Social y del Desarrollo. Universidad de Deusto, Bilbao, España, Carrasco Tapias NE, Facultad de Psicología, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia, et al. Impacto psicológico de la pandemia COVID-19 en cinco países de Latinoamérica. *Rev Latinoam Psicol [Internet].* 20 de septiembre de 2021 [citado 19 de septiembre de 2023];53. Disponible en: <http://revistalatinamericanadepsicologia.konradlorenz.edu.co/vol53-2021-impacto-psicologico-de-la-pandemia-covid-en-cinco-paises-de-latinoamerica/>
36. Schulz D. Depression development: From lifestyle changes to motivational deficits. *Behav Brain Res.* octubre de 2020;395:112845.
37. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet.* noviembre de 2018;392(10161):2299-312.
38. O'Connor EA, Whitlock EP, Gaynes B, Beil TL. Screening for Depression in Adults and Older Adults in Primary Care: An Updated Systematic Review. *AHRQ Publ No 10-05143-EF-1.*
39. 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. *The Lancet.* abril de 2018;391(10128):1357-66.
40. Park LT, Zarate CA. Depression in the Primary Care Setting. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 7 de febrero de 2019;380(6):559-68.
41. World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings: mental health Gap Action Programme (mhGAP) [Internet]. version 2.0. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado 7 de septiembre de 2023]. 174 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250239>
42. World Health Organization, editor. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima revisión. [10a rev.]. Washington, D.C: OPS, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud; 1995. 3 p. (Publicación científica).





43. Das-Munshi J, Goldberg D, Bebbington PE, Bhugra DK, Brugha TS, Dewey ME, et al. Public health significance of mixed anxiety and depression: beyond current classification. *Br J Psychiatry*. marzo de 2008;192(3):171-7.
44. Barbee J. Mixed Symptoms and Syndromes of Anxiety and Depression: Diagnostic, Prognostic, and Etiologic Issues. *Ann Clin Psychiatry*. 1 de marzo de 1998;10(1):15-29.
45. Walters K, Buszewicz M, Weich S, King M. Mixed anxiety and depressive disorder outcomes: prospective cohort study in primary care. *Br J Psychiatry*. junio de 2011;198(6):472-8.
46. Clemente-Suárez VJ. Multidisciplinary intervention in the treatment of mixed anxiety and depression disorder. *Physiol Behav*. mayo de 2020;219:112858.



### 3. Alcance y objetivos

#### 3.1. Alcance

El alcance del PT se establece mediante un proceso secuencial que abarca la revisión exhaustiva de guías de práctica clínica a nivel nacional e internacional, un análisis detenido de la literatura científica relevante, y una evaluación crítica llevada a cabo por expertos clínicos. Este proceso tiene como finalidad definir los elementos fundamentales para el posicionamiento:

Este PT se enfoca en el tratamiento farmacológico para el manejo de la depresión y ansiedad en mayores de 18 años, a partir de los medicamentos que cuenten con la indicación aprobada en Colombia para esta condición por el ente regulador, INVIMA.

Se propone realizar 8 subgrupos de análisis de posicionamiento terapéutico para el presente ejercicio, correspondientes a los siguientes subgrupos, y basados en las diferencias que pueden surgir en el manejo individualizado de los pacientes, según sus características clínicas, indicaciones y contraindicaciones de diferentes grupos farmacológicos:

- Depresión moderada en pacientes de 18 a 65 años
- Depresión moderada en pacientes mayores de 65 años
- Depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado en pacientes de 18 a 65 años
- Depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado en pacientes mayores de 65 años
- Trastorno mixto de ansiedad y depresión en pacientes de 18 a 65 años
- Trastorno mixto de ansiedad y depresión en pacientes mayores de 65 años
- Trastorno de ansiedad generalizada en pacientes de 18 a 65 años
- Trastorno de ansiedad generalizada en pacientes mayores de 65 años

El enfoque del presente posicionamiento terapéutico será desarrollado específicamente en el marco del cuidado en salud con enfoque en atención primaria en salud.

#### 3.2. Objetivos

Desarrollar un posicionamiento terapéutico (IPT) en el manejo de la depresión y ansiedad en pacientes mayores de 18 años dirigido al cuidado en salud con enfoque en atención primaria en salud.



### 3.3. Pregunta de investigación de efectividad y seguridad

Las preguntas de investigación surgen a partir de una amplia revisión bibliográfica preliminar que abarco guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones sistemáticas de la literatura (**ver Anexo A. PICO inicial**). Las preguntas fueron consultadas, discutidas y refinadas con expertos en el área temática (**Anexo B1 y B2**).

Las preguntas propuestas fueron sometidas a discusión con los expertos clínicos que participarán en el PT. También se llegó a acuerdos sobre los desenlaces, los cuales en todos los casos fueron considerados críticos (**Anexo C**). Las preguntas derivadas se presentan a continuación en la estructura PICO:

**¿Cuál es la efectividad y seguridad de medicamentos antidepresivos, comparados entre sí, para el tratamiento de la depresión moderada en pacientes de 18 a 65 años?**

Tabla 3-1. Pregunta 1

Componente	Descripción
Población	Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión moderada
Intervención	Agomelatina, amitriptilina, Amitriptilina + Trifluoperazina bupropion, citalopram, clomipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, mirtazapina, paroxetina, quetiapina, sertralina, trazodona, venlafaxina, vortioxetina,
Comparadores	Entre las mismas moléculas
Desenlaces	<p><b>Efectividad</b>            Reducción del 50% o más en severidad de la depresión en escalas validadas*            Diferencia estandarizada de medias (SMD) en depresión en escalas validadas            Mejoría en la calidad de vida            Cronificación de síntomas            Remisión de síntomas</p> <p><b>Seguridad</b>            Frecuencia de Eventos Adversos (<i>Frecuencia de aparición de síntomas ansiosos y alteraciones del sueño</i>)            Abandono temprano del tratamiento            Tolerabilidad            Ideación suicida/suicidio</p>

Fuente: elaboración propia. \*Hamilton Depression Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

**¿Cuál es la efectividad y seguridad de medicamentos antidepresivos, comparados entre sí, para el tratamiento de la depresión moderada en pacientes mayores de 65 años?**

Tabla 3-2. Pregunta 2

Componente	Descripción
Población	Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión moderada
Intervención	Agomelatina, amitriptilina, Amitriptilina + Trifluoperazina bupropion, citalopram, clomipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina,



Componente	Descripción
	imipramina, mirtazapina, paroxetina, quetiapina, sertralina, trazodona, venlafaxina, vortioxetina,
Comparadores	Entre las mismas moléculas
Desenlaces	<p><b>Efectividad</b>            Reducción del 50% o más en severidad de la depresión en escalas validadas*            Diferencia estandarizada de medias (SMD) en depresión en escalas validadas            Mejoría en la calidad de vida            Cronificación de síntomas            Remisión de síntomas</p> <p><b>Seguridad</b>            Frecuencia de Eventos Adversos (<i>Frecuencia de aparición de síntomas ansiosos y alteraciones del sueño</i>)            Abandono temprano del tratamiento            Tolerabilidad            Ideación suicida/suicidio</p>

Fuente: elaboración propia. \* Hamilton Depression Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

**¿Cuál es la efectividad y seguridad de medicamentos antidepresivos, comparados entre sí, para el tratamiento de la depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado en pacientes de 18 a 65 años?**

Tabla 3-3. Pregunta 3

Componente	Descripción
Población	Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado
Intervención	Agomelatina, amitriptilina, Amitriptilina + Trifluoperazina, bupropion, citalopram, clomipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, mirtazapina, paroxetina, quetiapina, sertralina, trazodona, venlafaxina, vortioxetina,
Comparadores	Entre las mismas moléculas
Desenlaces	<p><b>Efectividad</b>            Reducción del 50% o más en severidad de la depresión en escalas validadas*            Diferencia estandarizada de medias (SMD) en depresión en escalas validadas            Mejoría en la calidad de vida            Cronificación de síntomas            Remisión de síntomas            Disminución de conductas suicidas.</p> <p><b>Seguridad</b>            Frecuencia de Eventos Adversos (<i>Frecuencia de aparición de síntomas ansiosos y alteraciones del sueño</i>)            Abandono temprano del tratamiento            Tolerabilidad            Ideación suicida/suicidio</p>

Fuente: elaboración propia. \* Hamilton Depression Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

**¿Cuál es la efectividad y seguridad de medicamentos antidepresivos, comparados entre sí, para el tratamiento de la depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado en pacientes mayores de 65 años?**



Tabla 3-4. Pregunta 4

Componente	Descripción
Población	Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado
Intervención	Agomelatina, amitriptilina, Amitriptilina + Trifluoperazina, bupropion, citalopram, clomipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, mirtazapina, paroxetina, quetiapina, sertralina, trazodona, venlafaxina, vortioxetina
Comparadores	Entre las mismas moléculas
Desenlaces	<b>Efectividad</b> Reducción del 50% o más en severidad de la depresión en escalas validadas* Diferencia estandarizada de medias (SMD) en depresión en escalas validadas Mejoría en la calidad de vida Cronificación de síntomas Remisión de síntomas Disminución de conductas suicidas.
	<b>Seguridad</b> Frecuencia de Eventos Adversos ( <i>Frecuencia de aparición de síntomas ansiosos y alteraciones del sueño</i> ) Abandono temprano del tratamiento Tolerabilidad Ideación suicida/suicidio

Fuente: elaboración propia. \* Hamilton Depression Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

**¿Cuál es la efectividad y seguridad de medicamentos antidepresivos y ansiolíticos, comparados entre sí, para el tratamiento del trastorno mixto de ansiedad y depresión en pacientes de 18 a 65 años?**

Tabla 3-5. Pregunta 5

Componente	Descripción
Población	Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión
Intervención	Duloxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, escitalopram, quetiapina, lorazepam
Comparadores	Entre las mismas moléculas
Desenlaces	<b>Efectividad</b> Reducción del 50% o más en severidad de la depresión y ansiedad en escalas validadas* Diferencia estandarizada de medias (SMD) en depresión en escalas validadas Mejoría en la calidad de vida Cronificación de síntomas Remisión de síntomas Disminución de conductas suicidas.
	<b>Seguridad</b> Frecuencia de Eventos Adversos ( <i>Frecuencia de aparición de alteraciones del sueño</i> ) Abandono temprano del tratamiento Alteraciones cognitivas Tolerabilidad Ideación suicida/suicidio Alteraciones en el sueño-vigilia

Fuente: elaboración propia. \* Hamilton Depression Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Anxiety Scale (HAM-A).



**¿Cuál es la efectividad y seguridad de medicamentos antidepresivos y ansiolíticos, comparados entre sí, para el tratamiento del trastorno mixto de ansiedad y depresión en pacientes mayores de 65 años?**

Tabla 3-6. Pregunta 6

Componente	Descripción
Población	Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión
Intervención	Duloxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, escitalopram, quetiapina, lorazepam
Comparadores	Entre las mismas moléculas
Desenlaces	<p><b>Efectividad</b>            Reducción del 50% o más en severidad de la depresión o ansiedad en escalas validadas*            Diferencia estandarizada de medias (SMD) en depresión o ansiedad en escalas validadas            Mejoría en la calidad de vida            Cronificación de síntomas            Remisión**</p> <p><b>Seguridad</b>            Frecuencia de efectos adversos (<i>Frecuencia de aparición de alteraciones del sueño</i>)            Abandono temprano del tratamiento            Alteraciones cognitivas            Tolerabilidad            Ideación suicida            Suicidio            Riesgos de caídas            Episodios confusionales            Aumento de accidentes cerebrovasculares</p>

Fuente: elaboración propia. \* Hamilton Depression Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)

**¿Cuál es la efectividad y seguridad de medicamentos ansiolíticos, comparados entre sí, para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en pacientes de 18 a 65 años?**

Tabla 3-7. Pregunta 7

Componente	Descripción
Población	Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de ansiedad generalizada
Intervención	Alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, diazepam, escitalopram, etifoxina, lorazepam, mexazolam, pregabalina, quetiapina, venlafaxina, paroxetina, duloxetina
Comparadores	Entre las mismas moléculas



Desenlaces	<b>Efectividad</b> Reducción del 50% o más en severidad de la ansiedad en escalas validadas* Diferencia estandarizada de medias (SMD) en ansiedad en escalas validadas Mejoría en la calidad de vida Cronificación de síntomas Remisión de los síntomas.
	<b>Seguridad</b> Frecuencia de efectos adversos ( <i>Frecuencia de aparición de alteraciones del sueño</i> ) Abandono temprano del tratamiento Tolerabilidad Cambios en el estado cognitivo Episodios confusionales

Fuente: elaboración propia. \* Hamilton Depression Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)

### ¿Cuál es la efectividad y seguridad de medicamentos ansiolíticos, comparados entre sí, para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en pacientes mayores de 65 años?

Tabla 3-8. Pregunta 8

Componente	Descripción
Población	Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de ansiedad generalizada
Intervención	Alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, diazepam, escitalopram, etifoxina, lorazepam, mexazolam, pregabalina, quetiapina, venlafaxina, paroxetina, duloxetina
Comparadores	Entre las mismas moléculas
Desenlaces	<b>Efectividad</b> Reducción del 50% o más en severidad de la ansiedad en escalas validadas* Diferencia estandarizada de medias (SMD) en ansiedad en escalas validadas Mejoría en la calidad de vida Cronificación de síntomas Remisión de síntomas  <b>Seguridad</b> Frecuencia de efectos adversos ( <i>Frecuencia de aparición de alteraciones del sueño</i> ) Abandono temprano del tratamiento Tolerabilidad Episodios confusionales Riesgos de caídas Cambios en el estado cognitivo Frecuencia de eventos de ACV

Fuente: elaboración propia. \*Hamilton Depression Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Anxiety Scale (HAM-A).





### 3.4. Criterios de exclusión para el posicionamiento

#### 3.4.1. Población no incluida

No será objeto de este PT la población pediátrica, ya que requiere consideraciones propias de la edad y condiciones clínicas diferenciales respecto al manejo en adultos. Tampoco se incluyen personas con alguno de las condiciones de salud en estado recurrente o que ya hayan cursado primera línea terapéutica dado que este manejo se da de acuerdo con la condición clínica, más allá de solo elegir el manejo en términos de efectividad y seguridad.

#### 3.4.2. Intervenciones no incluidas

Se excluirán todas las tecnologías que no cuenta con registros sanitarios vigentes e indicación INVIMA específica para cada una de las condiciones de salud de estudio.

#### 3.4.3. Desenlaces no incluidos

No serán considerados los desenlaces identificados durante el panel de expertos como importantes, pero no críticos o clasificados como no importantes para la toma de decisiones.

**Anexo C.**





## 4. Evaluación de efectividad y seguridad

### 4.1. Metodología

Se hizo la búsqueda de literatura a partir de las preguntas definidas en el apartado 3.3.

Se contempló inicialmente la búsqueda y selección de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), metaanálisis y metaanálisis en red publicados en los últimos cinco años; este proceso permitió identificar estudios para responder preguntas relacionadas con poblaciones afectadas por depresión moderada, depresión mayor o trastorno de ansiedad generalizada.

En los casos donde no se encontraron RSL y/o metaanálisis que respondieran las preguntas, se realizó una nueva búsqueda dirigida a estudios primarios (Ensayos Clínicos) sin restricción de fecha de publicación. En las preguntas donde no se encontraron ensayos clínicos, se reportó la ausencia de evidencia para efectividad y seguridad.

Finalmente, se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y se procedió a la realización de la síntesis de la evidencia.

#### 4.1.1. Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

##### 4.1.1.1. Criterios de elegibilidad

#### Criterios de inclusión

##### Tipo de participantes

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico de depresión moderada, depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado, trastorno mixto de ansiedad y depresión y ansiedad generalizada.

##### Tipo de intervención

Se incluyeron los medicamentos presentados en la Tabla 3-1, Tabla 3-2, Tabla 3-3, Tabla 3-4, Tabla 3-5, Tabla 3-6, Tabla 3-7 y Tabla 3-8; los cuales tienen aprobación por el INVIMA para el tratamiento de depresión y ansiedad y que aplican para cada una de las condiciones de salud descritas en el tipo de participantes.

##### Comparador

Se seleccionaron estudios que hicieran las evaluaciones entre los mismos tratamientos propuestos en la intervención. En los casos en que no se disponía de estudios cabeza a cabeza para comparar la efectividad y seguridad entre esos tratamientos, se incluyeron estudios que usaron otros tratamientos solamente con el objetivo de hacer comparaciones



indirectas (por ejemplo, en los metaanálisis en red) caso en el cual actuaron como puentes en las redes de evidencia.

### **Tipos de desenlaces**

Se tuvieron en cuenta los desenlaces de efectividad y seguridad calificados por los especialistas clínicos como críticos. La selección final y el proceso de calificación de los desenlaces se describe en el **Anexo C**.

### **Criterios de exclusión**

- Documentos publicados en idiomas diferentes al español e inglés.

#### **4.1.1.2. Fuentes de información**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (1). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE y Embase. Se complementaron las búsquedas con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de Elsevier ([www.embase.com](http://www.embase.com))
- Se accedió a Embase a través de Elsevier ([www.embase.com](http://www.embase.com))

#### **4.1.1.3. Estrategias de búsqueda**

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de las preguntas de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos MeSH (Medical Subject Headings) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio (2). Para el caso de los estudios primarios, se estructuró una estrategia de búsqueda adicional que incluyera a las tecnologías y condiciones de salud que no estuvieran incluidas en las Revisiones Sistemáticas de Literatura de la búsqueda inicial. En el **Anexo D** se presentan los términos y las estrategias de búsquedas empleadas.

#### **4.1.2. Tamización de referencias y selección de estudios**

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan, donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de dos revisores independientes; los desacuerdos fueron resueltos por consenso.



Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por dos revisores. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (3). El mismo proceso se realizó para la estrategia de búsqueda enfocada a estudios primarios.

#### 4.1.3. Extracción de información

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente, por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado tras la extracción piloto realizada en uno de los artículos. Se realizó un consenso entre investigadores en caso de diferencias.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación
- Tipo de estudio
- Población
- Intervención (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Comparador (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Desenlaces críticos (tiempo de seguimiento según aplique)
- Número de pacientes en el brazo de intervención
- Número de pacientes en el brazo de comparación
- Número de eventos en el brazo de intervención
- Número de eventos en el brazo de comparación
- Resultado de la estimación del efecto (RR, HR, OR, DR, DM, DME, etc.)
- Intervalo de confianza de la medida de estimación del efecto

#### 4.1.4. Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane (4) para cada tipo de estudio. Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente, y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor.

#### 4.1.5. Evaluación de la certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group*, el cual tienen en cuenta los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación (ver contenido de cada dominio en el glosario); dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (5,6).



#### 4.1.6. Síntesis de la evidencia

Para realizar la síntesis de la evidencia, se presenta en primer lugar el número de estudios identificados y de intervenciones evaluadas en los mismos. Luego se indica por medio de tablas de resumen los resultados de efectividad y seguridad para cada una de las comparaciones y desenlaces evaluados y reportados por los autores.

### 4.2. Resultados

#### 4.2.1. Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

En un primer paso, se buscaron RSL en bases de datos electrónicas encontrando 1.425 registros. Estos registros fueron sometidos a un proceso de tamizaje que consistió en revisar sus títulos y resúmenes en su totalidad. De estos, se excluyeron 1.377 registros. Luego de esta fase, se procedió a examinar el texto completo de 48 estudios, de los cuales se excluyeron 37. Como resultado, se incluyó un total de 11 RSL que se enfocaban principalmente en responder preguntas relacionadas con poblaciones afectadas por depresión moderada, depresión mayor o trastorno de ansiedad generalizada.

Posteriormente, ante la ausencia de RSL y metaanálisis que abordaran adecuadamente las preguntas relacionadas con el trastorno mixto de ansiedad y depresión, se realizó una búsqueda específica en bases de datos para identificar estudios primarios. Esta búsqueda arrojó un total de 4.739 registros, los cuales fueron sometidos a un proceso de tamizaje por título y resumen. Después de esta etapa, se preseleccionaron 34 estudios para su evaluación en texto completo, sin embargo, todos los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) fueron excluidos al no cumplir con los criterios de elegibilidad. No se logró identificar ECA que llevaran a cabo comparaciones directas entre las intervenciones para la población de interés.

En el **Anexo E** se presenta el diagrama de flujo PRISMA. En el **Anexo F y G** se muestra la lista de estudios incluidos y de los estudios excluidos junto con las razones de exclusión.

Las RSL incluidos corresponden a: (7–17) (**Anexo F, Tabla F-1**).

#### 4.2.2. Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios

##### *Revisiones sistemáticas*

Las RSL con MAR de Zhou et al 2023 (8), Cipriani, A et al 2018 (15), Kishi et al, 2022 (16) y Slee A, et al 2019 (17), la RSL de Zheng et al 2019 (14), Vita et al, 2023 (13), Sobieraj et al, 2019 (11) así como los estudios de Gosmann et al 2021 (7) y Gosmann et al 2023 (10) fueron considerados de bajo riesgo de sesgo mediante su valoración a través del instrumento ROBIS (**Anexo H**) dado que no se presentan preocupaciones con el proceso de revisión; teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad de los estudios, la identificación y selección de los estudios, la recolección de datos, evaluación de los estudios, la síntesis y los resultados.



La RSL con MAR de Cheng et al 2021 (9) presenta riesgo no claro de sesgo. El estudio propone un nuevo plan de análisis a los resultados de la RSL realizada por Cipriani et al (15). Los autores evalúan el efecto del tiempo de administración de los medicamentos y de la dosis con relación a desenlaces farmacodinámicos y a resultados de eficacia. Sin embargo, no se describen análisis de sensibilidad ni se incorpora el resultado de calidad de los estudios primarios en los análisis. En tanto los resultados de Cheng et al no reemplazan los resultados de Cipriani et al, ni adiciona nueva información para los desenlaces de interés, se decide no incluirlos en la síntesis de evidencia.

Finalmente, la RSL con MAR de Suchting et al. 2021 fue considerada de alto riesgo de sesgo (12). La revisión no cuenta con un protocolo previo publicado. Adicionalmente, si bien se describe la realización de evaluación de sesgos de los estudios incluidos, los resultados no se presentan ni se incorporan en el análisis

#### **4.2.3. Síntesis de evidencia de efectividad y seguridad**

##### **Depresión moderada en pacientes de 18 a 65 años y mayores de 65 años (Pregunta 1 y 2)**

Suchting et al (12) publicaron una RSL con MAR en 2021 para evaluar en personas con cualquier trastorno depresivo la eficacia y aceptabilidad de los medicamentos inhibidores de la monoamino oxidasa. Incluye participantes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, trastorno distímico, depresión atípica, depresión bipolar y trastorno depresivo no especificado en otra parte. Eficacia fue definida como la proporción de participantes que demostraron una reducción del 50% o más en una escala de calificación de depresión estandarizada. Por otra parte, aceptabilidad fue definida como la proporción de participantes que interrumpieron el tratamiento por cualquier motivo. Incluyeron 52 ECA, para un total de 6462 participantes. Al compararse con placebo, los medicamentos que mostraron incremento en la eficacia fueron Clomipramina (OR = 4.22; IC 95%: 2.07-8.84), Sertralina (OR = 4.04; IC 95%: 1.56-10.07), Doxepina (OR = 3.18; IC 95%: 1.29-8.37), Imipramina (OR = 2.69; IC 95%: 1.75-4.17), Amitriptilina (OR = 2.67; IC 95%: 1.32-5.37) y Fluoxetina (OR = 2.43; IC 95%: 1.34-4.55). Ninguno de los medicamentos evaluados mostró diferencias en la aceptabilidad al compararse con placebo. Las comparaciones cabeza-cabeza realizadas con el metaanálisis en red no mostraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las comparaciones.

En 2023, Vita et al (13) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis clásico para evaluar la eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad de antidepresivos en adultos mayores de 18 años con cáncer en cualquier etapa. La inclusión abarcó adultos con diagnóstico confirmado de cáncer y trastorno depresivo mayor, trastorno de adaptación, trastorno distímico, o síntomas depresivos sin un diagnóstico formal de depresión mayor y donde la puntuación inicial en escalas validadas indicaba depresión de al menos gravedad moderada. El desenlace principal fue eficacia como resultado continuo y se midió mediante la extracción y análisis de las puntuaciones medias y comparadas a través de una diferencia de media estandarizada (DME). Se utilizaron escalas de evaluación de la depresión como la HAM-D y MADRS. Como desenlace secundario se evaluó la eficacia como resultado dicotómico se entre seis y 12 semanas. Se midió la proporción de participantes que





mostraron una reducción de al menos el 50% en las escalas HAM-D o MADRS, o en cualquier otra escala de depresión.

En comparación con placebo, Sertralina muestran una reducción significativa en los síntomas depresivos, con DME de -1.16 (IC del 95%: -1.81 a -0.52) a las 12 semanas. Sin embargo, los resultados para Fluoxetina y Paroxetina son menos consistentes, con DME de -0.23 (IC del 95%: -0.66 a 0.21) y 0.13 (IC del 95%: -0.90 a 1.16) a 6 semanas, respectivamente. En cuanto a resultados dicotómicos (mejora del 50% en escalas), Sertralina demuestra una eficacia significativa con un RR de 0.42 (IC del 95%: 0.24 a 0.71) a las 12 semanas, mientras que Fluoxetina y Paroxetina muestran resultados menos concluyentes con RR de 0.88 (IC del 95%: 0.71 a 1.09) y 1.54 (IC del 95%: 0.48 a 4.89), respectivamente. En términos de calidad de vida, no se observan diferencias significativas entre grupos de tratamiento para ninguna intervención. En cuanto al abandono por cualquier causa, no hay diferencias significativas entre antidepresivos y placebo en la mayoría de los casos, como se observa en los RR para Escitalopram (RR: 1.20, IC del 95%: 0.31 a 4.65) y Fluoxetina (RR: 1.93, IC del 95%: 0.36 a 10.23) a 12 y 6 semanas, respectivamente.

#### **Depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado en pacientes de 18 a 65 años y mayores de 65 años (Pregunta 3 y 4)**

Zhou et al (8) publicaron una RSL con MAR en 2023. Evaluaron en personas con trastorno depresivo mayor el efecto de los medicamentos antidepresivos en la incidencia de somnolencia e insomnio. Incluyeron 216 ECA, con un total de 64.696 participantes. Al comparar con placebo, los medicamentos que se asociaron con incremento en el riesgo de somnolencia fueron Fluvoxamina (OR = 6.32; IC 95%: 3.56-11.21), Trazodona (OR = 4.64; IC 95%: 3.17-6.81), Mirtazapina (OR = 4.47; IC 95%: 3.00-6.66), Amitriptilina (OR = 3.84; IC 95%: 2.81-5.23), Duloxetina (OR = 3.02; IC 95%: 2.31-3.95), Escitalopram (OR = 2.87; IC 95%: 2.04-4.04), Paroxetina (OR = 2.83; IC 95%: 2.33-3.43), Sertralina (OR = 2.25; IC 95%: 1.65-3.08), Fluoxetina (OR = 2.14; IC 95%: 1.70-2.69), Venlafaxina (OR = 2.04; IC 95%: 1.57-2.65), Desvenlafaxina (OR = 2.03; IC 95%: 1.20-3.43) y Agomelatina (OR = 1.39; IC 95%: 1.05-1.82). Bupropion se asoció con reducción en el riesgo de somnolencia comparado con placebo (OR = 0.50; IC 95%: 0.30-0.82). Los medicamentos que se asociaron con incremento en el riesgo de insomnio al comprarse con placebo fueron Desvenlafaxina (OR = 2.12; CI 95%: 1.50-2.99), Duloxetina (OR = 1.96; IC 95%: 1.60-2.42), Bupropion (OR = 1.83; IC 95%: 1.42-2.36), Venlafaxina (OR = 1.77; IC 95%: 1.44-2.19), Sertralina (OR = 1.67; IC 95%: 1.36-2.05), Citalopram (OR = 1.67; IC 95%: 1.16-2.41), Fluoxetina (OR = 1.65; IC 95%: 1.40-1.93), Paroxetina (OR = 1.47; IC 95%: 1.26-1.71) y Escitalopram (OR = 1.37; IC 95%: 1.08-1.75). Amitriptilina se asoció a reducción en el riesgo de insomnio al compararse con placebo (OR = 0.63; IC 95%: 0.42-0.92).

Por otra parte, Zheng et al (14) publicaron una RSL en 2019. Donde evaluaron en pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor de acuerdo con el (DSM-IV) con una escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)  $\geq 26$  puntos y edades comprendidas entre 18 y 75 años. El efecto del Tratamiento a corto plazo con 10 mg/día de vortioxetina. Incluyeron 8 ECA, con un total de 2.354 participantes, 1.172 en el grupo de vortioxetina de 10 mg/día y 1.182 pacientes en el grupo de placebo. Al comparar con placebo, El OR para la tasa de respuesta fue de 1,88 (IC del 95 % = 1,40 a 2,53), Mientras





tanto, hubo una diferencia estadísticamente significativa para la tasa de remisión con un OR=1,54 (IC del 95 %=1,27 a 1,86); La DME en el Cambio en la puntuación MADRS (Escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg) fue de -3,50 (IC del 95 %=-4,83 a -2,17), en el Cambio en la puntuación CGI-I (Impresión-Mejora Global) la DME fue de -2,09 (IC del 95 %=-2,64 a -1,55) y en el Cambio en la puntuación SDS (Escala de Discapacidad de Sheehan) fue de -2,09 (IC del 95 %=-2,64 a -1,55). Los efectos adversos comunes relacionados con el tratamiento con vortioxetina fueron náuseas, dolor de cabeza, diarrea, mareos, nasofaringitis, estreñimiento, fatiga y sequedad de boca. Demostraron que 10 mg/d de vortioxetina tuvieron una diferencia extremadamente significativa en las náuseas en comparación con el placebo (OR = 4,18, IC del 95 %= 3,21 a 5,44) en los resultados. Y el OR fue de 1,88 (IC del 95 % =1,14 a 3,09) para el estreñimiento. Pero en los demás no se observó diferencia entre 10 mg/d de vortioxetina y placebo: dolor de cabeza (OR=0,94, IC 95%=0,73 a 1,21); nasofaringitis (OR=0,81, IC 95%=0,58 a 1,15); diarrea (OR=1,07, IC del 95%=0,75 a 1,52); mareos (OR=0,95, 95% IC=0,63 a 1,44); fatiga (OR=1,13, 95% IC=0,68 a 1,90); y sequedad de boca OR =1,11, IC del 95 %= 0,75 a 1,64

El estudio realizado por Cipriani et al. en 2018 (15) abordó el tratamiento agudo de adultos  $\geq 18$  años y de ambos sexos con trastorno depresivo mayor diagnosticado según criterios operacionalizados estándar. La investigación incluyó un total de 552 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) con la participación de 116,477 pacientes con una duración media de 8 semanas. En términos de intervenciones, se evaluaron múltiples medicamentos antidepresivos, entre ellos, Agomelatina, Amitriptilina, Bupropion, Citalopram, Clomipramina, Duloxetina, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Mirtazapina, Paroxetina, Sertralina, Trazodona, Venlafaxina, y Vortioxetina. Cada uno de estos medicamentos fue comparado entre sí en diferentes combinaciones.

Los resultados más destacados de este estudio, enfocados en las diferencias estadísticamente significativas en la eficacia (de comparaciones cabeza a cabeza) con respecto a una reducción del 50% en la puntuación total de la escala estandarizada, revelan diversas tendencias entre las intervenciones farmacológicas evaluadas. En comparación con la amitriptilina, la agomelatina presenta una OR de 0.96 (IC 95%: 0.76–1.24), mientras que frente al bupropion, la OR es de 0.87 (IC 95%: 0.59–1.30). Se observan resultados estadísticamente significativos en favor del escitalopram sobre la fluoxetina (OR = 1.34, IC 95%: 1.11–1.61) y la fluvoxamina (OR = 1.34, IC 95%: 1.03–1.75). Por otro lado, la clomipramina muestra una significativa preferencia sobre la escitalopram (OR = 0.75, IC 95%: 0.58–0.97), mientras que la duloxetina exhibe una tendencia favorable pero no significativa respecto a la venlafaxina (OR = 0.96, IC 95%: 0.77–1.21). Resultados notables incluyen la superioridad de la trazodona sobre la venlafaxina (OR = 0.75, IC 95%: 0.57–0.98) y la vortioxetina (OR = 0.54, IC 95%: 0.30–0.95).

Asimismo en Cipriani et al. en 2018 (15) para este mismo desenlace los resultados más notables comparación con placebo muestran que la amitriptilina exhibe una marcada superioridad con una OR de 2.13 (IC 95%: 1.89–2.41), seguida por la mirtazapina con una OR de 1.89 (IC 95%: 1.64–2.20) y la duloxetina con una OR de 1.85 (IC 95%: 1.66–2.07). Otras intervenciones que muestran una eficacia significativamente superior respecto al placebo incluyen la venlafaxina (OR = 1.78, IC 95%: 1.61–1.96), la paroxetina (OR = 1.75, IC 95%: 1.61–1.90), la fluvoxamina (OR = 1.69, IC 95%: 1.41–2.02), el escitalopram (OR =



1.68, IC 95%: 1.50–1.87), la sertralina (OR = 1.67, IC 95%: 1.49–1.87), la vortioxetina (OR = 1.66, IC 95%: 1.45–1.92), la agomelatina (OR = 1.65, IC 95%: 1.44–1.88), el bupropion (OR = 1.58, IC 95%: 1.35–1.86), la fluoxetina (OR = 1.52, IC 95%: 1.40–1.66), el citalopram (OR = 1.52, IC 95%: 1.33–1.74), la trazodona (OR = 1.51, IC 95%: 1.25–1.83) y la clomipramina (OR = 1.49, IC 95%: 1.21–1.85). Estos resultados resaltan la efectividad significativa de estas intervenciones farmacológicas en comparación con el placebo en la mejora de los síntomas depresivos.

En el análisis de eficacia centrado en la remisión, en Cipriani et al. en 2018 (15) se destacan resultados estadísticamente significativos que revelan diferencias sustanciales entre las diversas intervenciones farmacológicas evaluadas. Agomelatina exhibe una menor probabilidad de remisión en comparación con la amitriptilina (OR = 0.72, IC 95%: 0.60 a 0.87), la duloxetina (OR = 0.80, IC 95%: 0.68 a 0.96), y la venlafaxina (OR = 0.84, IC 95%: 0.71 a 0.99). Por otro lado, se observa que la amitriptilina presenta una remisión significativamente superior en comparación con el placebo (OR = 1.98, IC 95%: 1.73 a 2.25). Asimismo, en la comparación entre bupropion y placebo, se destaca una odds ratio de 1.66 (IC 95%: 1.40 a 1.97), indicando una mayor eficacia del bupropion en alcanzar la remisión. Se resalta que citalopram exhibe una probabilidad de remisión mayor frente al placebo (OR = 1.37, IC 95%: 1.20 a 1.57), al igual que la clomipramina (OR = 1.68, IC 95%: 1.34 a 2.10).

En el análisis de seguridad, evaluado mediante la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento por cualquier razón, se observan diferencias estadísticamente significativas entre varias intervenciones farmacológicas en el estudio de Cipriani et al. en 2018 (15). Destaca la agomelatina, que presenta una menor propensión a la discontinuación del tratamiento en comparación con el placebo (OR = 0.84, IC 95%: 0.72–0.97). Asimismo, la fluoxetina muestra una OR de 0.88 (IC 95%: 0.80–0.96), indicando una reducción significativa en la probabilidad de discontinuación en comparación con el placebo. Contrariamente, la clomipramina se asocia con una mayor proporción de discontinuación en relación con el placebo, evidenciado por un OR de 1.30 (IC 95%: 1.01–1.68). Con respecto al análisis enfocado en la aceptabilidad del tratamiento medida por la proporción de pacientes que se retiraron por cualquier motivo, se destaca que la agomelatina muestra una notable reducción en la probabilidad de interrupción del tratamiento en comparación con diversas opciones, siendo significativamente menor frente a la amitriptilina (OR = 0.72, IC 95%: 0.55–0.92), la bupropion (OR = 0.80, IC 95%: 0.54–1.15), la clomipramina (OR = 0.57, IC 95%: 0.42–0.77), la duloxetina (OR = 0.62, IC 95%: 0.47–0.82), la fluoxetina (OR = 0.85, IC 95%: 0.68–1.05), la fluvoxamina (OR = 0.69, IC 95%: 0.51–0.97), la sertralina (OR = 0.86, IC 95%: 0.66–1.13), la trazodona (OR = 0.69, IC 95%: 0.48–0.98), y la venlafaxina (OR = 0.74, IC 95%: 0.58–0.92). En contraste, la vortioxetina muestra una odds ratio significativamente mayor (OR = 1.24, IC 95%: 0.71–2.19) en comparación con la agomelatina.

Finalmente, Kishi et al, 2022 (16) llevaron a cabo una RSL con meta-análisis en red para evaluar la eficacia y seguridad de diferentes intervenciones farmacológicas en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, con un seguimiento de 6 meses. La población de estudio incluyó a participantes de 34 ensayos clínicos aleatorizados, totalizando 9,384 individuos. Entre las intervenciones comparadas con placebo, se observaron significativas



reducciones en la tasa de recaída para varios antidepresivos. La sertralina mostró una odds ratio (RR) de 0.165 (IC 95%: 0.083 a 0.305), seguida por la amitriptilina (RR = 0.393, IC 95%: 0.161 a 0.852), la fluvoxamina (RR = 0.298, IC 95%: 0.114 a 0.686), la paroxetina (RR = 0.416, IC 95%: 0.220 a 0.759), la mirtazapina (RR = 0.402, IC 95%: 0.190 a 0.829), el citalopram (RR = 0.396, IC 95%: 0.260 a 0.598), la duloxetina (RR = 0.447, IC 95%: 0.273 a 0.719), la desvenlafaxina (RR = 0.527, IC 95%: 0.347 a 0.787), la fluoxetina (RR = 0.583, IC 95%: 0.410 a 0.789), la venlafaxina (RR = 0.555, IC 95%: 0.386 a 0.784), la vortioxetina (RR = 0.518, IC 95%: 0.335 a 0.799), y la escitalopram (RR = 0.605, IC 95%: 0.326 a 1.142). El bupropion (RR = 0.728, IC 95%: 0.418 a 1.288) y la agomelatina (RR = 0.693, IC 95%: 0.449 a 1.084) también se evaluaron, mostrando resultados que sugieren la efectividad de estas intervenciones en la prevención de recaídas en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Con respecto a desenlaces de seguridad Kishi et al, 2022 (16) se destacan las diferencias significativas entre los grupos de intervención y comparación para varios desenlaces. En relación con la incidencia de Náusea/Vómito, la fluvoxamina en comparación con el placebo no mostró diferencias estadísticamente significativa (RR = 0.368, IC 95%: 0.094 a 1.258), mientras que la desvenlafaxina (RR = 3.011, IC 95%: 1.121 a 8.879) y la vortioxetina (RR = 3.222, IC 95%: 1.380 a 9.254) muestra una tendencia a al aumento de este evento en comparación con el placebo. Además, en la comparación entre diferentes fármacos, la sertralina presentó un RR de 2.660 (IC 95%: 1.015 a 9.065) en comparación con el placebo, indicando un aumento significativo del riesgo de Náusea/Vómito. En el caso de Mareo, el bupropion no presenta un aumento significativo en comparación con el placebo (RR = 3.589, IC 95%: 0.342 a 159.412), mientras que citalopram y duloxetina muestran reducciones significativas en este desenlace en comparación con el placebo. En cuanto al desenlace de Dolor de Cabeza, la agomelatina y la fluvoxamina no mostraron diferencias estadísticas en comparación con el placebo, con RRs de 1.247 (IC 95%: 0.481 a 3.149) y 0.408 (IC 95%: 0.118 a 1.276), respectivamente. En la comparación entre fármacos, el bupropion exhibió un RR de 3.589 (IC 95%: 0.342 a 159.412), sugiriendo un aumento del riesgo de Mareo en comparación con el placebo, aunque sin diferencias estadísticas..

En relación con otros desenlaces de seguridad se reporta que para el estreñimiento, se observó que la intervención con Bupropion frente al placebo (RR) de 0.995 (IC 95%: 0.018 a 62.910), indicando una mínima variación en la incidencia de estreñimiento. En comparación, otros medicamentos como Sertralina y Venlafaxina que muestran RR más elevados, sugiriendo un mayor riesgo de estreñimiento en estos grupos. En el caso de Boca Seca, el uso de Citalopram comparado con placebo exhibe un RR de 1.651 (IC 95%: 0.518 a 6.591), mientras que Duloxetina frente a placebo muestra un RR de 2.184 (IC 95%: 0.743 a 6.983); para el desenlace Somnolencia, la comparación entre Sertralina y placebo revela un RR de 3.037 (IC 95%: 0.368 a 59.637), señalando una tendencia a un riesgo mayor de experimentar somnolencia con el uso de Sertralina, pero sin diferencias estadísticamente significativas. (16).

En el desenlace Insomnio, algunas comparaciones muestran resultados considerables, como el RR de 3.652 (IC 95%: 0.340 a 43.466) para Bupropion en comparación con placebo, indicando un riesgo aumentado de insomnio con Bupropion, sin diferencias estadísticas entre los grupos. En cuanto a Interrupción por eventos adversos, la



intervención Bupropion comparada con placebo presenta un RR de 3.652 (IC 95%: 0.340 a 43.466), lo que sugiere una mayor probabilidad de interrupción debido a eventos adversos en pacientes tratados con Bupropion, no obstante tampoco fueron observadas diferencias estadísticas. La tasa de discontinuación por cualquier causa revela que Paroxetina frente a placebo tiene un RR de 0.523 (IC 95%: 0.327 a 0.817), indicando una disminución significativa en la tasa de discontinuación en pacientes que reciben Paroxetina en comparación con placebo. Por otro lado, Venlafaxina frente a placebo muestra un RR de 0.681 (IC 95%: 0.522 a 0.883), sugiriendo una reducción en la tasa de discontinuación con Venlafaxina (16).

El análisis detallado de los resultados del estudio de Sobieraj et al. (2019) (11) revela una variedad de hallazgos en términos de seguridad y tolerabilidad de diferentes antidepresivos. En cuanto a eventos adversos, Escitalopram muestra una incidencia similar en comparación con placebo, con un RR de 1.07 (IC del 95%: 0.98 a 1.16) a las 12 semanas, pero una disminución significativa con un RR de 0.69 (IC del 95%: 0.53 a 0.90) en seguimientos superiores a 12 semanas. En términos de mortalidad, no se observan diferencias significativas para la mayoría de los antidepresivos en comparación con placebo a las 12 semanas, como se ve en los RD para Fluoxetina (-0.01, IC del 95%: -0.05 a 0.02) y Citalopram (0.02, IC del 95%: -0.05 a 0.09). Sin embargo, para eventos adversos serios, Citalopram muestra una tendencia al aumento, aunque no significativo con un RR de 2.20 (IC del 95%: 0.81 a 5.96) en seguimientos mayores a 12 semanas. Además, las comparaciones entre antidepresivos, como Escitalopram versus Fluoxetina, no revelan diferencias significativas en eventos adversos o mortalidad a las 12 semanas. En cuanto a la tolerabilidad, se observa un aumento significativo en el retiro por eventos adversos para Duloxetina en comparación con placebo a largo plazo (RR = 2.64, IC del 95%: 1.21 a 5.73), mientras que otras comparaciones no muestran diferencias significativas en el retiro por intolerancia.

### **Trastorno mixto de ansiedad y depresión en pacientes de 18 a 65 años y mayores de 65 años (Pregunta 5 y 6)**

A pesar de las búsquedas de RSL y de realizar búsquedas específicas orientadas a encontrar estudios que abordaran adecuadamente las interrogantes relacionadas con el trastorno mixto de ansiedad y depresión (ante la ausencia de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis), no se logró identificar investigaciones que llevaran a cabo comparaciones directas entre las intervenciones para esta población, ya sea en pacientes de 18 a 65 años o en aquellos mayores de 65 años. Por lo tanto, no se presenta una evaluación de efectividad y seguridad de las tecnologías planteadas en las preguntas 5 y 6 de la sección 3.1

### **Trastorno de ansiedad generalizada en pacientes de 18 a 65 años y mayores de 65 años (Pregunta 7 y 8)**

Gosmann et al (7) publicaron una RSL con MAR en 2021 para evaluar en pacientes con un diagnóstico primario de trastorno de ansiedad generalizada la eficacia de cualquier inhibidor de la recaptación de serotonina o norepinefrina administrado como monoterapia comparada con Placebo. Estimaron la eficacia como diferencia de medias estandarizada (DME), que se calculó estimando primero el cambio medio estandarizado (DME), restando la





puntuación inicial de la puntuación final de cualquier síntoma relacionado con la salud mental para calcular el cambio para cada grupo de intervención. Después de eso, restaron la DME del grupo de placebo de la DME del grupo de medicación, asumiendo una correlación entre las medias inicial y final de 0,25, según informes anteriores de esta medida relacionados con evaluaciones de salud mental. Encontraron DME significativas que favorecen a los medicamentos sobre el placebo para todos los medicamentos individuales (DME= -0,64 (-0,73 a -0,55); siendo la DME más alta desde la media inicial hasta la final en los grupos de medicación para los medicamentos: para fluvoxamina DME= -0.44 (-0.86 - -0.02); para el res- de medicamentos el resultado fue sertralina DME= 0.16 (-0.21 - 0.53), paroxetina DME= 0.01 (-0.36 - 0.35), , citalopram DME= 0.08 (-0.43 - 0.59), escitalopram DME= -0.11 (-0.48 - 0.27), venlafaxina DME= -0.10 (-0.45 - 0.26), duloxetina DME= -0.06 (-0.43 - 0.30) y desvenlafaxina DME= -0.11 (-1.08 - 0.85).

Gosmann et al (10) publicaron una RSL con MAR en 2023 para evaluar en pacientes con un diagnóstico primario de trastorno de ansiedad generalizada la seguridad de cualquier inhibidor de la recaptación de serotonina o norepinefrina administrado como monoterapia comparada con Placebo. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento con Cualquier ISRS o IRSN (Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina) Demostraron que paroxetina (OR=2,08), duloxetina (OR=1,85) y venlafaxina (OR=1,71) tuvieron una diferencia significativa en la presentación de cualquier evento adverso en comparación con el placebo; Ahora bien, para el evento sexual adverso paroxetina (OR=3,38) y escitalopram (OR=2,18) tuvieron una diferencia significativa en comparación a placebo.

Con respecto al cambio de peso, se observaron discrepancias notables entre los medicamentos evaluados. La paroxetina exhibió una diferencia significativa (OR=2,05) en comparación con el placebo, destacándose frente al escitalopram (OR=0,52) y la sertralina (OR=0,59), donde no se registraron variaciones relevantes.

La evaluación de la boca seca reveló diferencias significativas entre varios antidepresivos y el placebo. La venlafaxina (OR=7,95), la duloxetina (OR=3,64), el escitalopram (OR=1,78), la paroxetina (OR=1,68) y la sertralina (OR=1,58) presentaron una marcada disparidad en comparación con el grupo de control. Asimismo, la sudoración mostró variaciones sustanciales, siendo la venlafaxina (OR=9,06) y la sertralina (OR=5,39) las que evidenciaron una diferencia significativa en comparación al placebo.

En relación con el dolor de cabeza, se destacaron el escitalopram (OR=1,8), la fluvoxamina (OR=1,51) y la venlafaxina (OR=1,42), todos con diferencias significativas en comparación al placebo. Por el contrario, la paroxetina (OR=0,94) no presentó variaciones relevantes en esta variable. El mareo, otro efecto secundario evaluado, reveló diferencias significativas entre la venlafaxina (OR=2,81), la duloxetina (OR=2,69), la paroxetina (OR=2,42), la sertralina (OR=1,28) y el escitalopram (OR=1,16) en comparación al placebo.

En términos de constipación, la paroxetina (OR=9,8), la venlafaxina (OR=3,69), la duloxetina (OR=2,8) y el escitalopram (OR=1,67) mostraron una diferencia significativa en comparación al placebo. El temblor, evaluado como efecto secundario, se destacó particularmente en la duloxetina (OR=8,94), evidenciando una diferencia significativa en comparación al grupo de control.



Asimismo, se observaron diferencias significativas en la astenia, con la venlafaxina (OR=3,35), la paroxetina (OR=2,65), la duloxetina (OR=2,25) y la sertralina (OR=2,02) en comparación al placebo. Respecto a Insomnio, fluvoxamina (OR=3,73), paroxetina (OR=2,35), duloxetina (OR=2,16), venlafaxina (OR=2,16) escitalopram (OR=1,72) y sertralina (OR=1,47) tuvieron una diferencia significativa en comparación a placebo.

Respecto a Somnolencia, fluvoxamina (OR=4,03), paroxetina (OR=2,78), escitalopram (OR=2,25) y venlafaxina (OR=2,1) tuvieron una diferencia significativa en comparación a placebo. Respecto a Diarrea, sertralina (OR=2,26), escitalopram (OR=1,66) y paroxetina (OR=1,21) tuvieron una diferencia significativa en comparación a placebo. A diferencia de venlafaxina (OR=0,73) donde no hubo diferencias

Con respecto a presencia de náuseas, fluvoxamina (OR=7,39), venlafaxina (OR=5,56), paroxetina (OR=5,23), duloxetina (OR=5,23), escitalopram (OR=2,9) y sertralina (OR=2,59) tuvieron una diferencia significativa en comparación a placebo; finalmente en relación con Dispepsia, sertralina (OR=1,62) tuvo una diferencia significativa en comparación a placebo.

Por último, Slee et al. 2019 (17) condujo una RSL con metaanálisis en red, evaluando la efectividad de varios tratamientos farmacológicos para el trastorno de ansiedad generalizada. El estudio incluyó publicaciones desde el 1 de enero de 1994 hasta el 1 de agosto de 2017, abarcando un período de 4 a 26 semanas, con una duración media de 8 semanas. La población analizada consistió en 89 ensayos clínicos aleatorizados que involucraron a 25,441 participantes. Las intervenciones evaluadas fueron duloxetina, escitalopram, paroxetina, pregabalina, quetiapina y venlafaxina, comparadas con un grupo de placebo. Los desenlaces medidos se centraron en la efectividad, evaluada mediante la Diferencia Media (DM) en el cambio en la escala HAM-A. Los resultados revelaron que todas las intervenciones farmacológicas fueron superiores al placebo en términos de reducción en la puntuación de HAM-A. Entre las comparaciones directas, la paroxetina mostró una DM de 0.88 (IC 95%: 0.67 a 1.15) al compararse con la duloxetina. Similarmente, la pregabalina demostró una DM de 1.35 (IC 95%: 1.02 a 1.79) al compararse con la duloxetina. En contraste, algunas comparaciones no revelaron diferencias significativas, como la pregabalina versus la venlafaxina (DM = -0.10; IC 95%: -1.23 a 1.04).

En relación al desenlace de seguridad, específicamente el abandono temprano del tratamiento, los resultados más destacados fueron observados en las intervenciones con paroxetina y quetiapina. La paroxetina mostró una diferencia significativa con el placebo, presentando un odds ratio (OR) de 1.24 (IC 95%: 1.03–1.50), indicando un aumento estadísticamente significativo en la probabilidad de abandono temprano en comparación al grupo de control. Asimismo, la quetiapina también exhibió una asociación significativa, con un OR de 1.44 (IC 95%: 1.16–1.80), señalando un mayor riesgo de abandono temprano en comparación al placebo. En contraste, otras intervenciones como la duloxetina, escitalopram, pregabalina y venlafaxina no mostraron diferencias estadísticamente significativas en comparación al placebo en términos de abandono temprano del tratamiento, con OR de 1.09 (IC 95%: 0.89–1.32), 0.96 (IC 95%: 0.79–1.16), 0.80 (IC 95%: 0.66–0.98) y 0.98 (IC 95%: 0.83–1.16) respectivamente (17).





### 4.3. Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2020.
2. McMaster University. Search Filters for MEDLINE in Ovid Syntax and the PubMed translation. 2016.
3. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* agosto de 2009;151(4):W65-94.
4. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:225-34.
5. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(7):760-8.
6. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ.* septiembre de 2014;349:g5630.
7. Gosmann NP, Costa M de A, Jaeger M de B, Motta LS, Frozi J, Spanemberg L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors for anxiety, obsessive-compulsive, and stress disorders: A 3-level network meta-analysis. *PLoS Med.* junio de 2021;18(6):e1003664.
8. Zhou S, Li P, Lv X, Lai X, Liu Z, Zhou J, et al. Adverse effects of 21 antidepressants on sleep during acute-phase treatment in major depressive disorder: a systemic review and dose-effect network meta-analysis. *Sleep.* 11 de octubre de 2023;46(10):zsad177.
9. Cheng Q, Huang J, Xu L, Li Y, Li H, Shen Y, et al. Analysis of Time-Course, Dose-Effect, and Influencing Factors of Antidepressants in the Treatment of Acute Adult Patients With Major Depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 de febrero de 2020;23(2):76-87.
10. Gosmann NP, Costa M de A, Jaeger M de B, Frozi J, Spanemberg L, Manfro GG, et al. Incidence of adverse events and comparative tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors for the treatment of anxiety, obsessive-compulsive, and stress disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Psychol Med.* julio de 2023;53(9):3783-92.
11. Sobieraj DM, Martinez BK, Hernandez AV, Coleman CI, Ross JS, Berg KM, et al. Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* agosto de 2019;67(8):1571-81.



12. Suchting R, Tirumalajaru V, Gareeb R, Bockmann T, de Dios C, Aickareth J, et al. Revisiting monoamine oxidase inhibitors for the treatment of depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord.* 1 de marzo de 2021;282:1153-60.
13. Vita G, Compri B, Matcham F, Barbui C, Ostuzzi G. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 de marzo de 2023;3(3):CD011006.
14. Zheng J, Wang Z, Li E. The efficacy and safety of 10 mg/day vortioxetine compared to placebo for adult major depressive disorder: a meta-analysis. *Afr Health Sci.* marzo de 2019;19(1):1716-26.
15. 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 Lond Engl.* 7 de abril de 2018;391(10128):1357-66.
16. 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.* enero de 2023;28(1):402-9.
17. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 23 de febrero de 2019;393(10173):768-77.



## 5. Descripción de las tecnologías incluidas en el posicionamiento y sus características

### 5.1. Generalidades del grupo terapéutico

El diagnóstico e inicio del tratamiento para la depresión y la ansiedad busca reducir los síntomas de estas condiciones, produciendo una mejoría significativa en la calidad de vida y en la reducción por discapacidad (1).

En el ámbito del tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada, el objetivo es aliviar los síntomas, prevenir secuelas y brindar apoyo y orientación en la resolución de problemas psicosociales, todo ello con un enfoque centrado en la efectividad en términos de coste/beneficio (2). Dentro de la categoría de medicamentos ansiolíticos, las benzodiacepinas son sustancias psicotrópicas que exhiben efectos ansiolíticos, hipnóticos, miorrelajantes, anticonvulsivantes y amnésicos (3). Estos fármacos operan a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), especialmente en el sistema límbico, donde interactúan con receptores que poseen propiedades ansiolíticas y sedantes. Las benzodiacepinas son compuestos liposolubles que atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, lo que facilita su acceso al cerebro. La administración oral o parenteral de estos medicamentos produce efectos ansiolíticos de acción rápida. Su eficacia se destaca en tratamientos breves, especialmente en pacientes que presentan sintomatología aguda (1). Las benzodiacepinas se clasifican en tres categorías según su semivida de eliminación, la cual depende de la liposolubilidad del fármaco, el metabolismo hepático, la presencia de metabolitos activos y la cantidad de grasa corporal del paciente. Aquellas de acción prolongada tienen una semivida de eliminación de más de 24 horas, las de acción intermedia presentan una duración de 6 a 24 horas, y las de acción corta exhiben una semivida de eliminación de menos de seis horas (3).

Según la Guía de Práctica Clínica colombiana para la detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos, los antidepresivos están indicados para el tratamiento de adultos con episodios depresivos (únicos o recurrentes). Estos no deben usarse de manera rutinaria para tratar síntomas depresivos leves, ya que el balance riesgo-beneficio no lo amerita. Sin embargo, podrá emplearse dado el caso que el paciente tiene antecedente de depresión moderada o grave o en caso de síntomas que persisten a pesar de otras intervenciones (1).

Las opciones de tratamiento para la depresión comprenden psicofármacos, electroconvulsión y psicoterapia (4). Los fármacos antidepresivos se dividen en antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina) y sustancias con propiedades clínicamente similares. Además, se encuentran los antidepresivos modernos, que abarcan los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) (fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina), duales (venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina) los Inhibidores de la Recaptación de Dopamina, los Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina (IRSN) y los Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (mirtazapina, trazodona, bupropion, agomelatina) (4).

La mayoría de los antidepresivos tiene su acción en el sistema monoaminérgico, que a su vez tiene efecto en el sistema de neurotransmisores, principalmente dopamina, serotonina



y noradrenalina, aumentando la disponibilidad en la hendidura sináptica, y estableciendo una regulación de los receptores postsinápticos. Así, el efecto clínico se manifestará de 2 a 4 semanas tras el inicio de su uso, por los cambios adaptativos en los neurotransmisores y su receptor (3).

Los antidepresivos tricíclicos actúan inhibiendo la recaptación de norepinefrina, serotonina y, en menor medida, dopamina. Se ha postulado que estos mecanismos son responsables de la acción terapéutica de este grupo. Además, bloquean receptores colinérgicos muscarínicos, receptores histamínicos H1 y receptores alfa 1 adrenérgicos, estos últimos asociados a eventos adversos derivados de su uso. Estas consideraciones han llevado a una reducción en la formulación de antidepresivos tricíclicos y al aumento del uso de otros fármacos que presentan un mejor perfil de seguridad (5).

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) actúan al inhibir la bomba de recaptación presináptica de serotonina, lo que resulta en un aumento inicial de la disponibilidad de serotonina en el espacio sináptico. Este proceso lleva a una regulación de los receptores serotoninérgicos, culminando en un incremento final de la transmisión serotoninérgica (5).

Las diferentes intervenciones para el tratamiento de la depresión y de la ansiedad deberán estar estructuradas en un programa de atención y aplicarse a cada persona a través de un plan individual de tratamiento integral, teniendo en cuenta tanto las medidas psicosociales como las biológicas y farmacológicas. Además, el plan de tratamiento deberá considerar la severidad del cuadro, la refractariedad, comorbilidades, la polifarmacia, persistencia, sexo y etapa de ciclo vital. En el caso de personas de la tercera edad, no hay recomendaciones específicas sobre qué fármaco utilizar, ya que todos están asociados con diversos eventos adversos. Se ha observado que los ISRS son mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, es importante estar atentos a posibles efectos adversos de los ISRS, como un aumento en el riesgo de hemorragias y hemorragias gastrointestinales, especialmente en personas con antecedentes de riesgo o en tratamiento con esteroides. Esta población es especialmente propensa a desarrollar hiponatremia con ISRS, así como a experimentar hipotensión postural y caídas (5).

## 5.2. Principios activos que conforman el grupo terapéutico

Para la identificación de las tecnologías empleadas en el tratamiento farmacológico de la depresión y la ansiedad, se realizó verificación en base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de aquellos medicamentos con indicación aprobada en Colombia para esta condición de salud (6). Posteriormente se realizó una verificación por grupo ATC de las moléculas identificadas, mediante búsqueda en el ATC/DDD Index 2022 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (7). Esto con el fin de comprobar la indicación de otros principios activos pertenecientes al mismo grupo ATC de las moléculas identificadas inicialmente y afianzar la búsqueda de los principios activos objeto del posicionamiento terapéutico.

Como requisito principal para la inclusión de tecnologías en el posicionamiento terapéutico, se tiene en primer lugar que el medicamento se encuentre disponible en Colombia. Es decir, que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación, o temporalmente no



comercializados (vigentes/en trámite de renovación), verificación realizada en base de datos de INVIMA con corte a julio de 2022; y que su indicación autorizada sea la de depresión o ansiedad. De acuerdo con lo anterior se hacen las siguientes aclaraciones:

Reboxetina: es un medicamento antidepresivo no recomendado según la Guía de Práctica Clínica colombiana para la detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos porque tiene pocos beneficios para el tratamiento del episodio depresivo en comparación con el riesgo de efectos adversos (3). También, su registro sanitario en Colombia se encuentra en pérdida de fuerza ejecutoria, por lo tanto, este principio activo no fue incluido dentro de la evaluación.

A continuación, en la Tabla 5-1 se presentan los medicamentos incluidos dentro de la evaluación con indicación aprobada y vigente por INVIMA para ser empleados en el tratamiento de depresión y ansiedad:

**Tabla 5-1. Principios activos empleados en el tratamiento de la depresión y ansiedad**

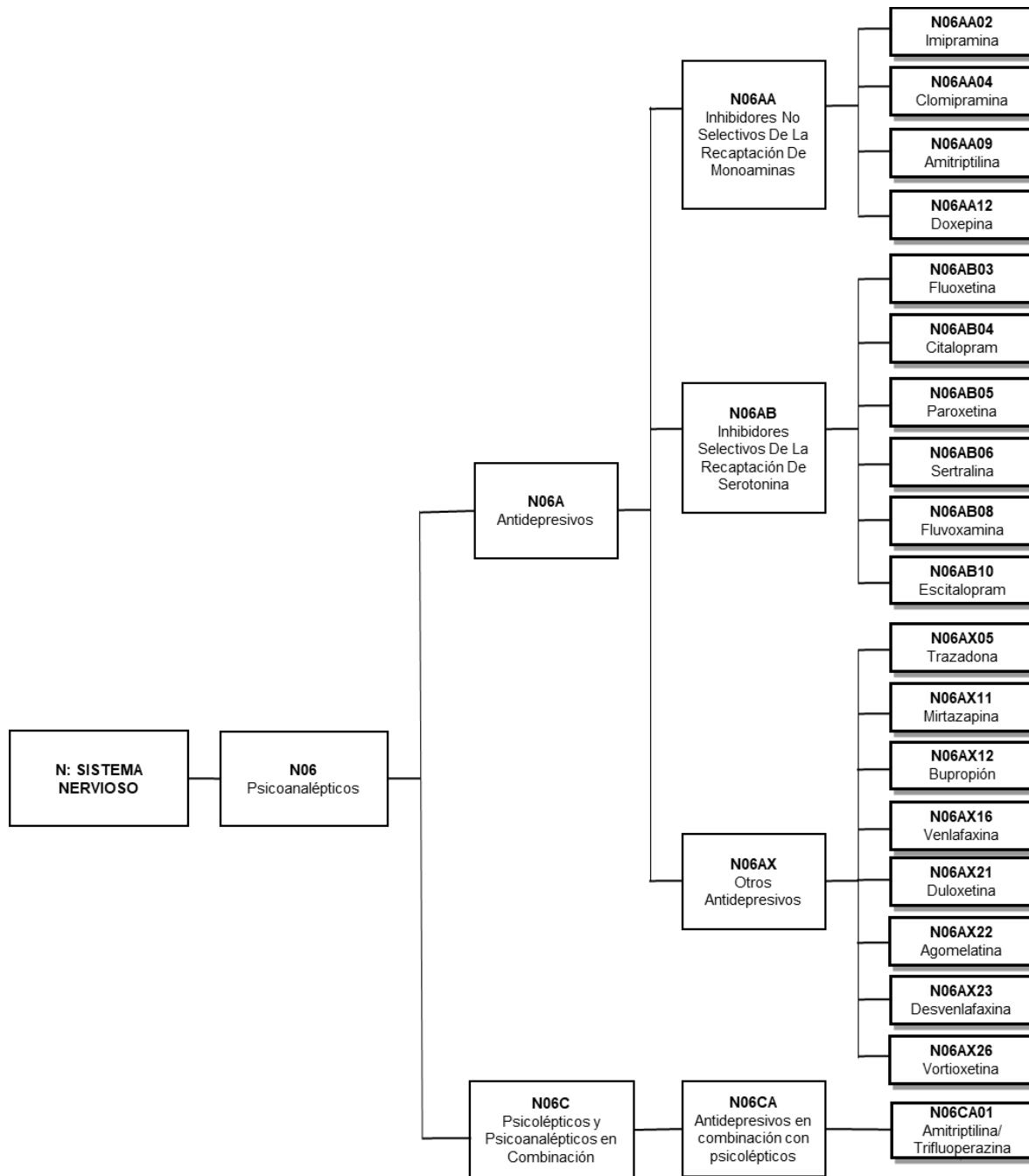
Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC
N02B – Analgésicos y antipiréticos	Pregabalina	N02BF02
N03A - Antiepilépticos	Clonazepam	N03AE01
N05A - Antipsicóticos	Quetiapina	N05AH04
N05B - Ansiolíticos	Diazepam	N05BA01
	Lorazepam	N05BA06
	Bromazepam	N05BA08
	Clobazam	N05BA09
	Alprazolam	N05BA12
	Mexazolam	N05BA25
	Etifoxina	N05BX03
	N06A - Antidepresivos	Imipramina
Clomipramina		N06AA04
Amitriptilina		N06AA09
Doxepina		N06AA12
Fluoxetina		N06AB03
Citalopram		N06AB04
Paroxetina		N06AB05
Sertralina		N06AB06
Fluvoxamina		N06AB08
Escitalopram		N06AB10
Amitriptilina/trifluoperazina		N06CA01
Trazodona		N06AX05
Mirtazapina		N06AX11
Bupropión		N06AX12
Venlafaxina		N06AX16
Duloxetina		N06AX21
Agomelatina		N06AX22
Desvenlafaxina		N06AX23
Vortioxetina	N06AX26	

Fuente: elaboración propia a partir de ATC/DDD Index 2022 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (7) y Lexicomp (8).

En la Figura 5-1 y Figura 5-2 se esquematizan los principios activos para el tratamiento de depresión y ansiedad, de acuerdo con su clasificación ATC.



Figura 5-1. Medicamentos con indicación INVIMA en depresión pertenecientes al nivel anatómico N:  
Sistema nervioso –Psicoanalépticos

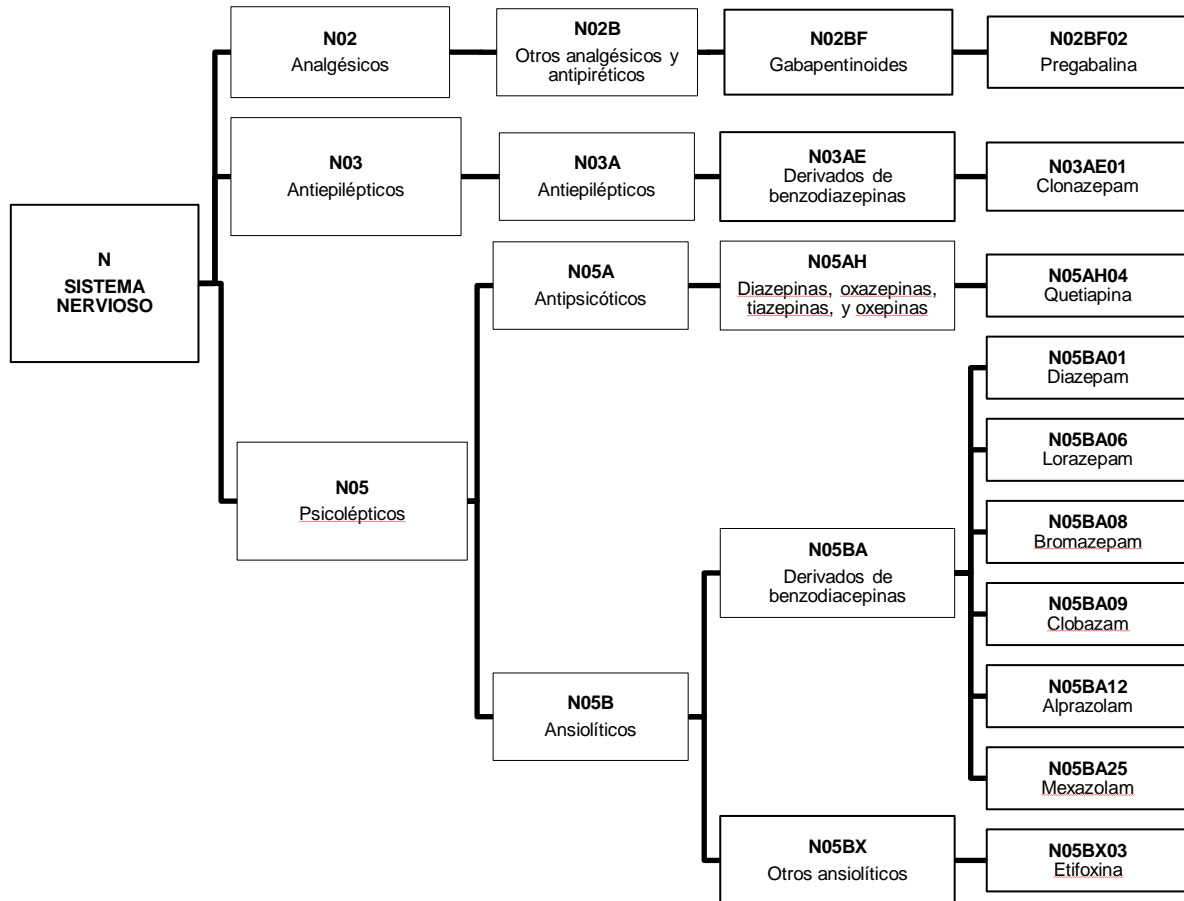


Fuente: elaboración propia a partir de ATC/DDD Index 2022 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (7)





Figura 5-2. Medicamentos con indicación INVIMA en depresión pertenecientes al nivel anatómico N: Sistema nervioso – Analgésicos, antiepilépticos y psicolépticos



Fuente: elaboración propia a partir de ATC/DDD Index 2022 del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (7)

### 5.3. Mecanismos de acción

De acuerdo con la información contenida en la Figura 5-1, los principios activos empleados en el manejo farmacológico de ansiedad y depresión pertenecen a los siguientes grupos terapéuticos:

#### Antiepilépticos (N03A):

Clonazepam

El clonazepam es una benzodiazepina de acción intermedia a prolongada, clasificación basada en su vida media. Aunque el mecanismo exacto de su acción aún no se comprende



completamente, se cree que está vinculado con su capacidad para potenciar la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Este medicamento suprime la descarga de picos y ondas asociada a las crisis de ausencia al deprimir la transmisión nerviosa en la corteza motora. Su inicio de acción es de aproximadamente 20 a 40 minutos, y se caracteriza por una absorción rápida y completa (8).

#### Analgésicos (N02BB):

##### Pregabalina

El mecanismo de acción de la pregabalina consiste en la unión a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje dentro del SNC. Lo que modula el influjo de calcio en las terminales nerviosas, inhibiendo así la liberación de neurotransmisores excitadores, incluidos el glutamato, la norepinefrina (noradrenalina), la serotonina, la dopamina, la sustancia P y el gen de la calcitonina, péptido relacionado. Aunque estructuralmente está relacionado con GABA, no se une a GABA ni a los receptores de benzodiazepinas. Ejerce actividad antinociceptiva y anticonvulsivante. La pregabalina también puede afectar las vías descendentes de transmisión del dolor noradrenérgicas y serotoninérgicas desde el tronco encefálico hasta la médula espinal (8).

#### Antipsicóticos (N05A):

##### Quetiapina

La quetiapina es un antipsicótico atípico de dibenzotiazepina. Se ha propuesto que la actividad antipsicótica de este fármaco está mediada por una combinación de dopamina tipo 2 (D2) y serotonina tipo 2 (5-HT<sub>2</sub>) antagonismo. Es un antagonista de múltiples receptores de neurotransmisores en el cerebro: serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2</sub> y alfa-receptores; pero parece no tener afinidad apreciable por los receptores colinérgicos muscarínicos y benzodiazepínicos. La norquetiapina, un metabolito activo, se diferencia de su molécula original por mostrar una alta afinidad por los receptores muscarínicos M<sub>1</sub>, y alfa adrenérgica<sub>1</sub>, histamina H<sub>2</sub> y D<sub>1</sub>, dopamina D (8).

El antagonismo en receptores distintos de la dopamina y el 5-HT<sub>2</sub> con afinidades de receptores similares puede explicar algunos de los otros efectos de la quetiapina. El antagonismo del fármaco sobre los receptores H<sub>1</sub> de histamina puede explicar la somnolencia observada. El antagonismo del fármaco sobre los receptores alfa adrenérgicos<sub>1</sub> puede explicar la hipotensión ortostática observada (8).

#### Ansiolíticos (N03B):

##### Diazepam

Es una benzodiazepina de acción prolongada que se une a receptores estereoespecíficos de benzodiazepinas en la neurona postsináptica GABA en varios sitios dentro del sistema nervioso central, incluido el sistema límbico, y la formación reticular. La mejora del efecto inhibitor del GABA sobre la excitabilidad neuronal resulta del aumento de la permeabilidad



de la membrana neuronal a los iones cloruro. Este cambio en los iones cloruro produce hiperpolarización (un estado menos excitable) y estabilización (8).

#### Lorazepam

Benzodiazepina de acción corta a intermedia que se une a receptores benzodiazepínicos estereoespecíficos de la neurona postsináptica GABA en varios lugares del sistema nervioso central, incluido el sistema límbico y la formación reticular. La potenciación del efecto inhibitor del GABA sobre la excitabilidad neuronal es el resultado de un aumento de la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones cloruro. Este desplazamiento de los iones cloruro tiene como resultado la hiperpolarización (un estado menos excitable) y la estabilización. Los receptores y efectos de las benzodiazepinas parecen estar relacionados con los receptores GABA-A y no a los receptores GABA-B (8).

#### Bromazepam

Benzodiazepina de acción intermedia (basada en la semivida). El mecanismo de acción del bromazepam es similar a las demás benzodiazepinas que se unen a receptores benzodiazepínicos estereoespecíficos de la neurona postsináptica GABA en varios lugares del sistema nervioso central, incluido el sistema límbico y la formación reticular. La potenciación del efecto inhibitor del GABA sobre la excitabilidad neuronal es el resultado de un aumento de la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones cloruro. Este desplazamiento de los iones de cloruro tiene como resultado la hiperpolarización (un estado menos excitable) y la estabilización (8).

#### Clobazam

Clobazam es una benzodiazepina de acción prolongada. Similar a los principios activos anteriores, clobazam se une a receptores benzodiazepínicos estereoespecíficos de la neurona postsináptica GABA en varios lugares del sistema nervioso central, incluido el sistema límbico y la formación reticular (8).

#### Alprazolam

Benzodiazepina de acción corta. Similar a los principios activos anteriores, alprazolam es una benzodiazepina que se une a receptores benzodiazepínicos estereoespecíficos de la neurona postsináptica GABA en varios lugares del sistema nervioso central, incluido el sistema límbico y la formación reticular (8).

#### Mexazolam

El mexazolam es una benzodiazepina de acción prolongada, principalmente metabolizada a través de las vías CYP3A y CYP2C11. Su mecanismo de acción es similar al de otras benzodiazepinas, ya que reduce la excitación anormal del cerebro y favorece la relajación al potenciar la acción del neurotransmisor inhibitor GABA. Este efecto se logra mediante la interacción con el receptor GABA-A, que forma parte de un canal iónico de cloruro activado por ligando (9,10).



## Etifoxina

El clorhidrato de etifoxina pertenece a la clase química de las benzoxacinas. Como ansiolítico, ejerce una acción reguladora neurovegetativa (9). La etifoxina tiene un doble mecanismo de acción sobre la transmisión GABAérgica, a través de un efecto directo sobre el receptor GABA y un efecto indirecto a través de la síntesis de neuroesteroides que permite la modulación alostérica del receptor GABAA (11).

## Inhibidores No Selectivos de la Recaptación de Monoaminas (N06AA):

### Imipramina

La imipramina es un antidepresivos tricíclicos que tradicionalmente se ha creído aumenta la concentración sináptica de serotonina y/o norepinefrina en el sistema nervioso central mediante la inhibición de su recaptación por la membrana neuronal presináptica. Dado que la imipramina es una amina terciaria, tiene mayor afinidad por la serotonina y presenta más efectos secundarios anticolinérgicos, lo que puede resultar útil en el tratamiento de la enuresis. La imipramina bloquea los receptores D-2. Además, bloquea los receptores antimuscarínicos, produciendo así efectos adversos anticolinérgicos. También bloquea los receptores alfa 1 y 2 adrenérgicos y H1. También, se han descubierto otros efectos sobre los receptores, como la desensibilización de la adenilciclase, la regulación a la baja de los receptores beta-adrenérgicos y la regulación a la baja de los receptores de serotonina (8,12).

### Clomipramina

La clomipramina pertenece al grupo de antidepresivos tricíclicos, que funciona al incrementar la cantidad de serotonina, una sustancia natural en el cerebro, que es necesaria para mantener el equilibrio mental (9). El mecanismo de acción del medicamento clomipramina parece afectar a la captación de serotonina, mientras que su metabolito activo, la desmetilclomipramina, afecta a la captación de norepinefrina (8).

### Amitriptilina

La amitriptilina es una amina terciaria con una fuerte afinidad de unión a los receptores alfa-adrenérgicos, histamínicos (H1) y muscarínicos (M1). Es un antidepresivo tricíclico que funciona aumentando la concentración sináptica de serotonina y/o norepinefrina en el sistema nervioso central por inhibición de su recaptación por la bomba de membrana neuronal presináptica, sustancias naturales presentes en el cerebro necesarias para el equilibrio mental. El tratamiento crónico con amitriptilina desensibiliza los autorreceptores y heterorreceptores presinápticos, produciendo cambios duraderos en la neurotransmisión monoaminérgica (8,9,13).

### Doxepina

La doxepina es un antidepresivo tricíclico que aumenta la concentración sináptica de serotonina y norepinefrina en el sistema nervioso central por inhibición de su recaptación



por la membrana neuronal presináptica; antagoniza el receptor de histamina (H1) para el mantenimiento del sueño (8).

### Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) (N06AA):

#### Fluoxetina

La fluoxetina hace parte del grupo de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Funciona al aumentar la cantidad de serotonina disponible en el cerebro; al inhibir la recaptación de serotonina por las neuronas del SNC; efecto mínimo o nulo sobre la recaptación de norepinefrina o dopamina. No se une significativamente a los receptores alfa-adrenérgicos, histamínicos o colinérgicos (8,9).

#### Citalopram

Citalopram pertenece al grupo de antidepresivos conocidos como ISRS. Su mecanismo de acción consiste en el aumento de los niveles de serotonina. Este derivado bicíclico racémico del ftalano, actúa selectivamente al inhibir la recaptación de serotonina en las neuronas presinápticas, con efectos mínimos sobre la norepinefrina o la dopamina. La inhibición de la recaptación de serotonina es principalmente atribuible al enantiómero S del citalopram. Además, muestra escasa o nula afinidad por los subtipos de receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histamínicos, GABA o muscarínicos (8,9).

#### Paroxetina

La paroxetina, un derivado de la fenilpiperidina, pertenece a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y se distingue químicamente de los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos y otros (8). Aunque tiene una inhibición débil de la captación de norepinefrina, su potencia en este aspecto supera a otros ISRS, posiblemente contribuyendo a su eficacia a dosis más altas. Aunque aún no se ha precisado su mecanismo de acción específico, la paroxetina exhibe alta selectividad (NE5-HT) y baja afinidad por otros receptores. Los cambios adaptativos en receptores inducidos por la paroxetina difieren de los observados con antidepresivos tricíclicos. Tras la administración prolongada, disminuye la respuesta de los autorreceptores somatodentríticos (5-HT<sub>1A</sub>) y terminales (5-HT<sub>1B1D</sub>), resultando en una mayor liberación de serotonina con cada potencial de acción, en contraste con la sensibilización de receptores postsinápticos 5-HT<sub>1A</sub> observada con antidepresivos tricíclicos (14).

#### Sertralina

Es un antidepresivo del grupo ISRS con efectos inhibidores selectivos sobre la recaptación presináptica de serotonina (5-HT) y sólo efectos muy débiles sobre la captación neuronal de norepinefrina y dopamina. Los estudios in vitro no demuestran una afinidad significativa por los receptores adrenérgicos, colinérgicos, GABA, dopaminérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos o benzodiazepínicos (8).

#### Fluvoxamina



Fluvoxamina es un antidepresivos del grupo ISRS que inhibe la captación de serotonina por las neuronas del SNC, con efecto mínimo o nulo sobre la recaptación de norepinefrina o dopamina que no se une significativamente a los receptores alfa-adrenérgicos, histamínicos o colinérgicos (8).

#### Escitalopram

El escitalopram es el enantiómero S del derivado racémico citalopram, que inhibe selectivamente la recaptación de serotonina con escaso o ningún efecto sobre la recaptación de norepinefrina o dopamina. Tiene una afinidad nula o muy baja por los receptores 5-HT<sub>1-7</sub>, alfa y betaadrenérgicos, D<sub>1-5</sub>, H<sub>1-3</sub>, M<sub>1-5</sub> y benzodiazepínicos. El escitalopram no se une a los canales iónicos de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> y Ca<sup>++</sup> o tiene poca afinidad por ellos. Por lo anterior, escitalopram es categorizado como un antidepresivos ISRS (8).

#### Antidepresivos en combinación con psicoféuticos (N06CA):

##### Amitriptilina/trifluoperazina

La amitriptilina pertenece al grupo de antidepresivos tricíclicos que funciona incrementando la cantidad de serotonina que en combinación a la trifluoperazina, un psicoféutico antagonista de receptores de dopamina, se usa como tranquilizante, antipsicótico, ansiolítico y antiemético potente (8).

#### Otros antidepresivos (N06CA):

##### Trazodona

Trazodona pertenece al grupo de antidepresivos moduladores de serotonina que funciona al potenciar el efecto de la serotonina. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la recaptación de serotonina que provoca subsensibilidad de los adrenerreceptores. Actúa como antagonista del receptor 5HT<sub>2a</sub> e induce cambios significativos en los adrenerreceptores del receptor presináptico 5-HT. La trazodona también bloquea significativamente los receptores histamínicos (H<sub>1</sub>) y alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos (8,9).

##### Mirtazapina

La mirtazapina es un antidepresivo tetracíclico que actúa por sus efectos antagonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos presinápticos centrales, lo que provoca un aumento de la liberación de norepinefrina y serotonina. También es un potente antagonista de los receptores de serotonina 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub> y de los receptores de histamina H<sub>1</sub> y un moderado antagonista periférico alfa<sub>1</sub>-adrenérgico y muscarínico; no inhibe la recaptación de norepinefrina o serotonina (8).

##### Bupropión

Bupropión es un antidepresivo de tipo aminocetónico. Sobre su mecanismo de acción se cree que es dopaminérgico y/o noradrenérgico. Es un inhibidor relativamente débil de la





captación neuronal de norepinefrina y dopamina, y no inhibe la monoaminoxidasa ni la recaptación de serotonina. El metabolito inhibe la recaptación de norepinefrina (8).

#### Venlafaxina

La venlafaxina funciona como un ISRS en dosis bajas y como un agente de mecanismo dual que afecta a la serotonina y la norepinefrina. La venlafaxina y su metabolito activo, la O-desmetilvenlafaxina (ODV), son potentes inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina y débiles inhibidores de la recaptación de dopamina. La venlafaxina y la ODV no tienen actividad significativa para los receptores colinérgicos muscarínicos, H1-histaminérgicos o alfa2-adrenérgicos. La venlafaxina y la ODV no poseen actividad inhibitoria de la MAO (8).

#### Duloxetina

La duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina y un débil inhibidor de la recaptación de dopamina. No tiene actividad significativa para los receptores colinérgicos muscarínicos, H1-histaminérgicos o alfa2-adrenérgicos. Tampoco posee actividad inhibitoria de la MAO (8).

#### Agomelatina

Es un agonista melatonérgico de los receptores de melatonina MT1 y MT2, que provoca un adelanto de fase en el ritmo circadiano (inicio más temprano del sueño); también actúa como antagonista del receptor de serotonina (subtipo 5-HT<sub>2C</sub>), que aumenta la liberación de noradrenalina (norepinefrina) y dopamina en la corteza frontal sin afectar a los niveles extracelulares de serotonina ni a la recaptación de monoaminas (8).

#### Desvenlafaxina

La desvenlafaxina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina, de forma similar a la venlafaxina (8). Es un derivado bicíclico sintético de la fenetilamina y es el principal metabolito activo de la venlafaxina: O-desmetil-venlafaxina. Los estudios de microdiálisis in vivo demostraron que la desvenlafaxina penetraba rápidamente en el cerebro y aumentaba las concentraciones de noradrenalina hipotalámica, pero no las de dopamina. Así pues, la desvenlafaxina demuestra un efecto altamente selectivo sobre los transportadores de monoaminas serotonina y noradrenalina (15).

#### Vortioxetina

La vortioxetina es un antidepresivo que inhibe la recaptación de serotonina (5-HT); también tiene actividad agonista en el receptor 5-HT<sub>1A</sub> y antagonista en el receptor 5-HT<sub>3</sub>. Además, la vortioxetina es un antagonista débil de los receptores 5-HT<sub>7</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>, así como un agonista parcial de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> (8).



#### 5.4. Esquemas de dosificación

En la Tabla 5-2 se presentan los esquemas de dosificación de los medicamentos empleados en el tratamiento de la depresión y ansiedad. En el **Anexo K1**, se relaciona el detalle del cálculo de dosis anuales de estos medicamentos.

Tabla 5-2. Esquemas de dosificación de los medicamentos empleados en el tratamiento de la depresión y ansiedad

Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC	Recomendación de dosis literatura
N03A - Antiepilépticos	Clonazepam	N03AE01	<p>Trastorno de ansiedad (terapia coadyuvante o monoterapia) (agente alternativo): Generalmente se utiliza a corto plazo para el alivio de los síntomas hasta que el tratamiento preferido sea eficaz (p. ej., de 4 a 6 semanas, seguidas de disminución progresiva). El tratamiento a largo plazo con dosis bajas (p. ej., 0,25 mg/día) puede considerarse en pacientes seleccionados cuando otros tratamientos son ineficaces o mal tolerados. Inicial: Oral: 0,25 a 1 mg/día en 1 a 2 dosis divididas; puede administrarse según sea necesario o programado. Si es necesario, puede aumentarse la dosis diaria en función de la respuesta y la tolerabilidad en incrementos de 0,25 a 0,5 mg en pocos días (p. ej., <math>\geq 3</math> días); intervalo objetivo habitual: 1 a 3 mg/día en 1 a 4 dosis divididas; máximo: 4 mg/día.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 2mg/día</u></p>
	Pregabalina	N02BF02	<p>Dosis oral diaria inicial: 50 mg en dosis divididas. Intervalo de dosis oral diaria: 50 a 300 mg en dosis divididas. Muchos pacientes requieren <math>&gt;150</math> mg/día, hasta 300 mg/día.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 300mg/día</u></p>
N05A - Antipsicóticos	Quetiapina	N05AH04	<p>Oral: Inicial: 25 mg una vez al día (sólo liberación inmediata) a 50 mg una vez al día; puede aumentarse gradualmente la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad cada <math>\geq 7</math> días hasta un intervalo de dosis habitual de 50 a 200 mg/día en 1 a 3 dosis divididas en función de la formulación elegida; dosis máxima recomendada: 300 mg/día.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 25mg/día</u></p> <p>Para el tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en el TDM: La dosis diaria al inicio del tratamiento es de 50 mg en los Días 1 y 2, y 150 mg en los Días 3 y 4 Su médico decidirá su dosis inicial. La dosis de mantenimiento (dosis diaria) dependerá de su enfermedad y de sus necesidades, pero normalmente estará entre 150 mg y 800 mg.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 50mg/día</u></p> <p>Para el tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en el TDM:</p>



Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC	Recomendación de dosis literatura
			<p>La dosis diaria al inicio del tratamiento es de 50 mg en los Días 1 y 2, y 150 mg en los días 3 y 4. Su médico decidirá su dosis inicial. La dosis de mantenimiento (dosis diaria) dependerá de su enfermedad y de sus necesidades, pero normalmente estará entre 150 mg y 800 mg (Ficha técnica Normo®). <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 50mg/día</u></p>
N05B - Ansiolíticos	Diazepam	N05BA01	<p>Estados de ansiedad media/grave: La dosis para adultos es 2 a 10 mg vía intramuscular o vía intravenosa, repetidos a las 3-4 horas, según necesidad hasta 40 mg/día; ajustar la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 40mg/día</u></p>
	Lorazepam	N05BA06	<p>Ansiedad: Medio o un comprimido cada 12 horas. De forma general, la duración total del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo. Tratamiento a largo plazo con dosis bajas (p. ej., 0,5 mg/día) puede considerarse en pacientes seleccionados, cuando los tratamientos preferidos son ineficaces o mal tolerados. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 4mg/día</u></p>
	Bromazepam	N05BA08	<p>Tratamiento ambulatorio: La dosis para adultos es: 1,5-3 mg hasta tres veces al día. Inicial: Oral: 6 a 18 mg/día en dosis divididas en partes iguales. El curso inicial del tratamiento no debe durar más de 1 semana sin reevaluar la necesidad de una extensión limitada. Rango de dosis óptimo: 6 a 30 mg/día. Experiencia limitada con dosis de hasta 60 mg/día. El tratamiento a largo plazo (p. ej., 3 a 6 mg/día) puede considerarse en pacientes seleccionados cuando otros tratamientos son ineficaces o mal tolerados. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 9mg/día</u></p>
	Clobazam	N05BA09	<p>Oral: 20 a 30 mg/día en 2 a 3 dosis divididas; puede aumentarse gradualmente en función de la respuesta y la tolerabilidad hasta 80 mg/día. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 20mg/día</u></p>
	Alprazolam	N05BA12	<p>Ansiedad: Trastornos de ansiedad (terapia coadyuvante o monoterapia): La terapia a largo plazo con dosis bajas (p. ej., 2 mg/día) puede considerarse en pacientes seleccionados cuando otros tratamientos son ineficaces o mal tolerados. Oral: Inicial: 0,25 mg 3 a 4 veces al día; puede aumentarse la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad en incrementos <math>\leq 1</math> mg/día a intervalos <math>\geq 3</math> días hasta una dosis habitual de 2 a 6 mg/día en 3 a 4 dosis divididas. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 1,5 mg/día</u></p>
	Mexazolam	N05BA25	<p>En media 1,0 a 3,0 mg al día, preferentemente repartidos en 3 tomas. La duración total del tratamiento no debe</p>



Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC	Recomendación de dosis literatura
			sobrepasar ocho a doce semanas incluido el período de suspensión. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 3 mg/día</u>
	Etifoxina	N05BX03	La dosis usual es de 3 a 4 cápsulas al día de 50 mg, distribuidas en 2 o 3 tomas diarias junto con las comidas. Duración del tratamiento de 7 a 30 días. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 150 mg/día</u>
N06A - Antidepresivos	Imipramina	N06AA02	Trastorno depresivo mayor (unipolar): Vía oral: Pacientes ambulatorios: Inicial: 75 mg/día; puede aumentarse gradualmente en función de la respuesta y la tolerabilidad hasta 200 mg/día; dosis habitual de mantenimiento: 50 a 150 mg/día. Puede administrarse en dosis divididas o como dosis única antes de acostarse. En depresiones menores, estados psicósomáticos, ansiedad y trastornos del sueño, suele ser útil una toma única, por la noche, de 12,5 a 50 mg. En depresiones graves, de 300 a 400 mg al día en 2-3 tomas por vía oral. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 50 mg/día</u>
	Clomipramina	N06AA04	Iniciar el tratamiento con un comprimido recubierto de 25 mg 2 veces al día (preferentemente por la noche). Durante la primera semana de tratamiento, según como se tolere la medicación, la dosis diaria se aumentará gradualmente a 4-6 comprimidos recubiertos de 25 mg (100 – 150 mg). Esta dosificación puede elevarse en los casos graves hasta 250 mg al día. Una vez obtenida una clara mejoría, se irá reduciendo paulatinamente la dosis diaria hasta alcanzar un nivel medio de mantenimiento de 2-4 comprimidos de 25 mg (50 – 100 mg). En tratamientos crónicos, cada 6-12 meses se evaluará la necesidad de continuar con el mismo. La formulación de liberación prolongada se podrá intercambiar por las formulaciones de liberación inmediata como dosis equivalentes. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 25 mg/día</u>
	Amitriptilina	N06AA09	Trastorno depresivo mayor (unipolar): Vía oral: Inicial: 25 a 50 mg/día como dosis única al acostarse o en dosis divididas; aumentar la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad en incrementos de 25 a 50 mg a intervalos de $\geq 1$ semana hasta una dosis habitual de 100 a 300 mg/día. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 50 mg/día</u>
	Doxepina	N06AA12	Trastorno depresivo mayor (unipolar), resistente al tratamiento: Vía oral: Cápsula y concentrado oral: Inicial: 25 a 50 mg como dosis única al acostarse; aumentar la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad en incrementos de 25 a 50 mg a intervalos $\geq 3$ días hasta una dosis habitual de 100 a 300 mg una vez al día al acostarse o en 2 a 3 dosis divididas; dosis única máxima: 150 mg.



Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC	Recomendación de dosis literatura
			<u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 50 mg/día</u>
	Fluoxetina	N06AB03	Trastorno depresivo mayor (unipolar): Oral: Liberación inmediata: Inicial: 20 mg una vez al día; puede aumentarse la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad en incrementos de 20 mg a intervalos $\geq 1$ semana hasta una dosis máxima de 80 mg/día. Dosis habitual: 20 a 60 mg/día. Los pacientes con depresión deben tratarse durante un periodo de tiempo suficiente de al menos 6 meses para asegurar que estén libres de síntomas. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 20 mg/día</u>
	Citalopram	N06AB04	Trastorno de ansiedad generalizada: Oral: Inicial: 10 mg una vez al día; puede aumentarse gradualmente la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad en incrementos de 10 mg a intervalos $\geq 1$ semana hasta una dosis máxima de 40 mg/día para adultos $\leq 60$ años y 20 mg/día para adultos $> 60$ años. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 20 mg/día</u>
	Paroxetina	N06AB05	Trastorno de ansiedad generalizada: Liberación inmediata - Oral: Inicial: 10 mg una vez al día; puede aumentarse la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad en incrementos de 10 mg/día a intervalos $\geq 1$ semana hasta 50 mg/día. Trastorno de ansiedad generalizada: Liberación prolongada: Vía oral: Inicial: 12,5 mg una vez al día; puede aumentarse la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad en incrementos de 12,5 mg/día a intervalos $\geq 1$ semana hasta un máximo de 37,5 mg/día. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 12,5 mg/día</u> Trastorno depresivo mayor (unipolar): Liberación inmediata: Oral: Inicial: 20 mg una vez al día; puede aumentarse la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad en incrementos de 10 a 20 mg/día a intervalos $\geq 1$ semana hasta un máximo de 50 mg/día. Trastorno depresivo mayor (unipolar): Liberación prolongada: Vía oral: Inicial: 25 mg una vez al día; puede aumentarse la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad en incrementos de 12,5 mg/día a intervalos $\geq 1$ semana hasta un máximo de 62,5 mg/día. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 25 mg/día</u>
	Sertralina	N06AB06	Comprimidos, solución oral: Vía oral: Inicial: 50 mg una vez al día; puede aumentarse la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad en incrementos de 25 a 50 mg una vez a la semana hasta un máximo de 200 mg/día (según el etiquetado del fabricante). <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 50 mg/día</u>
	Fluvoxamina	N06AB08	Trastorno de ansiedad generalizada: Liberación inmediata: Oral: Inicial: 50 mg una vez al día; aumentar la dosis diaria en incrementos de 25 a 50 mg en función





Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC	Recomendación de dosis literatura
			<p>de la respuesta y la tolerabilidad cada <math>\geq 3</math> días hasta una dosis terapéutica de 100 mg/día; después de 4 a 6 semanas, puede continuar aumentando la dosis en incrementos de 50 mg cada 1 a 2 semanas hasta una dosis máxima de 300 mg/día. Dividir la dosis diaria total <math>&gt;100</math> mg/día en 2 dosis divididas.</p> <p>Trastorno depresivo mayor: Vía oral: Liberación inmediata: Inicial: 50 mg una vez al día; aumentar la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad hasta el intervalo de dosis habitual de 100 a 200 mg/día, dividiendo las dosis diarias totales <math>&gt;100</math> mg en dos tomas diarias; se han estudiado dosis de hasta 300 mg/día. La dosis recomendada es de 100 mg al día. Los pacientes con depresión se deben tratar durante un tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que se encuentran libres de síntomas.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 100mg/día</u></p>
	Escitalopram	N06AB10	<p>Episodios depresivos mayores (Oral): La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg; sin embargo, en la práctica se utilizan dosis de hasta 30 mg/día que pueden proporcionar más beneficios. En general, son necesarias 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepresiva. Después de la resolución de los síntomas, se requiere un periodo de tratamiento de al menos 6 meses para consolidar la respuesta.</p> <p>Trastorno de ansiedad generalizada (Oral): La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg. El tratamiento a largo plazo en pacientes respondedores se ha estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que recibieron 20 mg al día.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 10mg/día</u></p>
	Amitriptilina/ trifluoperazina	N06CA01	<p>Dosis media: 1 a 2 comprimidos por la mañana y 1 a 2 comprimidos a media tarde. Dosis máxima: 6 comprimidos por día.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 10mg/día</u></p>
	Trazodona	N06AX05	<p>La dosis inicial es 100-150 mg al día administrados en dosis divididas después de las comidas, o en dosis única al acostarse. La dosis se debe aumentar 50 mg al día cada 3 o 4 días (preferiblemente a la hora de acostarse) hasta llegar a la dosis terapéutica efectiva óptima. Se debe aumentar la dosis hasta un máximo de 400 mg al día.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 100mg/día</u></p>
	Mirtazapina	N06AX11	<p>La dosis eficaz diaria que se utiliza generalmente es de entre 15 y 45 mg; la dosis de inicio es de 15 o 30 mg. En general, mirtazapina empieza a actuar después de 1-2 semanas de tratamiento. El tratamiento con una dosis</p>





Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC	Recomendación de dosis literatura
			<p>adecuada debe proporcionar una respuesta positiva en 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en 2-4 semanas más, debe suspenderse el tratamiento.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 30mg/día</u></p>
	Bupropión	N06AX12	<p>La dosis inicial recomendada es de 150 mg una vez al día. En los estudios clínicos no se ha establecido una dosis óptima. Si no se observa una mejoría tras 4 semanas de tratamiento con la dosis de 150 mg, ésta puede incrementarse a 300 mg una vez al día. Deben transcurrir al menos 24 horas entre las dosis. Los pacientes con depresión deben ser tratados por un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que el paciente queda libre de síntomas.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 150mg/día</u></p>
	Venlafaxina	N06AX16	<p>Inicial: 37,5 a 75 mg/día; las dosis diarias &gt;37,5 mg se administran en 2 o 3 dosis divididas; puede aumentarse la dosis en incrementos de ≤75 mg/día a intervalos de ≥4 días en función de la respuesta y la tolerabilidad (intervalos más lentos de cada 2 a 4 semanas son adecuados en situaciones menos urgentes desde el punto de vista clínico); dosis habitual: 75 a 375 mg/día (dosis máxima: 375 mg/día).</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 75mg/día</u></p>
	Duloxetina	N06AX21	<p>Trastorno de ansiedad generalizada: Vía oral: Inicial: 60 mg una vez al día; para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana antes de aumentar a 60 mg una vez al día. Mantenimiento: 60 mg una vez al día.</p> <p>Trastorno depresivo mayor (unipolar): Vía oral: Inicial: 40 a 60 mg/día divididos dos veces al día o administrados como dosis única diaria. Para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana antes de aumentar a 60 mg una vez al día. Mantenimiento: 60 mg una vez al día.</p> <p>En pacientes con trastorno depresivo mayor comórbido, tanto la dosis de inicio como la de mantenimiento es de 60 mg una vez al día (ver la recomendación de la dosis anteriormente indicada).</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 60mg/día</u></p>
	Agomelatina	N06AX22	<p>La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día por vía oral antes de acostarse. Al cabo de dos semanas de tratamiento, si no hay una mejoría de los síntomas, la dosis se puede aumentar hasta 50 mg una vez al día, es decir 2 comprimidos de 25 mg que se tomarán juntos antes de acostarse.</p> <p><u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 25mg/día</u></p>
	Desvenlafaxina	N06AX23	<p>La dosis inicial recomendada de desvenlafaxina es de 50 mg administrada una vez al día, con o sin alimentos. El</p>



Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC	Recomendación de dosis literatura
			margen de dosis terapéuticas es de 50 a 200 mg una vez al día. Los incrementos de dosis sólo deben realizarse tras evaluación clínica y no deben superar los 200 mg. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 50mg/día</u>
	Vortioxetina	N06AX26	La dosis inicial y recomendada de vortioxetina es de 10 mg de vortioxetina una vez al día en adultos menores de 65 años. Según la repuesta individual del paciente, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 20 mg de vortioxetina una vez al día o reducir hasta un mínimo de 5 mg de vortioxetina una vez al día. <u>Concepto de experto clínico: dosis recomendada 10mg/día</u>

Fuente: elaboración propia a partir de Medicamentos a un clic (9), Lexicomp (8), fichas técnicas de la AEMPS (16), y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

## 5.5. Eventos adversos

La información de eventos adversos de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo de la depresión y ansiedad se encuentran en el **Anexo K2**. La información se obtuvo a partir de la consulta en base de datos de Lexicomp® (8), y en las fichas técnicas disponibles en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (16).

La clasificación de los eventos adversos de las tecnologías evaluadas se realizó considerando su frecuencia de presentación estimada: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y poscomercialización (notificaciones espontáneas). Además, cada evento adverso se categorizó según la clase de órgano afectado.

Si bien todos los medicamentos pueden producir eventos adversos, es fundamental conocer los riesgos asociados previamente a la prescripción del medicamento. El objetivo de esta sección es presentar los eventos adversos de forma compilada, para así facilitar su consulta por parte de los profesionales de la salud involucrados en la prescripción y actividades que buscan optimizar la seguridad del paciente.

### 5.5.1. Interacciones medicamentosas

En la Tabla 5-3 se muestra la información concerniente a interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de la depresión y la ansiedad. La información fue consultada en las bases de datos de Lexicomp® (8).



**Tabla 5-3. Interacciones medicamentosas de los principios activos empleados en el tratamiento de la depresión y ansiedad**

Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
<b>Antiepilépticos</b>			
<b>CLONAZEPAM</b>			
Depresores del sistema nervioso central <sup>1</sup>	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Agonistas opioides <sup>2</sup>	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Metadona	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Inhibidores de CYP3A4 (fuertes) <sup>3</sup>	C: Monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
<b>Antipsicóticos</b>			
<b>PREGABALINA</b>			
Depresores del sistema nervioso central	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Agonistas opioides	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Miembros que interactúan con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina <sup>4</sup>	C: Monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
<b>QUETIAPINA</b>			
Miembros que interactúan con agentes anticolinérgicos <sup>5</sup>	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable

<sup>1</sup> Depresores del sistema nervioso central: acrivastina; alcohol (etílico); alfentanilo; alprazolam; amisulprida; amitriptilina; aripiprazol; aripipazol; baclofeno; bromazepam; bromperidol; buprenorfina; butabarbital; butalbital; carbinoxamina; cariprazina; hidrato de cloral; clordiazepoxido; clormetiazol; clorfeniramina; clorpromazina; clobazam; clomipramina; clonazepam; clonidina; clotiapina; clotiazepam; clozapina; codeína; ciclizina; desipramina; desloratadina; dexclorfeniramina; diamorfina; diazepam; difenoxina; dihidrocodeína; dimenhidrinato; difenhidramina; difenoxilato; doxepina; doxilamina; fenfluramina; fentanilo; gabapentina; haloperidol; halotano; hidrocodona; hidromorfona; hidroxizina; imipramina; isoflurano; ketamina; ketotifeno (sistémico); lacosamida; lamotrigina; levetiracetam; levocetirizina; levomedona; loperazolam; loratadina; lorazepam; meperidina; metadona; metocarbamol; metohexital; metotrimeprazina; metoxiflurano; midazolam; mirtazapina; morfina; nitrazepam; óxido nitroso; nortriptilina; olanzapina; oliceridina; olopatadina; oxazepam; oxomemazina; sales de oxibato (calcio, magnesio, potasio, y sodio); oxicodona; paliperidona; calmante; pentazocina; pentobarbital; perampanel; periciazina; perfenazina; feniramina; fenobarbital; feniltoloxamina; pregabalina; primidona; propofol; quetiapina; reserpina; escopolamina; secobarbital; sevoflurano; oxibato de sodio; estiripentol; sufentanilo; talidomida; tiopental; tioridazina; tiotixeno; toncilamina; tiagabine; tizanidina; topiramato; tramadol; trazodona; triazolam; trifluoperazina; trimeprazina; trimipramina; triprolidina; ácido valproico y derivados; vigabatrina; zolpidem.

<sup>2</sup> Agonistas opioides: fentanilo; benzhidrocodona; buprenorfina; butorfanol; codeína; diamorfina; dihidrocodeína; hidrocodona; hidromorfona; levomedona; levorfanol; meperidina; metadona; morfina (sistémica); oxicodona; oxymorteléfono; calmante; pentazocina; remifentanilo; tapentadol; tramadol.

<sup>3</sup> Inhibidores de cyp3a4 (fuertes): adagrasib; atazanavir; ceritinib; claritromicina; cobicistat; darunavir; itraconazol; ketoconazol; lopinavir; mifepristona; ritonavir; ombitasvir, paritaprevir y ritonavir; ombitasvir, paritaprevir, y dasabuvir; posaconazol; voriconazol.

<sup>4</sup> Miembros que interactúan con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: Alacepril; benazepril; captopril; Cilazapril; enalapril; enalaprilato; fosinopril; imidapril; lisinopril; moexipril; perindopril; quinapril; ramipril; trandolapril; zofenopril.

<sup>5</sup> Miembros que interactúan con agentes anticolinérgicos: amitriptilina; amoxapina; atropina; belladona; benperidol; benzotropina; biperideno; bromperidol; bromfeniramina; cetirizina; clorfeniramina; clorpromazina; clorprotixeno; cimetropro;



Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
Agentes que prolongan el intervalo QT <sup>6</sup>	X: evitar combinación	Mayor	Aceptable
Metoclopramida	X: evitar combinación	Mayor	Buena
Inhibidores potentes del CYP3A4 que prolongan el intervalo QT (riesgo moderado) <sup>7</sup>	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Buena
<b>Ansiolíticos</b>			
DIAZEPAM – LORAZEPAM – BROMAZEPAM – CLOBAZAM – ALPRAZOLAM - MEXAZOLAM			
Depresores del sistema nervioso central	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Agonistas opioides	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Metadona	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Inhibidores de CYP3A4 (fuertes)	C: Monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
<b>Antidepresivos</b>			
IMIPRAMINA			
Agentes anticolinérgicos	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Agonistas opioides	D: considerar la modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Agentes anticolinérgicos	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Agentes que prolongan el intervalo QT	C: Monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
AMITRIPTILINA			
Agentes anticolinérgicos	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Agonistas opioides	D: considerar la modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Agonistas alfa/beta <sup>8</sup>	D: considerar la modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Agonistas alfa <sup>2</sup> <sup>9</sup>	D: considerar la modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
DOXEPINA			
Agentes anticolinérgicos	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
Inhibidores de la monoaminoxidasa	X: evitar combinación	Mayor	Buena
Agonistas alfa <sup>2</sup>	D: considerar la modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Agonistas opioides	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
FLUOXETINA – CITALOPRAM – PAROXETINA – SERTRALINA – FLUVOXAMINA - ESCITALOPRAM			
Inhibidores de la monoaminoxidasa	X: evitar combinación	Mayor	Buena

clemastina; clidinio; clomipramina; clozapina; ciclizina; ciclobenzaprina; ciclopentolato; ciproheptadina; desipramina; dexbromfeniramina; dexclorfeniramina; diciclomina; dimenhidrinato; difenhidramina; disopiramida; dothiepin; doxepina (sistémica); doxepina (tópica); doxilamina; droperidol; etopropazina; fesoterodina; fexofenadina; flavoxate; flupentixol; gripefenazina; glicopirrolato; glicopirrolato (sistémico); glicopirronio; haloperidol; homatropina; homoclorciclizina; hidroxizina; hiosciamina; imidafenacina; imipramina; ipratropio; ipratropio; isocarboxazida; ketotifeno; levocetirizina; lofeparamina; loratadina; azul de metileno; nortriptilina; olanzapina; olopatadina; feniramina; feniltoloxamina; pimizida; proclorperazina; prociclidina; promazina; prometazina; propantelina; propiverina; protriptilina; quetiapina; quinidina; escopolamina; tiotropio; tiopramida; trifluoperazina; trihexifenidilo; trimeprazina; trimipramina; umeclidinio.

<sup>7</sup> Inhibidores potentes del CYP3A4 que prolongan el intervalo QT (riesgo moderado): eritinib; claritromicina; voriconazol.

<sup>8</sup> Agonistas alfa/beta: dopamina; efedra; efedrina (nasal); efedrina (Sistémica); epinefrina (Nasal); epinefrina (inhalación oral); epinefrina (Sistémica); etilefrina; isometepteno; levonordefrín; metaraminol; noradrenalina; pseudoefedrina.

<sup>9</sup> Agonistas alfa 2: clonidine; dexmedetomidine; guanfacina; metildopa; moxonidina; rilmenidina; tizanidina



Interacción	Clasificación de interacción	Gravedad	Confiabilidad
Agentes antiinflamatorios no esteroideos (no selectivos)	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Buena
Agentes con propiedades antiplaquetarias	D: considerar la modificación de la terapia	Moderada	Aceptable
Antidepresivos tricíclicos	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Excelente
<b>TRAZODONA</b>			
Agonistas opioides	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Inhibidores de CYP3A4 (fuertes)	D: considerar la modificación de la terapia	Moderada	Buena
<b>MIRTAZAPINA</b>			
Inhibidores de CYP3A4 (fuertes)	X: evitar combinación	Mayor	Aceptable
Agonistas opioides	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Agonistas alfa2	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
<b>BUPROPION</b>			
Inhibidores de la monoaminoxidasa	X: evitar combinación	Mayor	Aceptable
Agentes con potencial para reducir el umbral de convulsiones	C: Monitorear la terapia	Moderada	Aceptable
Codeína	C: Monitorear la terapia	Moderada	Excelente
<b>VENLAFAXINA</b>			
Agonistas alfa/beta	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Agentes con propiedades antiplaquetarias	D: considerar la modificación de la terapia	Moderada	Buena
Agentes antiinflamatorios no esteroides (no selectivos)	C: Monitorear la terapia	Mayor	Aceptable
<b>DULOXETINA</b>			
Agonistas alfa/beta	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Aceptable
Agentes con propiedades antiplaquetarias	D: considerar la modificación de la terapia	Moderada	Buena
Agentes antiinflamatorios no esteroides (no selectivos)	C: Monitorear la terapia	Mayor	Aceptable
<b>AGOMELATINA</b>			
Inhibidores de CYP1A2 (moderados)	X: evitar combinación	Moderada	Aceptable
<b>VORTIOXETINA</b>			
Agentes con propiedades antiplaquetarias	D: considerar la modificación de la terapia	Moderada	Buena
Agentes antiinflamatorios no esteroides (no selectivos)	D: considerar la modificación de la terapia	Mayor	Buena
Antidepresivos tricíclicos	C: Monitorear la terapia	Mayor	Buena

Fuente: elaboración propia a partir de Lexicomp (8)

Estos datos se incluyen con el fin de informar a los prescriptores sobre la existencia de interacciones que, por su relevancia clínica, pueden influir en la toma de decisiones en el momento de la formulación. El tener en cuenta esta información puede contribuir a la optimización de la terapia farmacológica del paciente.





## 5.6. Información de vigilancia poscomercialización

Es importante que los profesionales de la salud estén al tanto de la información que se va generando sobre la seguridad de los medicamentos una vez se autoriza su comercialización. Estos datos permiten entender con mayor profundidad el perfil de seguridad de los medicamentos y facilitan la instauración de medidas que favorezcan el uso seguro de los mismos por medio de las recomendaciones de las agencias sanitarias. En esta sección se presenta la información de vigilancia poscomercialización de forma compilada, con el fin de facilitar su consulta.

La información de vigilancia poscomercialización correspondiente a las alertas sanitarias de los principios activos evaluados dentro del posicionamiento de depresión y ansiedad se encuentran descritas en el **Anexo K3**. La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la OMS, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

A partir de la anterior búsqueda se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas para cada uno de los principios activos incluidos dentro del posicionamiento. Cabe aclarar que en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

Como resultado de la búsqueda en las diferentes agencias sanitarias de referencia se encontraron las siguientes alertas relevantes para el uso seguro de las tecnologías evaluadas:

La FDA emitió una alerta sobre riesgos asociados al uso de ISRS durante el embarazo, basada en dos estudios. Uno demostró que las mujeres que suspendían los ISRS tenían 5 veces más probabilidades de experimentar una reaparición de síntomas de depresión durante el embarazo. El segundo estudio enfocado en recién nacidos reveló que la hipertensión pulmonar persistente era 6 veces más común en bebés cuyas madres consumieron ISRS después de la semana 20 de embarazo. Sobre este mismo grupo terapéutico, la EMA recomiendan seguir controlando los trastornos del desarrollo neurológico, incluidos los trastornos del espectro autista, tras la exposición in útero. Asimismo, la EMA emitió un comunicado sobre el uso de medicamentos ISRS y otros antidepresivos en niños y adolescentes. En los ensayos clínicos controlados se ha observado que el comportamiento suicida (intento de suicidio e ideación suicida) y de hostilidad (fundamentalmente comportamiento agresivo) ocurre con mayor frecuencia en el grupo de niños y adolescentes tratados con estos antidepresivos que en el grupo de los que recibieron placebo. Por lo tanto, estos antidepresivos no deben utilizarse en niños y adolescentes, excepto en las indicaciones terapéuticas específicamente autorizadas para cada antidepresivo en dicho grupo de pacientes.

Por otra parte, la FDA también advierte sobre problemas respiratorios graves con el uso de medicamentos gabapentinoides como la pregabalina, recomendando su uso en la dosis más baja y monitorear a los pacientes para detectar síntomas de depresión respiratoria y





sedación cuando se recetan gabapentinoides en forma concomitante con un opiáceo u otro depresor del sistema nervioso central (SNC).

Sobre escitalopram y citalopram, las agencias ANVISA y la AEMPS emitieron un comunicado del riesgo de prolongación dosis dependiente del intervalo QT en el electrocardiograma asociados con dosis altas de estos medicamentos. Finalmente, la AEMPS publica el riesgo de convulsiones con bupropión que actúa a través de la inhibición neuronal selectiva de la recaptación de noradrenalina y dopamina, lo cual explica tanto su eficacia terapéutica como el perfil de reacciones adversas descrito con el uso del producto.

### 5.7. Información de vigilancia Listado de registros sanitarios de las tecnologías

El listado de registros sanitarios INVIMA de los medicamentos evaluados dentro del posicionamiento terapéutico se presentan en el **Anexo K4**. Se relacionan los estados vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados – vigentes, y temporalmente no comercializado – en trámite de renovación, con corte a julio de 2022.

### 5.8. Referencias

1. Delgado EC, De La Cera DX, Lara MF, Arias RM. Generalidades sobre el trastorno de la ansiedad. Rev Cúpula. 2021;35(1):23-36.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. 2008.
3. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud). Guía de práctica clínica Detección temprana y diagnóstico de depresión (episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos). 2013. p. 24.
4. Ninan PT. The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. J Clin Psychiatry. 1999;60(SUPPL. 22):12-7.
5. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Guía Clínica AUGÉ Depresión en personas de 15 años y más. 2013.
6. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. Disponible en: [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_enc](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_enc)
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. ATC/DDD Index [Internet]. 2023. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
8. Kluwer W. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions [Internet]. 2023. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/login>
9. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud) I de E, IETS. T en S. Medicamentos a un clic [Internet]. 2023 [citado 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://medicamentosau clic.gov.co/contenidos/Quienes\\_somos.aspx](https://medicamentosau clic.gov.co/contenidos/Quienes_somos.aspx)



10. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-23.
11. Nuss P, Ferreri F, Bourin M. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine: from brain GABA modulation to a whole-body mode of action. *Neuropsychiatr Dis Treat.* julio de 2019;Volume 15:1781-95.
12. Fayez R, Gupta V. Imipramine [Internet]. StatPearls. 2023. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24838845>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6485593>
13. Thour A, Marwaha R. Amitriptyline [Internet]. StatPearls. 2023. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434782>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC9418415>
14. Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: A Review. *CNS Drug Rev.* marzo de 2001;7(1):25-47.
15. Norman TR, Olver JS. Desvenlafaxine in the treatment of major depression: an updated overview. *Expert Opin Pharmacother.* junio de 2021;22(9):1087-97.
16. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). CIMA. Centro de información de medicamentos - Buscador para profesionales sanitarios [Internet]. 2023. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>



## 6. Evaluación económica

### 6.1. Metodología

En esta sección se presentan los supuestos, parámetros, fuentes de información y métodos establecidos para el desarrollo de la evaluación económica. Los elementos que se exponen a continuación fueron compartidos, discutidos y validados con el experto temático del grupo desarrollador del proyecto y en cuyo espacio de socialización participaron delegados del Ministerio de Salud y Protección Social; la fecha de socialización fue el 20 de septiembre del 2023.

#### 6.1.1. Problema de decisión

En el desarrollo de la evaluación, y considerando la perspectiva del sistema de salud colombiano, se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la costo-efectividad de la agomelatina, amitriptilina, amitriptilina/trifluoperazina, bupropion, citalopram, clomipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, mirtazapina, paroxetina, quetiapina, sertralina, trazodona, venlafaxina y vortioxetina como tratamiento de la depresión moderada en pacientes de 18 a 65 años?
2. ¿Cuál es la costo-efectividad de la agomelatina, amitriptilina, amitriptilina/trifluoperazina, bupropion, citalopram, clomipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, mirtazapina, paroxetina, quetiapina, sertralina, trazodona, venlafaxina y vortioxetina como tratamiento de la depresión moderada en pacientes mayores de 65 años?
3. ¿Cuál es la costo-efectividad de la agomelatina, amitriptilina, amitriptilina+trifluoperazina, bupropion, citalopram, clomipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, mirtazapina, paroxetina, quetiapina, sertralina, trazodona, venlafaxina y vortioxetina como tratamiento de la depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado en pacientes de 18 a 65 años?
4. ¿Cuál es la costo-efectividad de la agomelatina, amitriptilina, amitriptilina+trifluoperazina, bupropion, citalopram, clomipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, mirtazapina, paroxetina, quetiapina, sertralina, trazodona, venlafaxina y vortioxetina como tratamiento de la depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado en pacientes mayores de 65 años?
5. ¿Cuál es la costo-efectividad del duloxetina, escitalopram, lorazepam, paroxetina, quetiapina, sertralina y venlafaxina como tratamiento del trastorno mixto de ansiedad y depresión en adultos de 18 a 65 años?
6. ¿Cuál es la costo-efectividad del duloxetina, escitalopram, lorazepam, paroxetina, quetiapina, sertralina y venlafaxina como tratamiento del trastorno mixto de ansiedad y depresión en adultos mayores de 65 años?



7. ¿Cuál es la costo-efectividad del alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, diazepam, duloxetine, escitalopram, etifoxina, lorazepam, mexazolam, paroxetina, pregabalina, quetiapina y venlafaxina como tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en pacientes de 18 a 65 años?
8. ¿Cuál es la costo-efectividad del alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, diazepam, duloxetine, escitalopram, etifoxina, lorazepam, mexazolam, paroxetina, pregabalina, quetiapina y venlafaxina como tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en pacientes mayores de 65 años?

Estas preguntas se derivaron de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad y siguieron la estructura estándar definida en el Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1,2).

### 6.1.1.1. Población objetivo

Se consideraron pacientes adultos con edad mayor o igual a 18 años que padecen de depresión moderada, de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado, de trastorno mixto de ansiedad y depresión, y de trastorno de ansiedad generalizada. Para el presente análisis se ha dividido la población en 2 grupos, aquellos pacientes con edades entre 18 y 65 años, y aquellos con edad mayor a 65 años. Lo anterior con el objetivo de valorar los desenlaces de seguridad propios de cada grupo etario, ya que hay medicamentos que se prefieren en un grupo de edad y no en otro. En la Tabla 6-1 se presentan los 8 subgrupos poblacionales identificados mediante consenso con los expertos de este posicionamiento.

Tabla 6-1. Población objetivo y subgrupos poblacionales

Población	Subgrupo
Pacientes mayores de 18 años con trastorno afectivo	Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión moderada
	Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión moderada
	Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado
	Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado
	Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión
	Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión
	Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada
	Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada

Fuente: elaboración propia

Estos pacientes requieren el inicio de una terapia de primera línea considerando el enfoque de atención primaria en salud. Se excluyeron a aquellos pacientes que no respondieron y ameritan un tratamiento de segunda o tercera línea.



### 6.1.1.2. Alternativas de evaluación

En el presente estudio solo se consideraron los fármacos que tienen indicación por parte del INVIMA para tratar pacientes con depresión moderada, depresión mayor, trastorno mixto de ansiedad y depresión y trastorno de ansiedad generalizada. La mayoría de estos medicamentos hacen parte del grupo de los antidepresivos y ansiolíticos, y otros corresponden a antipsicóticos y antiepilépticos. La Tabla 6-2 agrupa cada medicamento según la condición de interés y el grupo de edad en el que se pueden utilizar.

Tabla 6-2. Alternativas terapéuticas evaluadas por cada grupo poblacional

Población	Grupo terapéutico	Subgrupo	Principio activo
Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión moderada	Antipsicóticos	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas, y oxepinas	Quetiapina
			Trifluoperazina
	Antidepresivos	Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	Imipramina
			Clomipramina
			Amitriptilina
			Doxepina
		Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Fluoxetina
			Citalopram
			Paroxetina
			Sertralina
			Fluvoxamina
			Escitalopram
		Otros antidepresivos	Trazodona
			Mirtazapina
			Bupropión
Venlafaxina			
Duloxetina			
Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión moderada	Antipsicóticos	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas, y oxepinas	Quetiapina
			Trifluoperazina
	Antidepresivos	Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	Imipramina
			Clomipramina
			Amitriptilina
			Doxepina
		Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Fluoxetina
			Citalopram
			Paroxetina
			Sertralina
			Fluvoxamina
			Escitalopram
		Otros antidepresivos	Trazodona
			Mirtazapina
			Bupropión
Venlafaxina			
Duloxetina			
Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado	Antipsicóticos	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas, y oxepinas	Quetiapina
			Trifluoperazina
	Antidepresivos	Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	Imipramina
			Clomipramina
			Amitriptilina



Población	Grupo terapéutico	Subgrupo	Principio activo	
		Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Doxepina	
			Fluoxetina	
			Citalopram	
			Paroxetina	
			Sertralina	
			Fluvoxamina	
			Escitalopram	
		Otros antidepresivos	Trazodona	
			Mirtazapina	
			Bupropión	
			Venlafaxina	
			Duloxetina	
			Agomelatina	
			Desvenlafaxina	
Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado	Antipsicóticos	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas, y oxepinas	Quetiapina	
			Trifluoperazina	
	Antidepresivos	Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	Imipramina	
			Clomipramina	
			Amitriptilina	
			Doxepina	
			Fluoxetina	
			Citalopram	
		Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Paroxetina	
			Sertralina	
			Fluvoxamina	
			Escitalopram	
			Trazodona	
			Mirtazapina	
Otros antidepresivos	Bupropión			
	Venlafaxina			
	Duloxetina			
	Agomelatina			
	Desvenlafaxina			
	Vortioxetina			
	Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión	Antipsicóticos	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas, y oxepinas	Quetiapina
		Ansiolíticos	Derivados de benzodiazepinas	Lorazepam
Antidepresivos		Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Paroxetina	
		Otros antidepresivos	Sertralina	
Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión	Antipsicóticos	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas, y oxepinas	Escitalopram	
			Venlafaxina	
	Ansiolíticos	Derivados de benzodiazepinas	Duloxetina	
			Lorazepam	
	Antidepresivos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Paroxetina	
			Sertralina	
		Otros antidepresivos	Escitalopram	
			Venlafaxina	
Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada	Antiepilépticos	Derivados de benzodiazepinas	Clonazepam	
		Otros antiepilépticos	Pregabalina	
	Antipsicóticos	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas, y oxepinas	Duloxetina	
			Quetiapina	





Población	Grupo terapéutico	Subgrupo	Principio activo	
	Ansiolíticos	Derivados de benzodiazepinas	Diazepam	
			Lorazepam	
			Bromazepam	
			Clobazam	
			Alprazolam	
			Mexazolam	
Antidepresivos	Otros ansiolíticos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Etifoxina	
			Paroxetina	
	Otros antidepresivos		Escitalopram	
			Venlafaxina Duloxetina	
Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada	Antiepilépticos	Derivados de benzodiazepinas	Clonazepam	
	Antipsicóticos	Otros antiepilépticos	Pregabalina	
		Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas, y oxepinas	Quetiapina	
	Ansiolíticos	Derivados de benzodiazepinas	Diazepam	
			Lorazepam	
			Bromazepam	
			Clobazam	
			Alprazolam	
			Mexazolam	
	Antidepresivos	Otros ansiolíticos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Etifoxina
				Paroxetina
		Otros antidepresivos		Escitalopram
Venlafaxina Duloxetina				

Fuente: elaboración propia.

### 6.1.1.3. Desenlaces

Se establecieron como desenlaces intermedios la no remisión o la remisión sin recaída de los síntomas afectivos.

La remisión se define como una reducción mayor al 50% del puntaje basal en la escala de severidad de síntomas que tiene un paciente luego de 6 meses de tratamiento. Lo anterior implica que el paciente pueda regresar a su funcionamiento basal luego de suspendida la terapia farmacológica (3). En contraposición la recaída es definida como la aparición de los síntomas que hicieron el diagnóstico de la condición de interés separado del episodio clínico inicial por menos de 6 meses, mientras que la recurrencia se separa por más de 6 meses (4). La culminación del tratamiento farmacológico se da luego de 9-12 meses siguiendo la recomendación de la Organización Mundial de la Salud en su *“Guía de intervención mhGAP para los trastornos mentales, neurológicos y por consumo de sustancias en el nivel de atención de salud no especializada, versión 2.0”* (5). En este desenlace de recaída y para la población con trastorno depresivo en cualquiera de sus estados de severidad (moderado o mayor) se pretendió discernir la probabilidad de desarrollar ideación o intento suicida, pero no se hallaron probabilidades de ocurrencia que se pudieran adaptar al modelo.

Siguiendo la recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1,2) se definió como desenlace final los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Lo anterior se amplía en la sección **6.1.5. Desenlaces y valoración**.



#### 6.1.1.4. Horizonte temporal y tasa de descuento

Se definió un horizonte temporal de 12 meses considerando el tiempo de seguimiento promedio para determinar la incidencia de efectos adversos luego de iniciada la terapia farmacológica (1-2 meses), el tiempo para evaluar la respuesta parcial a la terapia (2 meses) y el tiempo para definir la remisión de los síntomas afectivos (6 meses). Dado que el enfoque del presente estudio es en APS, es posible que los pacientes bajo terapia no continúen más de 1 año sin ser abordados por un especialista en psiquiatría, y con ello se modifique su terapia de acuerdo con la remisión o refractariedad de los síntomas, por este otro motivo, un horizonte mayor a 1 año no se contempló.

No se aplicó una tasa de descuento en el que pudieran variar los costos y los desenlaces, ya que el horizonte temporal es de 1 año.

#### 6.1.1.5. Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia teniendo en cuenta la recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1,2). Se considerarán únicamente los costos directos médicos asociados al uso de las tecnologías objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos directamente por los pacientes.

### 6.1.2. Métodos de modelación

#### 6.1.2.1. Revisión de literatura de evaluaciones económicas

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de evaluaciones económicas consultando las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, CENTRAL, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database y LILACS empleando términos libres y controlados relacionados con las enfermedades y las tecnologías de interés. En el **Anexo L** y el **Anexo M** se presentan los protocolos de búsqueda que se realizaron en cada base de datos y el flujograma PRISMA con la síntesis del proceso de selección, respectivamente (6).

Se identificaron 792 referencias, 708 provenientes de MEDLINE y Embase, 77 de Ovid y 7 de LILACS. Se revisaron por pares a partir de título y se excluyeron 749 referencias: 529 no eran evaluaciones económicas completas, 143 incluían una población diferente a la del objetivo del análisis, 68 incluían alternativas diferentes a las evaluadas en este informe, 5 tenían idiomas diferentes a inglés y español y 4 eran literatura gris.

Se revisaron en texto completo 43 referencias, y se excluyeron 30 publicaciones: 5 no estaban disponibles en texto completo, 14 tenían una modelación que requiere de bases de datos de pacientes no disponibles o implementa estructuras privadas o comerciales (7–20), 1 no incluía los grupos terapéuticos de interés (21), 6 no cumplieron con los criterios de calidad para los insumos (22–27) y 4 estaban duplicadas. Finalmente se seleccionaron 13 evaluaciones económicas para incluir en la síntesis de la evidencia de literatura económica (28–40).



Todas las evaluaciones económicas incluidas incorporaron en su análisis alguno de los esquemas que se esperan evaluar en este posicionamiento de acuerdo con las líneas de tratamiento y subgrupos de población. Tres de estos estudios se desarrollaron en Reino Unido (28,32,33), dos en Suecia (35,38) y uno en cada uno de los siguientes países: Estados Unidos (34), Singapur (36), Países Bajos (29), Escocia (37), Grecia (39), Canadá (31), Finlandia (30) y Colombia (40).

Al analizar la estructura del modelo empleado para reflejar la historia natural de la depresión y la ansiedad, se identificaron dos tipos: árboles de decisiones y modelos de Markov. La mayoría de los estudios, un 61,5% usaron un árbol de decisión (28,30–33,36,38,40) y el 38,5% emplearon estructuras tipo Markov (29,34,35,37,39). Los árboles de decisión consideraron un horizonte temporal corto, entre 6 meses y un año. Por otra parte, los modelos de Markov consideraron horizontes de uno y dos años. Con respecto a los ciclos de tratamiento, en general se usaron ciclos de 4, 8 o 12 semanas. Solo un estudio (34) consideró ciclos más cortos de una semana.

En cuanto a la perspectiva, 6 de los estudios hicieron el análisis desde la perspectiva social (30,33,35,36,38,39), 2 estudios consideraron la perspectiva del tercer pagador (29,34), 2 desde el sistema de salud del país de análisis (28,40) y 3 estudios que combinaron la perspectiva social junto con la del sistema de salud (31) y con la del tercer pagador (32,35).

Entre los desenlaces más relevantes considerados, se identificaron los AVAC y el tipo de respuesta. Seis estudios (34,35,37–40) consideraron los AVAC como desenlace principal. Los estudios que se centraron en la respuesta consideraron desenlaces como tiempo sin depresión (29) o de manera similar, días sin síntomas (31) y remisión de los síntomas (34,36–38), porcentaje de efectividad (32) o tasa de respuesta del medicamento (40). Otros desenlaces considerados fueron costo por paciente tratado satisfactoriamente (28,30), costo por AVAC (30), efectos adversos (34), tasa de recaídas (40) y costos indirectos como los días de trabajo perdidos (29).

Entre los estudios que utilizaron árboles de decisiones, el de Jönsson et al (28) evaluó paroxetina frente a imipramina en depresión, concluyendo que la paroxetina es una terapia dominante. François et al (30) compararon escitalopram, citalopram, fluoxetina y venlafaxina en población con depresión, concluyendo que todos eran costo-efectivos con relación a un umbral de €50.000 por AVAC ganado. Wade et al (32) evaluaron escitalopram comparado con citalopram y venlafaxina en depresión mayor, encontrando que escitalopram era ligeramente dominante frente a venlafaxina y dominante en relación a citalopram. Van Baardewijk et al (31), al comparar duloxetina con venlafaxina desde la perspectiva del sistema de salud en personas con depresión mayor, determinaron que la duloxetina dominó en el caso base desde ambas perspectivas. El estudio de Jørgensen et al (33) concluyó que escitalopram era dominante cuando se comparaba con paroxetina en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Por su parte, el análisis de Xie et al (36) comparó escitalopram con venlafaxina y fluvoxamina, concluyendo que escitalopram dominaba a sus comparadores como terapia en depresión. Nordström et al (38) compararon escitalopram y la venlafaxina de liberación prolongada, para el manejo de la depresión mayor, concluyendo que escitalopram era la alternativa dominante. Finalmente, Ceballos et al (40) al comparar escitalopram, paroxetina, sertralina y venlafaxina en el tratamiento de la ansiedad generalizada, encontró que venlafaxina era dominada por los demás fármacos, y



que al comparar escitalopram con sertralina y paroxetina, solo resultaba costo-efectiva la sertralina considerando un umbral de 3 PIB per cápita.

Respecto a los estudios que utilizaron modelos de Markov, Nuijten et al (29) comparó el citalopram con el tratamiento estándar en depresión mayor (doxepina, amitriptilina y trimipramina) y concluyeron que el citalopram dominaba a la terapia estándar. En el estudio de Armstrong et al (34) se concluyó que el escitalopram dominaba a la duloxetina en la terapia para depresión. Sobocki et al (35), al evaluar la venlafaxina en comparación con placebo en depresión, determinó que la inclusión de venlafaxina era costo-efectiva con un umbral de US\$40.000. Benedict et al (37), estudiaron la costo-efectividad de la duloxetina con venlafaxina, mirtazapina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como terapias para la depresión, y encontraron que la duloxetina dominaba a la venlafaxina y que el uso de mirtazapina e ISRS resultaba costo-efectivo con un umbral de £20.000 por AVAC ganado. Finalmente, en el estudio de Maniadakis et al (39) la agomelatina resultaba dominante al compararse con fluoxetina y sertralina en depresión, mientras que el escitalopram y la venlafaxina resultaban costo-efectivas al compararse con agomelatina, con un umbral de €50.000 por AVAC ganado.

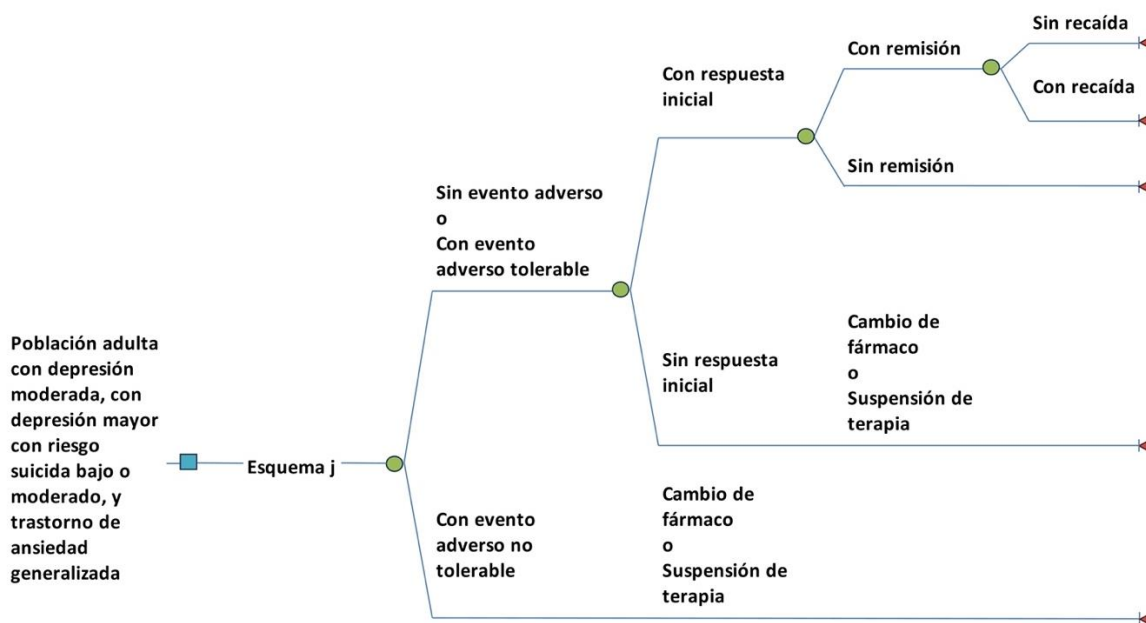
### 6.1.2.2. Modelo de decisión

Para abordar las preguntas de investigación se construyó un modelo de árbol de decisiones (Figura 6-1). A continuación, se listan los principales supuestos del modelo:

- El modelo inicia con la selección de un esquema de tratamiento, en donde cada terapia se evaluará de forma independiente para cumplir los objetivos del presente posicionamiento terapéutico.
- Luego de iniciar el esquema de tratamiento pueden ocurrir 2 eventos; el primero está dado porque el paciente no presente un evento adverso o presente un evento adverso tolerable que no obliga a la suspensión de la terapia, y el segundo que el paciente desarrolle un evento adverso no tolerable.
- De la primera rama del árbol se desprenden 2 cursos de acción; el paciente puede tener una respuesta inicial positiva a la terapia (definido como una reducción >50% del puntaje basal en la escala de severidad de síntomas a los 2 meses) o el paciente no logra una respuesta inicial.
- Si el paciente tiene una respuesta inicial, puede tener remisión de los síntomas de la enfermedad (definido como una reducción >50% del puntaje basal en la escala de severidad de síntomas a los 6 meses) o no tener remisión de los síntomas.
- Si se logra una remisión de la enfermedad se suspende la terapia y el paciente puede no tener una recaída de los síntomas o puede tener una recaída.
- Finalmente, si el paciente no tuvo una respuesta inicial a la terapia o si desarrolló un evento adverso no tolerable, se considera que puede cambiar de esquema de tratamiento o suspenderlo definitivamente.



Figura 6-1. Árbol de decisiones



Fuente: elaboración propia.

Es de aclarar que este modelo se ejecutó en su totalidad solo para el diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado. Ante la falta de probabilidades de efectividad que se pudieran adaptar para los diagnósticos de depresión moderada y trastorno de ansiedad generalizada, solo se evaluó la seguridad de las intervenciones, por ende el modelo se detiene en el segundo nodo de probabilidad (“con respuesta inicial” vs “sin respuesta inicial”). Lo anterior se explicará en la Sección **6.1.4. Probabilidades**.

### 6.1.3. Identificación, medición y valoración de los costos

Con el fin de determinar el costo de las alternativas de evaluación, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos lo que implicó hacer una revisión de guías (5), protocolos de atención, artículos de referencia y consulta a expertos clínicos. Los elementos que se exponen a continuación son la propuesta que fue compartida, discutida y validada con el experto temático del grupo desarrollador del proyecto y en cuyo espacio de socialización participaron miembros del IETS; la fecha de socialización fue el 9 de octubre del 2023.

Para el cálculo de los costos unitarios de los medicamentos se usó la base de datos del SISMED (sistema de información de precios de medicamentos) de enero a diciembre 2022, la base de datos del INVIMA a julio de 2023, el estudio *Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir a las Entidades Promotoras de Salud de los regímenes Contributivo y Subsidiado y a las entidades adaptadas de la vigencia 2022*, y la base de datos de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos a diciembre de 2022; esta última con el fin de identificar los precios máximos regulados de las tecnologías del análisis. Para el cálculo de los costos unitarios de los procedimientos se usó la base de datos del estudio de suficiencia de la UPC (Unidad de





Pago por Capitación) 2020. Los costos se actualizaron según el cambio en el IPC (Índice de Precios al Consumidor) al año 2022. La metodología de cálculo de los precios unitarios de los medicamentos y procedimientos se presenta en el **Anexo N**.

A continuación, se presenta el proceso de valoración de los recursos del tratamiento farmacológico de las alternativas de evaluación y los eventos en salud asociados a cada modelo.

### 6.1.3.1. Costos del tratamiento farmacológico

En la Tabla 6-3 se presentan los costos unitarios de los medicamentos, detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior), los precios regulados y los valores de referencia del presupuesto máximo. En la Tabla 6-4 y Tabla 6-5 se presentan los costos mensuales de cada terapia farmacológica en evaluación para cada grupo etario, calculado a partir de las dosis reportadas en el archivo **Anexo K** Suplemento de tecnologías y el horizonte temporal considerado para cada modelo. Para el caso de los pacientes mayores de 65 años, no se incluyen costos del medicamento amitriptilina/trifluoperazina, ya que luego de validar la información de la dosis con el experto clínico, este fármaco en la práctica clínica no se utiliza para tratar la depresión moderada y la depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado. Para más información ver **Anexo K1.2**.

Los medicamentos sertralina en presentación líquida oral de liberación convencional y venlafaxina en presentación sólida oral de liberación convencional normal se tuvieron en cuenta dentro del proceso de identificación de los registros sanitarios. Al realizar el costeo desde SISMED no se obtuvieron precios para el periodo de tiempo evaluado. Para la obtención de los precios del medicamento etifoxina, que no fueron reportados en la base de datos del SISMED en los años 2007 a 2023, se envió una solicitud del precio de venta en Colombia a los fabricantes o comercializadores el 26 de octubre<sup>10</sup>.

---

<sup>10</sup> Para la identificación de las tecnologías se emplea base de datos proporcionada por el Invima, en este caso el corte de la base de datos fue de Julio de 2023, siendo la más reciente disponible en el momento de inicio del PT. Debido a la dinámica respecto a la disponibilidad de medicamentos en el mercado, y por consiguiente la variabilidad de los estados de registros sanitarios que en un corto plazo pueden cambiar su estado de comercialización, se evidenció en el caso del medicamento etifoxina que en el corte de Julio de 2023 se encontraba comercializado en el país. Sin embargo, no se obtuvo información de reportes SISMED y ante esto se consultó a la casa fabricante quienes manifestaron que el registro sanitario se encontraba vencido a la fecha de consulta. Dado lo anterior, se aclara que el medicamento continua dentro de la evaluación dado el corte de búsqueda inicial de las tecnologías; sin embargo, se dejará en claro esta salvedad presentada en el transcurso del proyecto.





Tabla 6-3. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación

Grupo terapéutico	Principio activo	Clasificación FF/VA	Unidad PA	Precio ponderado inferior	Precio ponderado medio	Precio ponderado superior	PURMR-CNPMDM
Antiepilépticos	Clonazepam	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 116,12	\$ 119,63	\$ 142,71	NA
		Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 36,10	\$ 39,31	\$ 43,44	NA
	Pregabalina	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 24,50	\$ 27,43	\$ 34,39	NA
		Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 3,65	\$ 4,32	\$ 8,32	NA
Antipsicóticos	Amitriptilina/Trifluoperazina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 104,30	\$ 104,30	\$ 104,30	NA
	Quetiapina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2,52	\$ 2,86	\$ 3,84	NA
		Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 8,63	\$ 9,98	\$ 12,70	\$ 15,55
Ansiolíticos	Mexazolam	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2.146,75	\$ 2.404,29	\$ 2.584,34	NA
	Alprazolam	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 2.327,27	\$ 2.534,59	\$ 2.841,88	NA
		Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2.877,89	\$ 3.439,70	\$ 4.894,75	NA
	Diazepam	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 148,16	\$ 205,50	\$ 276,60	NA
	Bromazepam	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 137,45	\$ 155,61	\$ 174,61	NA
	Lorazepam	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 51,83	\$ 58,26	\$ 110,06	NA
	Clobazam	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 146,00	\$ 146,00	\$ 146,00	NA
		Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 34,91	\$ 39,46	\$ 102,24	NA
Etífoxina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	NR	NR	NR	NA	
Antidepresivos	Vortioxetina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 296,70	\$ 296,70	\$ 296,70	NA



Grupo terapéutico	Principio activo	Clasificación FFVA	Unidad PA	Precio ponderado inferior	Precio ponderado medio	Precio ponderado superior	PURMR-CNPMDM
	Agomelatina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 160,69	\$ 176,77	\$ 237,22	NA
	Paroxetina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 12,66	\$ 14,44	\$ 19,90	NA
		Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 244,86	\$ 259,11	\$ 289,88	NA
	Citalopram	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 57,90	\$ 62,05	\$ 66,25	NA
	Clomipramina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 35,92	\$ 39,98	\$ 47,45	NA
		Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 34,67	\$ 36,48	\$ 39,95	NA
	Desvenlafaxina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 22,45	\$ 23,03	\$ 24,75	NA
	Duloxetina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 19,86	\$ 24,54	\$ 34,60	NA
		Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 17,13	\$ 19,26	\$ 24,91	NA
	Fluvoxamina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 14,12	\$ 20,28	\$ 47,50	NA
	Escitalopram	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 521,32	\$ 521,32	\$ 521,32	NA
		Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 13,79	\$ 15,37	\$ 41,16	NA
	Doxepina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 11,24	\$ 11,24	\$ 18,53	NA
	Mirtazapina	Sólidas orales de liberación convencional acelerada	mg	\$ 13,77	\$ 13,77	\$ 13,77	NA
		Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 7,27	\$ 8,94	\$ 12,48	NA
	Venlafaxina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 8,37	\$ 8,89	\$ 9,46	NA
	Bupropión	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 6,44	\$ 7,49	\$ 10,47	NA
	Imipramina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 4,20	\$ 6,02	\$ 6,88	NA



Grupo terapéutico	Principio activo	Clasificación FF/VA	Unidad PA	Precio ponderado inferior	Precio ponderado medio	Precio ponderado superior	PURMR-CNPMDM
	Fluoxetina	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 8,72	\$ 11,15	\$ 53,05	NA
		Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 3,06	\$ 3,63	\$ 4,20	NA
	Sertralina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 4,44	\$ 4,74	\$ 5,46	NA
	Trazodona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,21	\$ 1,36	\$ 2,25	NA
		Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 9,23	\$ 15,50	\$ 20,44	NA
	Amitriptilina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,13	\$ 1,29	\$ 1,61	NA

NA: no aplica; NR: no reporta; PA: principio activo; FF/VA: forma farmacéutica y vía de administración; PURMR-CNPMDM: precios por unidad de regulación de mercados relevantes (PURMR) de acuerdo con la base de datos de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM) - Circular 13/2022.

Fuente: elaboración propia.



Tabla 6-4. Costos del tratamiento farmacológico mensual en pacientes de 18 a 65 años

Grupo terapéutico	Principio activo consolidado	ATC	Unidad PA	Número de unidades	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Antiepilépticos	Clonazepam	N03AE01	mg	60	\$ 3.311,6	\$ 3.508,7	\$ 4.028,0
	Pregabalina	N02BF02	mg	9.000	\$ 35.272,1	\$ 41.603,3	\$ 77.924,3
Antipsicóticos	Quetiapina	N05AH04	mg	1.500	\$ 4.978,1	\$ 5.683,7	\$ 7.495,7
	Amitriptilina - Trifluoperazina	N06CA01	mg	300	\$ 31.288,6	\$ 31.288,6	\$ 31.288,6
Ansiolíticos	Alprazolam	N05BA12	mg	45	\$ 128.728,4	\$ 153.509,3	\$ 217.367,2
	Bromazepam	N05BA08	mg	270	\$ 37.111,8	\$ 42.013,7	\$ 47.145,1
	Clobazam	N05BA09	mg	600	\$ 20.952,9	\$ 23.679,2	\$ 61.343,3
	Diazepam	N05BA01	mg	1.200	\$ 177.791,6	\$ 246.604,4	\$ 331.922,3
	Lorazepam	N05BA06	mg	120	\$ 6.219,8	\$ 6.990,6	\$ 13.207,4
	Mexazolam	N05BA27	mg	90	\$ 193.207,2	\$ 216.386,2	\$ 232.590,9
	Etifoxina	N05BX03	mg	4.500	NR	NR	NR
Antidepresivos	Amitriptilina	N06AA09	mg	1.500	\$ 1.702,0	\$ 1.941,1	\$ 2.407,5
	Clomipramina	N06AA04	mg	750	\$ 26.110,3	\$ 27.667,1	\$ 30.622,3
	Doxepina	N06AA12	mg	1.500	\$ 16.861,2	\$ 16.861,2	\$ 27.795,5
	Imipramina	N06AA02	mg	1.500	\$ 6.298,5	\$ 9.031,1	\$ 10.323,3
	Citalopram	N06AB04	mg	600	\$ 34.740,0	\$ 37.228,5	\$ 39.750,0
	Escitalopram	N06AB10	mg	300	\$ 4.139,9	\$ 4.613,2	\$ 12.348,2
	Fluoxetina	N06AB03	mg	600	\$ 2.310,9	\$ 2.809,0	\$ 6.632,8
	Fluvoxamina	N06AB08	mg	3.000	\$ 42.355,4	\$ 60.838,1	\$ 142.493,6
	Paroxetina	N06AB05	mg	600	\$ 104.682,8	\$ 111.133,4	\$ 125.600,1
	Sertralina	N06AB06	mg	1.500	\$ 6.653,4	\$ 7.105,6	\$ 8.191,9
	Agomelatina	N06AX22	mg	750	\$ 120.514,4	\$ 132.575,9	\$ 177.916,3
	Bupropión	N07BA02	mg	4.500	\$ 28.994,0	\$ 33.726,6	\$ 47.110,1
	Desvenlafaxina	N06AX23	mg	1.500	\$ 33.679,3	\$ 34.549,7	\$ 37.129,5
	Duloxetina	N06AX21	mg	1.800	\$ 31.698,1	\$ 36.335,5	\$ 47.884,9
	Mirtazapina	N06AX11	mg	900	\$ 6.606,6	\$ 8.088,9	\$ 11.245,2
	Trazodona	N06AX05	mg	3.000	\$ 4.476,9	\$ 5.536,2	\$ 8.647,2
	Venlafaxina	N06AX16	mg	2.250	\$ 18.823,7	\$ 19.991,9	\$ 21.276,6
Vortioxetina	N06AX26	mg	300	\$ 89.009,1	\$ 89.009,1	\$ 89.009,1	

NR: no reporta; PA: principio activo; ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.

Fuente: elaboración propia



Tabla 6-5. Costos del tratamiento farmacológico mensual en pacientes mayores de 65 años

Grupo terapéutico	Principio activo consolidado	ATC	Unidad PA	Número de unidades	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Antiepilépticos	Clonazepam	N03AE01	mg	60	\$ 3.311,6	\$ 3.508,7	\$ 4.028,0
	Pregabalina	N02BF02	mg	9.000	\$ 35.272,1	\$ 41.603,3	\$ 77.924,3
Antipsicóticos	Quetiapina	N05AH04	mg	1.500	\$ 4.978,1	\$ 5.683,7	\$ 7.495,7
	Amitriptilina - Trifluoperazina	N06CA01	mg	300	\$31.288,6	\$31.288,6	\$31.288,6
Ansiolíticos	Alprazolam	N05BA12	mg	30	\$ 85.818,9	\$ 102.339,5	\$ 144.911,4
	Bromazepam	N05BA08	mg	180	\$ 24.741,2	\$ 28.009,1	\$ 31.430,0
	Clobazam	N05BA09	mg	150	\$ 5.238,2	\$ 5.919,8	\$ 15.335,8
	Diazepam	N05BA01	mg	1.200	\$ 177.791,6	\$ 246.604,4	\$ 331.922,3
	Lorazepam	N05BA06	mg	60	\$ 3.109,9	\$ 3.495,3	\$ 6.603,7
	Mexazolam	N05BA27	mg	60	\$ 128.804,8	\$ 144.257,5	\$ 155.060,6
	Etifoxina	N05BX03	mg	1.500	NR	NR	NR
Antidepresivos	Amitriptilina	N06AA09	mg	750	\$ 829,7	\$ 1.013,9	\$ 1.271,5
	Clomipramina	N06AA04	mg	1.500	\$ 54.194,6	\$ 57.637,8	\$ 64.137,5
	Doxepina	N06AA12	mg	1.500	\$ 16.861,2	\$ 16.861,2	\$ 27.795,5
	Imipramina	N06AA02	mg	750	\$ 3.149,2	\$ 4.515,6	\$ 5.161,7
	Citalopram	N06AB04	mg	600	\$ 34.740,0	\$ 37.228,5	\$ 39.750,0
	Escitalopram	N06AB10	mg	300	\$ 4.139,9	\$ 4.613,2	\$ 12.348,2
	Fluoxetina	N06AB03	mg	600	\$ 2.310,9	\$ 2.809,0	\$ 6.632,8
	Fluvoxamina	N06AB08	mg	3.000	\$ 42.355,4	\$ 60.838,1	\$ 142.493,6
	Paroxetina	N06AB05	mg	600	\$ 83.746,2	\$ 88.906,8	\$ 100.480,1
	Sertralina	N06AB06	mg	1.500	\$ 6.653,4	\$ 7.105,6	\$ 8.191,9
	Agomelatina	N06AX22	mg	750	\$ 120.514,4	\$ 132.575,9	\$ 177.916,3
	Bupropión	N07BA02	mg	4.500	\$ 28.994,0	\$ 33.726,6	\$ 47.110,1
	Desvenlafaxina	N06AX23	mg	1.500	\$ 33.679,3	\$ 34.549,7	\$ 37.129,5
	Duloxetina	N06AX21	mg	1.800	\$ 31.698,1	\$ 36.335,5	\$ 47.884,9
	Mirtazapina	N06AX11	mg	450	\$ 3.303,3	\$ 4.044,4	\$ 5.622,6
	Trazodona	N06AX05	mg	3.000	\$ 4.476,9	\$ 5.536,2	\$ 8.647,2
	Venlafaxina	N06AX16	mg	2.250	\$ 18.823,7	\$ 19.991,9	\$ 21.276,6
Vortioxetina	N06AX26	mg	300	\$ 89.009,1	\$ 89.009,1	\$ 89.009,1	

NR: no reporta; PA: principio activo; ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.

Fuente: elaboración propia



### 6.1.3.2. Costos de los eventos en salud

Se calculó el costo de los eventos de salud derivados de la terapia antidepresiva y ansiolítica del modelo de evaluación económica después de hacer una revisión de los resultados de la sección de efectividad y seguridad y consulta con el experto clínico.

Para definir el costo de la atención de estos eventos en salud, se utilizó la técnica de micro-costeo a partir de la construcción de un caso tipo, en donde se expuso el manejo clínico frecuente que debe recibir un paciente. Se consideraron las consultas, la hospitalización, los procedimientos y la terapia farmacológica pertinente, así como las frecuencias de uso de los distintos recursos del manejo del evento en salud. En la Tabla 6-6 se presentan los costos de los eventos en salud y de los eventos adversos relevantes en términos clínicos y económicos. Estos costos representan la atención del evento agudo o de corto plazo del evento, y se aginan en su total una vez el paciente lo presenta en el modelo.

Tabla 6-6. Costo total de los eventos en salud

Diagnóstico o Población	Evento en salud	Costo total inferior	Costo total medio	Costo total superior
Depresión moderada	Con respuesta inicial	\$69.740	\$99.110	\$135.800
	Sin respuesta inicial / Con evento adverso no tolerable	\$69.740	\$99.110	\$135.800
Trastorno mixto de ansiedad y depresión	Con respuesta inicial	\$126.562	\$162.158	\$210.938
	Sin respuesta inicial / Con evento adverso no tolerable	\$126.562	\$162.158	\$210.938
Pacientes de 18 a 65 años	Arritmia	\$1.360.064	\$2.482.892	\$5.142.933
	Emesis	\$409.607	\$509.802	\$1.069.556
	Hipertensión arterial	\$23.212	\$51.900	\$80.000
	Hiponatremia	\$1.135.585	\$1.985.731	\$3.991.460
	Hipotensión ortostática	\$23.212	\$51.900	\$80.000
	Síncope	\$1.137.727	\$2.024.320	\$4.100.035
	Síntoma extrapiramidal	\$23.212	\$51.900	\$80.000
	Síntoma extrapiramidal	\$23.212	\$51.900	\$80.000
Pacientes mayores de 65 años	Arritmia	\$1.401.954	\$2.529.312	\$5.199.541
	Emesis	\$409.607	\$509.802	\$1.069.556
	Hipertensión arterial	\$23.212	\$51.900	\$80.000
	Hiponatremia	\$1.167.002	\$2.020.546	\$4.033.915
	Hipotensión ortostática	\$23.212	\$51.900	\$80.000
	Síncope	\$1.169.144	\$2.059.136	\$4.142.491
	Síntoma extrapiramidal	\$23.212	\$51.900	\$80.000
	Síntoma extrapiramidal	\$23.212	\$51.900	\$80.000

Fuente: elaboración propia.

En el **Anexo O** se presenta el detalle de los recursos necesarios para el tratamiento de cada uno de los eventos.





#### 6.1.4. Probabilidades

Con el propósito de definir si se contaba con la información disponible para alimentar el modelo de decisiones, se analizó la evidencia de efectividad y seguridad, y se extrajo la información sobre las medidas de asociación relacionadas con los eventos en salud y de los eventos adversos.

Dichos estimadores correspondieron a RR (*Risk Ratio*) y OR (*Odds Ratio*) con sus respectivos intervalos de confianza. Para el caso de los OR, inicialmente se transformaron a RR (*Risk Ratio*) y posteriormente a probabilidades según las siguientes fórmulas:

$$RR = \frac{OR}{[1 - p_0 + (p * OR)]}$$

Donde  $p_0$  es la probabilidad del evento en el grupo no expuesto.

$$p_1 = RR * p_0$$

Donde  $p_1$  es la probabilidad del evento en el grupo expuesto.

Las probabilidades obtenidas de la síntesis de la evidencia correspondieron a diferentes horizontes temporales, por ende, se utilizó la siguiente función exponencial con el propósito de transformarlas y de obtener su equivalente en el tiempo adecuado para incorporarlas en el modelo de decisiones.

$$p_f = 1 - (1 - p_i)^t$$

$$\text{Donde } t = \frac{\text{tiempo al que se desea transformar la probabilidad}}{\text{tiempo en el que se encuentra la probabilidad actual}}$$

Donde  $p_i$  es la probabilidad actual y  $p_f$  es la probabilidad final transformada

En el **Anexo P** se describen las probabilidades de los eventos en salud incluidos en el modelo después de ser transformados los valores de RR y de OR (y sus IC95%).

En algunos escenarios las probabilidades de efectividad y de seguridad no se pudieron adaptar al modelo y esto conllevó a que algunas preguntas de investigación no se pudieran responder:

- No se obtuvieron probabilidades de efectividad y de seguridad para el diagnóstico de depresión moderada en pacientes de 18 a 65 años, ya que los estudios evaluaban poblaciones diferentes a la población de interés en la pregunta de investigación 1, por ende, no se pudo responder. Las probabilidades que se pudieron adaptar al modelo provenientes del **Anexo I-1** corresponden a población mayor de 65 años.
- No se obtuvieron probabilidades de efectividad para el diagnóstico de depresión moderada en pacientes mayores de 65 años. No se obtuvieron probabilidades de seguridad para los principios activos agomelatina, amitriptilina, amitriptilina+trifluoperazina, bupropión, clomipramina, desvenlafaxina, doxepina,



- fluvoxamina, imipramina, mirtazapina, quetiapina, trazodona y vortioxetina; que son evaluados en el diagnóstico de depresión moderada en pacientes mayores de 65 años.
- No se obtuvieron probabilidades de efectividad y seguridad para los principios activos amitriptilina+trifluoperazina, doxepina, imipramina y quetiapina; que son evaluados en el diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado en pacientes de 18 a 65 años, y en pacientes mayores de 65 años.
  - No se obtuvieron probabilidades de ideación o de intento suicida.
  - No se obtuvieron probabilidades de efectividad y de seguridad para el diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión. Las preguntas de investigación 5 y 6 no se pudieron responder. Se hallaron estudios que compararon desvenlafaxina (41) y fluoxetina (42), los cuales son medicamentos que no se están evaluando para el diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión. De la misma manera un ensayo clínico (43) comparó sertralina en una población diferente a la población objetivo del presente estudio.
  - No se obtuvieron probabilidades de efectividad para el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada. No se obtuvieron probabilidades de seguridad para los principios activos alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, diazepam, etifoxina, Lorazepam y mexazolam; que son evaluados en el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada en pacientes de 18 a 65 años, y en pacientes mayores de 65 años.

#### 6.1.5. Desenlaces y valoración

La recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (1,2) es seleccionar los AVAC como desenlace, que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada y que permiten incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida.

Se realizó una búsqueda de las ponderaciones de utilidad de cada uno de los estados de salud en las bases de datos *Center for the Evaluation of Value and Risk in Health* (CEA Registry) y MEDLINE con las palabras claves: *quality of life, depression, depressive disorder, anxiety, anxiety disorders, drug reaction, arrhythmia, emesis, hypertension, hiponatremia, orthostatic hypotension, parkinsonism, syncope, tardive dyskinesia y vomiting*. Adicionalmente se realizó una revisión de las ponderaciones de utilidad usadas en las evaluaciones económicas identificadas en la revisión de la literatura previamente descrita. De estos estudios identificados se hizo una revisión detallada para determinar las fuentes primarias y valores repetidos. Los estudios primarios identificados comparten algunos eventos en salud, pero les asignan diferentes valores de utilidad, se escogieron aquellas utilidades que se obtuvieron de los estudios con mayor calidad metodológica y que mostraron con mejor claridad los instrumentos y métodos empleados para su obtención. Una vez finalizado este proceso se obtuvieron 13 fuentes primarias, 7 utilizaron el instrumento EQ-5D, 3 usaron el instrumento SF-36, 2 usaron el método de “*standard gamble*” y 1 estudio usó la escala visual análoga (VAS).

Los valores de utilidad obtenidas para cada estado salud y que se usaron en el modelo para cada uno de los diagnósticos se presentan en la Tabla 6-7.



Tabla 6-7. Utilidades del modelo

Diagnóstico	Evento	Utilidad	Intervalo		Instrumento	Fuente
			Límite inferior	Límite superior		
Depresión moderada	Sin evento adverso / Evento adverso tolerable	0,46	0,4	0,48	EQ-5D	(44)
	Evento adverso no tolerable	0,12	0,025	0,298	SF-36	(45)
	Con respuesta inicial	0,7	0,5	1	Standard gamble	(46)
	Sin respuesta inicial	0,46	0,4	0,48	EQ-5D	(44)
	Con remisión	0,74	0,71	0,78	SF-36	(45)
	Sin remisión	0,7	0,5	1	Standard gamble	(46)
	Sin recaída	0,9	0,68	1	SF-36	(26)
	Con recaída	0,4	0,3	0,6	SF-36	(26)
Depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado	Sin evento adverso / Evento adverso tolerable	0,27	0,21	0,34	EQ-5D	(44)
	Evento adverso no tolerable	0,12	0,025	0,298	SF-36	(45)
	Con respuesta inicial	0,7	0,5	1	Standard gamble	(46)
	Sin respuesta inicial	0,27	0,21	0,34	EQ-5D	(44)
	Con remisión	0,74	0,71	0,78	SF-36	(45)
	Sin remisión	0,7	0,5	1	Standard gamble	(46)
	Sin recaída	0,9	0,68	1	SF-36	(26)
	Con recaída	0,4	0,3	0,6	SF-36	(26)
Trastorno de ansiedad generalizada	Sin evento adverso / Evento adverso tolerable	0,63	0,317	0,876	SF-36	(54)
	Evento adverso no tolerable	0,12	0,025	0,298	SF-36	(45)
	Con respuesta inicial	0,66	0,131	1	EQ-5D	(55)
	Sin respuesta inicial	0,63	0,317	0,876	SF-36	(54)
	Con remisión	0,76	0,651	0,865	SF-36	(54)
	Sin remisión	0,63	0,317	0,876	SF-36	(54)
	Sin recaída	0,79	0,629	0,901	SF-36	(54)
	Con recaída	0,73	0,495	0,882	SF-36	(54)
Eventos adversos no tolerables	Arritmia	0,95	0,95	0,98	EQ-5D	(47)
	Emesis	0,76	0,7	0,83	VAS	(48)
	Hipertensión arterial	0,86	0,821	0,899	EQ-5D	(49)
	Hiponatremia	0,715	0,541	0,889	EQ-5D	(50)
	Hipotensión ortostática	0,912	0,882	0,943	Standard gamble	(51)
	Síncope	0,7	0,64	0,76	EQ-5D	(52)
	Síntoma extrapiramidal	0,888	0,855	0,922	Standard gamble	(51)

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes referenciadas.

### 6.1.6. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El desenlace primario principal del presente estudio es la Razón Incremental de Costo-Efectividad (RICE), definida como el cociente entre la diferencia de costos y la diferencia



de AVAC. Esta razón indica el costo adicional que se debe estar dispuesto a pagar por cada AVAC adicional. Se define por la siguiente ecuación:

$$\text{Razón Incremental de Costo-Efectividad} = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_j - C_i}{E_j - E_i}$$

Considerando este desenlace que involucra el cálculo de AVAC, el umbral de costo-efectividad definido para Colombia es el 86% del valor de 1 PIB (Producto Interno Bruto) per cápita (56). Para el año 2022 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$28'338.255, lo que implica un umbral de costo-efectividad de \$24'370.899.

Así mismo, se realizaron los análisis de sensibilidad determinístico (ASD) y probabilístico (ASP), los cuales permite evaluar la incertidumbre del modelo. En el ASD se presenta el gráfico de tornado que tiene como objetivo identificar las variables que más impactan en la RICE cuando sus valores cambian, a partir de los valores extremos reportados en las secciones de anteriores, y las demás variables permanecen constantes. Y en el segundo caso, se hará un análisis mediante simulaciones de Monte Carlo de una cohorte de 1000 pacientes y los resultados se presentarán la curva de aceptabilidad, que muestra la probabilidad que tiene una alternativa de ser costo-efectiva al compararse con distintos umbrales de costo-efectividad. En el análisis probabilístico se usará la distribución triangular para los costos y la distribución beta para las probabilidades y las ponderaciones de utilidad. Todas las estimaciones se realizarán en el programa R versión 4.3.2 (Viena, Austria).

## 6.2. Resultados

Considerando las limitaciones de tipo metodológico relacionadas con la falta de evidencia para algunas alternativas de evaluación y para algunas poblaciones específicas, a continuación, se presentan los resultados de las preguntas de investigación 2, 3, 4, 7 y 8 (Sección **6.1.1. Problema de decisión**). En las tablas se presentan las comparaciones ordenadas desde la más a la menos costo-efectiva.

### 6.2.1. Caso base

#### **Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión moderada**

Para responder la pregunta de investigación 2, se modelaron 8 grupos de comparaciones, de las cuales 4 incluían a la fluoxetina y 3 involucraban al placebo. Considerando que no se hallaron probabilidades de efectividad que se pudieran adaptar al modelo, solo se evaluó la costo-efectividad relacionada con la seguridad de los fármacos (ocurrencia de eventos adversos no tolerables que afecten la calidad de vida).

La sertralina y el escitalopram fueron dominantes sobre la fluoxetina, ya que generaron menos costos y mayor efectividad (fueron más seguros). La fluoxetina fue costo-efectiva en comparación con la venlafaxina, fluoxetina frente paroxetina, venlafaxina frente citalopram y placebo frente duloxetina. Finalmente, el escitalopram y el citalopram fueron dominados por el placebo (más costosas y menos seguras) (Tabla 6-8).



**Tabla 6-8. Resultados caso base pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión moderada**

Posición	Comparación	Costos	AVAC	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Costo-efectiva?
1	Sertralina	\$ 241.322	0,434					
	Fluoxetina	\$ 489.469	0,419	\$ 248.147	-0,016	Dominada	Sertralina	Sí
2	Escitalopram	\$ 230.654	0,427					
	Fluoxetina	\$ 489.469	0,419	\$ 258.814	-0,008	Dominada	Escitalopram	Sí
3	Venlafaxina	\$ 392.014	0,402					
	Fluoxetina	\$ 489.469	0,419	\$ 97.454	0,016	\$ 6.057.683	Venlafaxina	Sí
4	Venlafaxina	\$ 412.389	0,380					
	Citalopram	\$1.008.562	0,399	\$ 596.173	0,018	\$ 32.425.321	Venlafaxina	No
5	Placebo	\$ 122.764	0,444					
	Duloxetina	\$ 559.595	0,457	\$ 436.831	0,013	\$ 34.088.867	Placebo	No
6	Fluoxetina	\$ 489.469	0,419					
	Paroxetina	\$1.356.834	0,426	\$ 867.365	0,007	\$119.680.300	Fluoxetina	No
7	Placebo	\$ 122.764	0,444					
	Escitalopram	\$ 193.521	0,443	\$ 70.757	-0,001	Dominada	Placebo	No
8	Placebo	\$ 122.764	0,444					
	Citalopram	\$ 815.226	0,424	\$ 692.462	-0,020	Dominada	Placebo	No

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; RICE: Razón Incremental de Costo-Efectividad  
Fuente: elaboración propia.

### Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado

Para responder la pregunta de investigación 3, se modelaron 16 grupos de comparaciones que involucraron al placebo. El modelo evaluó la costo-efectividad relacionada con la efectividad y con la seguridad de los fármacos (ocurrencia de eventos adversos no tolerables que afecten la calidad de vida).

No hubo intervención que fuese dominante sobre al placebo o que estuviera dominada por el mismo. La intervención más costo-efectiva fue la mirtazapina, seguido del escitalopram y en tercer lugar estuvo la sertralina. El medicamento menos costo-efectivo fue la agomelatina, a su vez este fue el fármaco que generó el mayor costo incremental en relación con el placebo. Considerando la efectividad y la seguridad, todos los medicamentos generaron más AVAC que el placebo; la terapia que generó la mayor efectividad incremental fue la amitriptilina, y la que generó la menor diferencia de efectividad fue la clomipramina (Tabla 6-9).

**Tabla 6-9. Resultados caso base pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado**

Posición	Comparación	Costos	AVAC	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Costo-efectiva?
1	Placebo	\$ 474.285	0,394					
	Mirtazapina	\$ 477.390	0,487	\$ 3.105	0,093	\$ 33.523	Placebo	Sí
2	Placebo	\$ 474.285	0,394					
	Escitalopram	\$ 484.552	0,468	\$ 10.267	0,074	\$ 139.618	Placebo	Sí
3	Placebo	\$ 474.285	0,394					
	Sertralina	\$ 502.605	0,476	\$ 28.320	0,081	\$ 348.948	Placebo	Sí
4	Placebo	\$ 474.285	0,394					
	Amitriptilina	\$ 535.352	0,507	\$ 61.067	0,112	\$ 542.929	Placebo	Sí
5	Placebo	\$ 474.285	0,394					
	Venlafaxina	\$ 554.147	0,475	\$ 79.862	0,080	\$ 993.719	Placebo	Sí
6	Placebo	\$ 474.285	0,394					





Posición	Comparación	Costos	AVAC	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Costo-efectiva?
7	Fluoxetina	\$ 567.033	0,455	\$ 92.748	0,060	\$ 1.535.762	Placebo	Sí
	Placebo	\$ 474.285	0,394					
8	Duloxetina	\$ 777.571	0,483	\$ 303.286	0,088	\$ 3.441.400	Placebo	Sí
	Placebo	\$ 474.285	0,394					
9	Bupropion	\$ 751.523	0,456	\$ 277.238	0,062	\$ 4.478.292	Placebo	Sí
	Placebo	\$ 474.285	0,394					
10	Citalopram	\$ 773.105	0,457	\$ 298.820	0,063	\$ 4.768.142	Placebo	Sí
	Placebo	\$ 474.285	0,394					
11	Desvenlafaxina	\$ 775.951	0,450	\$ 301.666	0,056	\$ 5.432.770	Placebo	Sí
	Placebo	\$ 474.285	0,409					
12	Clomipramina	\$ 758.869	0,461	\$ 284.584	0,051	\$ 5.533.714	Placebo	Sí
	Placebo	\$ 474.285	0,394					
13	Fluvoxamina	\$ 928.372	0,473	\$ 454.087	0,079	\$ 5.752.218	Placebo	Sí
	Placebo	\$ 162.924	0,409					
14	Trazodona	\$ 488.805	0,461	\$ 325.880	0,052	\$ 6.317.779	Placebo	Sí
	Placebo	\$ 474.285	0,394					
15	Vortioxetina	\$ 990.528	0,465	\$ 516.243	0,071	\$ 7.272.466	Placebo	Sí
	Placebo	\$ 474.285	0,394					
16	Paroxetina	\$ 1.212.855	0,478	\$ 738.570	0,083	\$ 8.887.400	Placebo	Sí
	Placebo	\$ 474.285	0,394					
	Agomelatina	\$ 1.247.658	0,462	\$ 773.373	0,068	\$ 11.389.760	Placebo	Sí

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; RICE: Razón Incremental de Costo-Efectividad  
Fuente: elaboración propia.

### Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado

Para responder la pregunta de investigación 4, se modelaron 16 grupos de comparaciones que involucraron al placebo. El modelo evaluó la costo-efectividad relacionada con la efectividad y con la seguridad de los fármacos (ocurrencia de eventos adversos no tolerables que afecten la calidad de vida).

La mirtazapina fue la única intervención dominante sobre al placebo (menos costosa y más efectiva). No hubo terapia dominada por el placebo. La segunda intervención más costo-efectiva fue el escitalopram, seguido de la sertralina. Al igual que en los adultos de 18 a 65 años, el medicamento menos costo-efectivo fue la agomelatina. Considerando la efectividad y la seguridad, todos los medicamentos generaron más AVAC que el placebo; la terapia que generó la mayor efectividad incremental fue la amitriptilina, y la que generó la menor diferencia en efectividad fue la clomipramina (Tabla 6-10).

Tabla 6-10. Resultados caso base pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado

Posición	Comparación	Costos	AVAC	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Costo-efectiva?
1	Mirtazapina	\$ 425.414	0,487					Si
	Placebo	\$ 441.952	0,394	\$ 16.538	-0,093	Dominante	Placebo	
2	Placebo	\$ 441.952	0,394					
	Escitalopram	\$ 449.753	0,468	\$ 7.801	0,074	\$ 106.078	Placebo	Sí
3	Placebo	\$ 441.952	0,394					
	Sertralina	\$ 467.159	0,476	\$ 25.207	0,081	\$ 310.583	Placebo	Sí
4	Placebo	\$ 441.952	0,394					
	Amitriptilina	\$ 503.738	0,507	\$ 61.786	0,112	\$ 549.320	Placebo	Sí
5	Placebo	\$ 441.952	0,394					
	Venlafaxina	\$ 526.217	0,475	\$ 84.265	0,080	\$ 1.048.500	Placebo	Sí





Posición	Comparación	Costos	AVAC	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Costo-efectiva?
6	Placebo Fluoxetina	\$ 441.952 \$ 535.692	0,394 0,455					
				\$ 93.740	0,060	\$ 1.552.197	Placebo	Sí
7	Placebo Duloxetina	\$ 441.952 \$ 749.918	0,394 0,483					
				\$ 307.966	0,088	\$ 3.494.506	Placebo	Sí
8	Placebo Bupropión	\$ 441.952 \$ 722.499	0,394 0,456					
				\$ 280.547	0,062	\$ 4.531.738	Placebo	Sí
9	Placebo Citalopram	\$ 441.952 \$ 743.519	0,394 0,457					
				\$ 301.567	0,063	\$ 4.811.980	Placebo	Sí
10	Placebo Desvenlafaxina	\$ 441.952 \$ 746.079	0,394 0,450					
				\$ 304.127	0,056	\$ 5.477.077	Placebo	Sí
11	Placebo Trazodona	\$ 162.924 \$ 457.592	0,409 0,461					
				\$ 294.668	0,052	\$ 5.712.659	Placebo	Sí
12	Placebo Fluvoxamina	\$ 441.952 \$ 899.602	0,394 0,473					
				\$ 457.650	0,079	\$ 5.797.350	Placebo	Sí
13	Placebo Vortioxetina	\$ 441.952 \$ 953.977	0,394 0,465					
				\$ 512.025	0,071	\$ 7.213.044	Placebo	Sí
14	Placebo Paroxetina	\$ 441.952 \$ 1.043.727	0,394 0,478					
				\$ 601.775	0,083	\$ 7.241.316	Placebo	Sí
15	Placebo Clomipramina	\$ 441.952 \$ 900.294	0,409 0,461					
				\$ 458.342	0,051	\$ 8.912.424	Placebo	Sí
16	Placebo Agomelatina	\$ 441.952 \$ 1.212.067	0,394 0,462					
				\$ 770.115	0,068	\$ 11.341.774	Placebo	Sí

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; RICE: Razón Incremental de Costo-Efectividad

Fuente: elaboración propia.

### Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada

Para responder la pregunta de investigación 7, se modelaron 6 grupos de comparaciones que involucraron al placebo. Considerando que no se hallaron probabilidades de efectividad que se pudieran adaptar al modelo, solo se evaluó la costo-efectividad relacionada con la seguridad de los fármacos (ocurrencia de eventos adversos no tolerables que afecten la calidad de vida).

No hubo medicamentos dominantes sobre el placebo (menos costosos y más seguros). La única intervención costo-efectiva frente al placebo fue la pregabalina. El escitalopram y la venlafaxina no fueron costo-efectivos en comparación con el placebo, y su efectividad incremental fue muy baja. La quetiapina, la paroxetina y la duloxetina fueron fármacos dominados por el placebo (más costosos y menos seguros) (Tabla 6-11).

Tabla 6-11. Resultados caso base pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada

Posición	Comparación	Costos	AVAC	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Costo-efectiva?
1	Placebo Pregabalina	\$205.695 \$623.211	0,527 0,544					
				\$417.517	0,017	\$24.315.135	Placebo	Sí
2	Placebo Escitalopram	\$205.695 \$341.670	0,527 0,530					
				\$135.975	0,003	\$40.931.592	Placebo	No
3	Placebo Venlafaxina	\$205.695 \$406.288	0,527 0,528					
				\$200.593	0,002	\$121.259.516	Placebo	No
4	Placebo Quetiapina	\$205.695 \$956.454	0,527 0,493					
				\$750.759	-0,033	Dominada	Placebo	No
5	Placebo Paroxetina	\$205.695 \$1.874.259	0,527 0,508					
				\$1.668.564	-0,019	Dominada	Placebo	No
6	Placebo Duloxetina	\$205.695 \$1.109.935	0,527 0,519					
				\$904.240	-0,007	Dominada	Placebo	No



AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; RICE: Razón Incremental de Costo-Efectividad  
Fuente: elaboración propia.

### Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada

Para responder la pregunta de investigación 8, se modelaron 6 grupos de comparaciones que involucraron al placebo. Considerando que no se hallaron probabilidades de efectividad que se pudieran adaptar al modelo, solo se evaluó la costo-efectividad relacionada con la seguridad de los fármacos (ocurrencia de eventos adversos no tolerables que afecten la calidad de vida).

No hubo medicamentos dominantes sobre el placebo (menos costosos y más seguros). No hubo alguna intervención costo-efectiva frente al placebo. La pregabalina tuvo una RICE levemente por encima del umbral de costo-efectividad. El escitalopram y la venlafaxina no fueron costo-efectivos en comparación con el placebo, y su efectividad incremental fue muy baja. La quetiapina, la paroxetina y la duloxetina fueron fármacos dominados por el placebo (más costosos y menos seguros) (Tabla 6-12).

**Tabla 6-12. Resultados caso base pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada**

Posición	Comparación	Costos	AVAC	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Costo-efectiva?
1	Placebo Pregabalina	\$195.101 \$614.051	0,527 0,544					
				\$418.951	0,017	\$24.398.644	Placebo	No
2	Placebo Escitalopram	\$195.101 \$300.812	0,527 0,530					
				\$105.712	0,003	\$31.821.640	Placebo	No
3	Placebo Venlafaxina	\$195.101 \$395.549	0,527 0,528					
				\$200.448	0,002	\$121.171.833	Placebo	No
4	Placebo Quetiapina	\$195.101 \$942.300	0,527 0,493					
				\$747.199	-0,033	Dominada	Placebo	No
5	Placebo Paroxetina	\$195.101 \$1.612.956	0,527 0,508					
				\$1.417.856	-0,019	Dominada	Placebo	No
6	Placebo Duloxetina	\$195.101 \$1.098.398	0,527 0,519					
				\$903.297	-0,007	Dominada	Placebo	No

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; RICE: Razón Incremental de Costo-Efectividad  
Fuente: elaboración propia.

#### 6.2.2. Análisis de sensibilidad

Las figuras de los análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico se presentan en el **Anexo Q**. En los ASP se presentan los análisis Monte Carlo por medio de las curvas de aceptabilidad en lugar de los gráficos de dispersión (que se alimentan de las mismas simulaciones) ya que ofrecen información de la probabilidad de costo-efectividad a diferentes umbrales (86% de 1 PIB per cápita, 1 y 3 PIB per cápita), elementos que no se pueden visualizar en los gráficos de dispersión.

Este análisis corresponde a resultados de las preguntas de investigación 2, 3, 4, 7 y 8 (Sección **6.1.1. Problema de decisión**).



## **Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión moderada**

### Posición 1. Sertralina vs fluoxetina:

Las variables que más impactan en el valor de la RICE son en su orden la utilidad del no evento adverso de la fluoxetina, la probabilidad del evento adverso no tolerable de la fluoxetina y la utilidad del evento adverso no tolerable de la fluoxetina. Para el caso de las utilidades de los eventos adversos, cuando aumentan su valor la RICE pasa de ser negativa (sertralina dominante) a estar sobre el umbral y la sertralina dejaría de ser costo-efectiva. Para el caso de la probabilidad del evento adverso, cuando su valor disminuye y la fluoxetina es más segura, la sertralina deja de ser costo-efectiva. En los demás escenarios, la sertralina continuaría siendo costo-efectiva frente a la fluoxetina. La probabilidad de ser costo-efectiva la sertralina es superior al 75% y en la medida que aumenta el umbral dicha probabilidad disminuye hasta un valor cercano al 70%.

### Posición 2. Escitalopram vs fluoxetina:

En el gráfico de tornado el valor de la RICE es influenciado por la utilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram, la utilidad del evento adverso no tolerable de la fluoxetina y la utilidad del no evento adverso de la fluoxetina. Para el primer caso si la utilidad es baja, la RICE pasa de ser negativa (escitalopram dominante) a estar sobre el umbral y el escitalopram dejaría de ser costo-efectivo. Para el caso de las utilidades de la fluoxetina, cuando aumentan su valor la RICE pasa de ser negativa (a favor del escitalopram) a sobrepasar por poco el umbral y el escitalopram dejaría de ser costo-efectivo. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva del escitalopram es cercana al 70% y en la medida que aumenta el umbral dicha la probabilidad disminuye hasta un valor cercano al 60%.

### Posición 3. Venlafaxina vs fluoxetina:

El valor de la RICE se ve modificado por la probabilidad de un evento adverso no tolerable de la fluoxetina, la utilidad del no evento adverso de la venlafaxina, el costo del evento adverso no tolerable de la fluoxetina, la utilidad del evento adverso no tolerable de la venlafaxina, la probabilidad de un evento adverso no tolerable de la venlafaxina y la utilidad del no evento adverso de la fluoxetina. Para los dos primeros casos, si aumenta la probabilidad y la utilidad, la RICE pasa a ser negativa volviendo dominante a la venlafaxina sobre la fluoxetina. Si el costo del evento adverso no tolerable de la fluoxetina disminuye, la RICE pasaría a ser negativa volviendo dominante a la fluoxetina sobre la venlafaxina. En el ASP, respecto al umbral definido, la probabilidad de ser costo-efectiva la fluoxetina es un poco mayor del 55%, y con un aumento del umbral este valor aumenta a más del 60%. Con un umbral menor a los \$12'000.000 la probabilidad de la fluoxetina disminuye por debajo del 50%.

### Posición 4. Citalopram vs venlafaxina:

La utilidad del evento adverso no tolerable del citalopram, utilidad del no evento adverso de la venlafaxina, la probabilidad del evento adverso no tolerable del citalopram, la utilidad de evento adverso no tolerable de la venlafaxina y la utilidad del no evento adverso del citalopram, son las variables que más influyen en el valor de la RICE. Para el primer caso,



si la utilidad aumenta, la RICE se ubica por debajo del umbral y el citalopram se vuelve costo-efectivo. Lo mismo sucede si la utilidad en el segundo escenario disminuye a un valor más bajo. En los demás casos cuando las variables cambian, la RICE se vuelve negativa, pero a favor de la venlafaxina, es decir que la decisión no cambia en contra del citalopram. En el ASP, independiente del umbral, el citalopram siempre tiene una probabilidad de ser costo-efectivo menor al 50%.

#### Posición 5. Duloxetina vs placebo:

Las variables que más impactan el valor de la RICE son en su orden la probabilidad de un evento adverso no tolerable de la duloxetina, la utilidad del no evento adverso del placebo, y la utilidad del no evento adverso de la duloxetina. Para los dos primeros casos si la probabilidad y la utilidad aumentan, el placebo sería dominante sobre la duloxetina. Si la utilidad del no evento adverso de la duloxetina aumenta, la RICE disminuiría y se ubicaría por debajo del umbral, siendo la duloxetina costo-efectiva. En el ASP, la probabilidad de la duloxetina de ser costo-efectiva supera el 50% solo cuando el umbral es mayor a los \$43'000.000 (1-3 PIB per cápita).

#### Posición 6. Paroxetina vs fluoxetina:

La gran mayoría de las variables influyen en el valor de la RICE, pero solo dos de ellas cambian la decisión. Si la utilidad del no evento adverso de la fluoxetina baja y si la probabilidad del evento adverso no tolerable de la paroxetina baja, la RICE disminuye por debajo del umbral haciendo en estos dos escenarios a la paroxetina costo-efectiva frente a la fluoxetina. Y en el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva de la paroxetina aumenta a más del 50% solo cuando la disposición a pagar es mayor a \$72'000.000 (1-3 PIB per cápita).

#### Posición 7. Escitalopram vs placebo:

La RICE se ve afectada significativamente por la utilidad del evento adverso no tolerable del placebo, la probabilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram, la utilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram y la utilidad del no evento adverso del escitalopram y del placebo. Si las utilidades del evento adverso no tolerable y del no evento adverso del placebo disminuyen, la RICE toma un valor positivo por debajo del umbral, generando que el escitalopram sea una terapia costo-efectiva. Lo mismo ocurre si la probabilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram baja y las utilidades aumentan. Y en el ASP, la probabilidad del escitalopram de ser costo-efectivo no supera el 45% independiente del umbral.

#### Posición 8. Citalopram vs placebo:

Las únicas variables que modifican el valor de la RICE y cambian la decisión son la probabilidad del evento adverso no tolerable del citalopram y la utilidad del no evento adverso del placebo, ya que, si disminuyen, la RICE se vuelve positiva y se ubica debajo del umbral a favor del citalopram. Y en el ASP, independiente del umbral, el citalopram no logra tener una probabilidad de ser costo-efectivo mayor al 28%.



## **Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado**

### *Posición 1. Mirtazapina vs placebo:*

En el gráfico de tornado la RICE se observa alterada por el costo del cambio del placebo, el costo del cambio de la mirtazapina, la probabilidad de no evento adverso de la mirtazapina y el costo de la mirtazapina. Si se aumenta el costo del cambio del placebo, si se aumenta la probabilidad de no evento adverso de la mirtazapina, si se disminuye el costo del cambio de la mirtazapina y si se disminuye el costo de la mirtazapina la RICE toma un valor negativo haciendo dominante a la mirtazapina sobre el placebo. En el ASP, a partir de un umbral de \$5'000.000 la mirtazapina tiene una probabilidad de ser costo-efectiva superior al 95% y no llega a ser del 100% con umbrales más altos.

### *Posición 2. Escitalopram vs placebo:*

Las variables que modifican significativamente la RICE son en su orden el costo del cambio del placebo, costo del cambio de escitalopram y la probabilidad de no evento adverso del escitalopram. Si aumenta el costo del cambio del placebo y la probabilidad de no evento adverso del escitalopram, y si disminuye el costo del cambio de escitalopram la RICE se torna negativa haciendo dominante al escitalopram sobre el placebo. En el ASP, con un umbral de \$5'000.000 la probabilidad de ser costo-efectivo es del 90% y no supera el 95% con un umbral mayor.

### *Posición 3. Sertralina vs placebo:*

La RICE se ve modificada significativamente por el costo del cambio del placebo y el costo del cambio de la sertralina. Si aumenta el costo del cambio del placebo y si disminuye el costo del cambio de la sertralina la RICE toma un valor negativo haciendo dominante a la sertralina sobre el placebo. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la sertralina llega a casi el 95% con un umbral de \$10'000.000 o superior.

### *Posición 4. Amitriptilina vs placebo:*

En el gráfico de tornado se aprecia que la RICE se ve influenciada por el costo del evento adverso de la amitriptilina, la utilidad de no recaída de la amitriptilina y el costo del cambio del placebo. La única variable que modifica significativamente la RICE es esta última, ya que si aumenta el costo del cambio del placebo la RICE toma un valor negativo haciendo dominante a la amitriptilina sobre el placebo. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la amitriptilina es casi del 100% con un umbral superior a los \$15'000.000.

### *Posición 5. Venlafaxina vs placebo:*

La utilidad de no recaída de la venlafaxina, la utilidad de no respuesta del placebo y el costo del cambio del placebo son las variables que más cambian el valor de la RICE. Esta última variable es la que modifica el sentido de la RICE, si el costo aumenta, la RICE se vuelve negativa haciendo que la venlafaxina sea dominante sobre el placebo. En el ASP, con un





umbral de \$5'000.000 la probabilidad de ser costo-efectiva de la venlafaxina es un poco mayor al 90%, y con umbrales más altos la probabilidad no supera el 95%.

Posición 6. Fluoxetina vs placebo:

La RICE se ve modificada por la utilidad de no recaída de la fluoxetina y la utilidad de la no respuesta del placebo. Pero esta variación de la RICE no llega a ser lo suficiente para ubicarlo sobre el umbral o convertirla en un valor negativo, es decir que a pesar de estas variaciones la fluoxetina no deja de ser costo-efectiva o llega a ser dominante respectivamente. La única variable que modifica la decisión es el costo del cambio del placebo, ya que si aumenta su valor la RICE se vuelve negativa y la fluoxetina se convierte en una alternativa dominante. La probabilidad de ser costo-efectiva de la fluoxetina es cercana al 90% con un umbral de 1 PIB per cápita y superiores.

Posición 7. Duloxetina vs placebo:

Las variables que más cambian el valor de la RICE son la utilidad de no recaída de la duloxetina y la utilidad de la no respuesta del placebo. Esta variación de la RICE no llega a ser lo suficiente para ubicarlo sobre el umbral o convertirla en un valor negativo, es decir que la duloxetina no deja de ser costo-efectiva o llega a ser dominante sobre el placebo respectivamente. En el ASP, con un umbral de \$10'000.000 la probabilidad de ser costo-efectiva la duloxetina se ubica por encima del 85%, y umbrales superiores llega a ser del 95%.

Posición 8. Bupropión vs placebo:

La probabilidad de recaída del bupropión y la utilidad de no recaída del bupropión con las variables que más modifican la RICE. Si aumenta la primera variable la RICE se vuelve negativa haciendo dominante al placebo y en el segundo escenario si la utilidad disminuye la RICE sobrepasa el umbral dejando de ser costo-efectivo el bupropión. En el ASP, con el umbral escogido la probabilidad de ser costo-efectivo el bupropión llega a ser del 83% y a umbrales mayores se ubica cerca del 88%.

Posición 9. Citalopram vs placebo:

Las variables que más influyen en la RICE son la utilidad de la no recaída del citalopram y la utilidad de la no respuesta del placebo. Solo la primera variable cuando disminuye hace que la RICE supere el umbral y el citalopram deje de ser costo-efectivo. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectivo el citalopram es del 85% con el umbral seleccionado y llega a estar cerca del 90% con umbrales superiores.

Posición 10. Desvenlafaxina vs placebo:

La utilidad de la no recaída de la desvenlafaxina y la utilidad de la no respuesta del placebo son las únicas variables que impactan en la RICE. Si en el primer caso el valor disminuye y en el segundo caso el valor aumenta, la RICE sobrepasa el umbral y la desvenlafaxina deja de ser costo-efectiva. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la





desvenlafaxina supera por poco el 80% con el umbral seleccionado, y con valores mayores llega a ser algo superior al 85%.

Posición 11. Clomipramina vs placebo:

En el gráfico de tornado se ve como la utilidad de la no respuesta del placebo, la utilidad de la no recaída de la clomipramina y la probabilidad de respuesta a la clomipramina cambian de forma importante a la RICE. En el primer y tercer caso si la utilidad aumenta y la probabilidad disminuye, la RICE supera el umbral dejando de ser costo-efectiva la clomipramina; y en el segundo caso si la utilidad disminuye la RICE se vuelve negativa siendo dominante el placebo. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la clomipramina es del 79% con el umbral definido y con valores superiores llega al 85%.

Posición 12. Fluvoxamina vs placebo:

El valor de la RICE se ve alterada solo por la utilidad de la no recaída de la fluvoxamina y la utilidad de la no respuesta del placebo. Ninguna variable modifica lo suficiente la RICE para que la fluvoxamina sea una intervención dominante sobre el placebo o deje de ser costo-efectiva. En el ASP, con el umbral seleccionado la probabilidad de ser costo-efectiva la fluvoxamina llega a ser del 85%, y con umbrales mayores no supera el 95%.

Posición 13. Trazodona vs placebo:

Las variables modifican la RICE son la utilidad de la no recaída de la trazodona, la utilidad de la no respuesta del placebo y la probabilidad de la respuesta a la trazodona. En el primer caso si disminuye la utilidad la RICE se vuelve negativa y la trazodona es dominada por el placebo; y en el segundo y tercer caso si aumenta la utilidad y disminuye la probabilidad la RICE supera el umbral dejando de ser costo-efectiva la trazodona. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la trazodona es del 80% con umbral de 1 pin per cápita.

Posición 14. Vortioxetina vs placebo:

La única variable que modifica significativamente la RICE es la utilidad de la no recaída de la vortioxetina, ya que si su valor disminuye la RICE supera el umbral dejando de ser costo-efectivo este medicamento. En el ASP, vortioxetina tiene una probabilidad casi del 85% de ser costo-efectiva y supera el 90% con umbrales mayores.

Posición 15. Paroxetina vs placebo:

La variable que más influye en la RICE es la utilidad de la no recaída de la paroxetina, si su valor disminuye la RICE supera el umbral dejando de ser costo-efectivo frente al placebo. En el ASP, la paroxetina tiene una probabilidad casi del 85% de ser costo-efectiva y llega a casi el 95% con umbrales mayores.

Posición 16. Agomelatina vs placebo:

Las variables que más impactan en la RICE en su orden son la utilidad de la no recaída de la agomelatina, la utilidad de la no respuesta del placebo y la probabilidad de la recaída de



la agomelatina. Si en el primer escenario baja la utilidad, si en el segundo escenario aumenta la utilidad y si en el tercer escenario aumenta la probabilidad, la RICE superaría el umbral dejando de ser costo-efectiva la agomelatina. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva es del 75% con el umbral escogido, y con valores mayores llega hasta el 89%.

### **Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado**

#### Posición 1. Mirtazapina vs placebo:

La RICE se ve modificada en el gráfico de tornado por el costo del cambio del placebo, el costo del cambio de la mirtazapina y la probabilidad de respuesta de la mirtazapina. Si disminuye el costo del cambio del placebo, si aumenta el costo del cambio de la mirtazapina y si disminuye la probabilidad de respuesta de la mirtazapina la RICE toma un valor positivo, pero sin superar el umbral y la mirtazapina pasa de ser dominante a ser costo-efectiva frente al placebo. En el ASP, independiente del umbral la mirtazapina tiene una probabilidad de ser costo-efectiva superior al 95%.

#### Posición 2. Escitalopram vs placebo:

En el gráfico de tornado se aprecia que el costo del cambio del placebo, costo del cambio de escitalopram y la probabilidad de respuesta del escitalopram cambian significativamente el valor de la RICE. Si aumenta el costo del cambio del placebo y la probabilidad de respuesta del escitalopram y si disminuye el costo del cambio de escitalopram la RICE se torna negativa haciendo dominante al escitalopram sobre el placebo. En el ASP, con un umbral mayor a \$10'000.000 la probabilidad de ser costo-efectivo es cercana al 92% y no supera este valor con un umbral mayor.

#### Posición 3. Sertralina vs placebo:

En su orden la RICE es alterada por el costo del cambio del placebo y el costo del cambio de la sertralina. Si aumenta el costo del cambio del placebo y si disminuye el costo del cambio de la sertralina la RICE toma un valor negativo haciendo dominante a la sertralina sobre el placebo. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la sertralina llega al 95% con umbral de \$10'000.000 o superior.

#### Posición 4. Amitriptilina vs placebo:

La única variable que modifica significativamente la RICE es el costo del cambio del placebo, ya que si aumenta el costo la RICE toma un valor negativo haciendo dominante a la amitriptilina sobre el placebo. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la amitriptilina es del 98% con un umbral superior a los \$15'000.000.

#### Posición 5. Venlafaxina vs placebo:

El costo del cambio del placebo es la única variable que modifica el sentido de la RICE, si el costo aumenta, la RICE se vuelve negativa haciendo que la venlafaxina sea dominante



sobre el placebo. En el ASP, con un umbral de \$5'000.000 la probabilidad de ser costo-efectiva la venlafaxina es del 90% y con umbrales más altos la probabilidad alcanza por poco el 95%.

Posición 6. Fluoxetina vs placebo:

La RICE no llega a ser lo suficientemente alterada para ubicar su valor sobre el umbral o convertirla en un valor negativo, es decir que a pesar de estas variaciones la fluoxetina no deja de ser costo-efectiva o llega a ser dominante respectivamente. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva de la fluoxetina es cercana al 88-89% con un umbral de 1 PIB per cápita y superiores.

Posición 7. Duloxetina vs placebo:

En el gráfico de tornado se aprecia como la RICE no cambia lo suficiente por la variación de alguna variable, como para que la duloxetina deje de ser costo-efectiva o llegue a ser dominante sobre el placebo respectivamente. En el ASP, con un umbral mayor a \$15'000.000 la probabilidad de ser costo-efectiva la duloxetina se ubica entre 90-95%.

Posición 8. Bupropión vs placebo:

Las variables que más impactan en el valor de la RICE son la probabilidad de recaída del bupropión y la utilidad de no recaída del bupropión. Si aumenta la primera variable la RICE se vuelve negativa haciendo dominante al placebo y en el segundo escenario si la utilidad disminuye la RICE sobrepasa el umbral dejando de ser costo-efectivo el bupropión. En el ASP, con el umbral escogido la probabilidad de ser costo-efectivo el bupropión llega a ser del 83% y a umbrales mayores se ubica cerca del 88%.

Posición 9. Citalopram vs placebo:

La RICE es modificada solo por la utilidad de la no recaída del citalopram, ya que cuando su valor disminuye hace que la RICE supere el umbral y el citalopram deje de ser costo-efectivo. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectivo el citalopram es del 85% con el umbral escogido para el estudio y llega al 90% con umbrales superiores.

Posición 10. Desvenlafaxina vs placebo:

La utilidad de la no recaída de la desvenlafaxina y la utilidad de la no respuesta del placebo son las variables que más modifican el valor de la RICE. Si en el primer caso el valor disminuye y en el segundo caso el valor aumenta, la RICE sobrepasa el umbral y la desvenlafaxina deja de ser costo-efectiva. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la desvenlafaxina es cercana al 82% con el umbral seleccionado y con valores mayores llega a ser casi del 86%.

Posición 11. Trazodona vs placebo:

La RICE es alterada por la utilidad de la no recaída de la trazodona, la utilidad de la no respuesta del placebo y la probabilidad de la respuesta a la trazodona. En el primer caso si



disminuye la utilidad la RICE se vuelve negativa y la trazodona es dominada por el placebo; y en el segundo y tercer caso si aumenta la utilidad y disminuye la probabilidad la RICE supera el umbral dejando de ser costo-efectiva la trazodona. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la trazodona es del 80% y con umbrales superiores llega a ser por poco superior al 85%.

Posición 12. Fluvoxamina vs placebo:

En el gráfico de tornado se observa que no existe una variable que modifique lo suficiente la RICE para que la fluvoxamina sea una intervención dominante sobre el placebo o deje de ser costo-efectiva. En el ASP, con el umbral seleccionado la probabilidad de ser costo-efectiva la fluvoxamina llega a ser del 88% y con umbrales mayores no supera el 90%.

Posición 13. Vortioxetina vs placebo:

La única variable que modifica significativamente la RICE es la utilidad de la no recaída de la vortioxetina, ya que si su valor disminuye la RICE supera el umbral dejando de ser costo-efectivo este medicamento. En el ASP, la vortioxetina tiene una probabilidad del 85% de ser costo-efectiva y supera el 91% con umbrales mayores.

Posición 14. Paroxetina vs placebo:

La variable que más influye en la RICE es la utilidad de la no recaída de la paroxetina, si su valor disminuye la RICE supera el umbral dejando de ser costo-efectiva frente al placebo. En el ASP, la paroxetina tiene una probabilidad del 91% de ser costo-efectiva con el umbral de 1 PIB per cápita y llega el 94% con umbrales mayores.

Posición 15. Clomipramina vs placebo:

Las variables que más influyen en la RICE son la utilidad de la no respuesta del placebo, la utilidad de la no recaída de la clomipramina, la probabilidad de la respuesta a la clomipramina y la utilidad de la no respuesta a la clomipramina. En el primer, tercer y cuarto caso si la utilidad aumenta, si la probabilidad y la utilidad disminuyen respectivamente, la RICE supera el umbral dejando de ser costo-efectiva la clomipramina; y en el segundo caso si la utilidad disminuye la RICE se vuelve negativa siendo dominante el placebo. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la clomipramina es del 74% con el umbral seleccionado y con valores superiores supera el 80%.

Posición 16. Agomelatina vs placebo:

La RICE es modificada en su orden por son la utilidad de la no recaída de la agomelatina, por la utilidad de la no respuesta del placebo y por la probabilidad de la recaída de la agomelatina. Si en el primer escenario baja la utilidad, si en el segundo escenario aumenta la utilidad y si en el tercer escenario aumenta la probabilidad, la RICE superaría el umbral dejando de ser costo-efectiva la agomelatina. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva supera el 75% con el umbral escogido y con valores mayores llega hasta el 88-89%.



## **Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada**

### Posición 1. Pregabalina vs placebo:

La mayoría de las variables afectan el valor de la RICE y son en su orden la utilidad del evento adverso no tolerable de la pregabalina y del placebo, el costo de la pregabalina, la probabilidad del evento adverso no tolerable de la pregabalina y del placebo, y la utilidad de no evento adverso de la pregabalina y del placebo. En el primer escenario si la utilidad de la pregabalina se reduce, la RICE aumenta en más de \$350'000.000. Si la utilidad del evento adverso no tolerable del placebo se aumenta, la pregabalina pasa a ser dominada por el placebo. Si el costo de la pregabalina aumenta, la RICE sobrepasa el umbral y dejaría de ser costo-efectiva. Si la probabilidad del evento adverso no tolerable del placebo baja y la de la pregabalina aumenta, este medicamento sería dominado por el placebo. Por último, si la utilidad del no evento adverso del placebo aumenta y la utilidad de la pregabalina baja, la RICE sería negativa pasando la pregabalina a ser una terapia dominada por el placebo. En el ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la pregabalina es del 50% con el umbral definido, y con umbrales mayores pasa a ser casi del 55%.

### Posición 2. Escitalopram vs placebo:

La probabilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram y del placebo, la utilidad del no evento adverso del escitalopram y del placebo, y la utilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram y del placebo impactan significativamente en la RICE. Si disminuye la probabilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram, se convierte en una intervención dominante sobre el placebo. En todos los demás escenarios si la probabilidad del evento adverso no tolerable del placebo aumenta, si la utilidad del no evento adverso del placebo baja, si la utilidad del no evento adverso del escitalopram aumenta, si la utilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram aumenta y si la utilidad del evento adverso no tolerable del placebo baja, la RICE se ubica por debajo del umbral y el escitalopram se convierte en una terapia costo-efectiva. En el ASP, el escitalopram tiene una probabilidad de ser costo-efectivo levemente superior al 50% con el umbral seleccionado, sin variar con umbrales mayores.

### Posición 3. Venlafaxina vs placebo:

La RICE se reduce significativamente y se ubica debajo del umbral si la utilidad del no evento adverso del placebo baja y si en el caso de venlafaxina aumenta, si la probabilidad del evento adverso no tolerable de la venlafaxina baja y la del placebo aumenta, y si la utilidad del evento adverso no tolerable de la venlafaxina aumenta y la del placebo baja; dado lo anterior la venlafaxina pasaría a ser costo-efectiva. En el ASP, con el umbral escogido la probabilidad de ser costo-efectiva la venlafaxina es menor del 50%, solo aumenta al 51-52% con umbrales mayores a 1 PIB per cápita.

### Posición 4. Quetiapina vs placebo:

Las únicas variables que modifican la RICE son la utilidad del no evento adverso del placebo y de la quetiapina, y la probabilidad del evento adverso no tolerable del placebo. En el primer caso si baja la utilidad, en el segundo caso si aumenta la utilidad y en el tercer caso si





aumenta la probabilidad, la quetiapina dejaría de ser dominada por el placebo y sería costo-efectiva frente a este. En el ASP, independiente del umbral, la quetiapina no supera una probabilidad del 40% de ser costo-efectiva.

#### Posición 5. Paroxetina vs placebo:

En el gráfico de tornado las variables que cambian a la RICE y contribuyen a que la paroxetina sea una terapia costo-efectiva frente al placebo son la disminución de la utilidad del no evento adverso del placebo, el aumento de la utilidad del no evento adverso de la paroxetina y el descenso de la probabilidad del evento adverso no tolerable de la paroxetina. En el ASP, la paroxetina tiene una probabilidad de ser costo-efectivo del 30% con el umbral seleccionado y llega hasta el 41% con un umbral de 3 PIB per cápita.

#### Posición 6. Duloxetina vs placebo:

Las variables que contribuyen a que la duloxetina sea costo-efectiva al modificar el valor de la RICE son el descenso de la probabilidad del evento adverso no tolerable de la duloxetina, el descenso de la utilidad del no evento adverso del placebo, el aumento de la utilidad del no evento adverso de la duloxetina y el aumento de la probabilidad del evento adverso no tolerable del placebo. En el ASP, la duloxetina tiene una probabilidad de ser costo-efectiva cercana al 38% y con umbrales superiores no llega al 50%.

### **Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada**

#### Posición 1. Pregabalina vs placebo:

Las variables que afectan el valor de la RICE son en su orden la utilidad del evento adverso no tolerable de la pregabalina y del placebo, el costo de la pregabalina, la probabilidad del evento adverso no tolerable de la pregabalina y del placebo, y la utilidad de no evento adverso de la pregabalina y del placebo. Si la utilidad del evento adverso no tolerable de la pregabalina se reduce, la RICE aumenta significativamente y deja de ser una terapia costo-efectiva. Si la utilidad del evento adverso no tolerable del placebo se aumenta, la pregabalina pasa a ser dominada por el placebo. Si el costo de la pregabalina aumenta, la RICE sobrepasa el umbral y dejaría de ser costo-efectiva. Si la probabilidad del evento adverso no tolerable del placebo baja y la de la pregabalina aumenta, este medicamento sería dominado por el placebo. Si la utilidad del no evento adverso del placebo aumenta y la utilidad del no evento adverso de la pregabalina baja, la pregabalina sería una terapia dominada por el placebo. El ASP, la probabilidad de ser costo-efectiva la pregabalina es del 50% con el umbral seleccionado, y con umbrales mayores pasa a ser casi del 55%.

#### Posición 2. Escitalopram vs placebo:

En el gráfico de tornado las variables que más impactan en la RICE son la probabilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram y del placebo, la utilidad del no evento adverso del escitalopram y del placebo, y la utilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram y del placebo. Si disminuye la probabilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram, se convierte en una intervención dominante sobre el placebo. En todos los demás



escenarios si la probabilidad del evento adverso no tolerable del placebo aumenta, si la utilidad del no evento adverso del placebo baja, si la utilidad del no evento adverso del escitalopram aumenta, si la utilidad del evento adverso no tolerable del escitalopram aumenta y si la utilidad del evento adverso no tolerable del placebo baja, la RICE se ubica por debajo del umbral y el escitalopram se convierte en una terapia costo-efectiva. En el ASP, el escitalopram tiene una probabilidad de ser costo-efectivo levemente superior al 50% con el umbral seleccionado, sin variar con umbrales mayores.

#### Posición 3. Venlafaxina vs placebo:

La RICE se reduce significativamente y se ubica debajo del umbral si la utilidad del no evento adverso del placebo baja y si en el caso de la venlafaxina aumenta, si la probabilidad del evento adverso no tolerable de la venlafaxina baja y la del placebo aumenta, y si la utilidad del evento adverso no tolerable de la venlafaxina aumenta y la del placebo baja; dado lo anterior la venlafaxina pasaría a ser costo-efectiva. El ASP, con el umbral escogido la probabilidad de ser costo-efectiva la venlafaxina es menor del 50%, solo aumenta por encima del 50% con umbrales mayores a 1 PIB per cápita.

#### Posición 4. Quetiapina vs placebo:

La utilidad del no evento adverso del placebo y de la quetiapina, y la probabilidad del evento adverso no tolerable del placebo son las únicas variables que modifican significativamente la RICE. En el primer escenario si baja la utilidad, en el segundo escenario si aumenta la utilidad y en el tercer escenario si aumenta la probabilidad, la quetiapina dejaría de ser dominada por el placebo y sería costo-efectiva frente a este. En el ASP, independiente del umbral, la quetiapina no supera una probabilidad del 40% de ser costo-efectiva.

#### Posición 5. Paroxetina vs placebo:

La paroxetina se convierte en una terapia costo-efectiva frente al placebo si hay un aumento de la utilidad del evento adverso no tolerable de la paroxetina, si aumenta la probabilidad del evento adverso no tolerable del placebo, si disminuye la probabilidad del evento adverso no tolerable de la paroxetina, si disminuye la utilidad del no evento adverso del placebo y si aumenta la utilidad del no evento adverso de la paroxetina. En el ASP, la paroxetina tiene una probabilidad de ser costo-efectivo del 30% con el umbral seleccionado y llega hasta el 41-42% con un umbral de 3 PIB per cápita.

#### Posición 6. Duloxetina vs placebo:

Las variables que modifican la RICE y favorecen que la duloxetina sea costo-efectiva son el descenso de la probabilidad del evento adverso no tolerable de la duloxetina, el descenso de la utilidad del no evento adverso del placebo, el aumento de la utilidad del no evento adverso de la duloxetina y el aumento de la probabilidad del evento adverso no tolerable del placebo. En el ASP, el duloxetina tiene una probabilidad de ser costo-efectiva cercana al 38%, y con umbrales superiores no llega al 50%.



## 7. Conclusiones

La evaluación económica llevada a cabo para el presente estudio permite concluir que para los pacientes adultos mayores de 65 años con diagnóstico de depresión moderada la sertralina y el escitalopram son terapias dominantes sobre la fluoxetina en términos de AVAC relacionados con la seguridad, puesto que la efectividad no se pudo evaluar por medio del modelo de decisiones. Pero la fluoxetina llega a ser costo-efectiva cuando fue comparada con la venlafaxina.

En la población con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo a moderado independiente de la edad todas las terapias fueron costo-efectivas luego de ser evaluada su efectividad y seguridad frente al placebo. En la población de 18 a 65 años no hubo terapia dominante, y el fármaco más costo-efectivo fue la mirtazapina, y el menos costo-efectivo fue la agomelatina. Esto último coincide en el grupo de mayores de 65 años, pero en este contexto la mirtazapina resultó ser la única terapia dominante sobre el placebo.

En la población de 18 a 65 años con trastorno de ansiedad generalizada solo hubo una terapia costo-efectiva en relación con la seguridad (efectividad no evaluada) y fue la pregabalina frente al placebo; los demás medicamentos fueron no costo-efectivos o dominados. En la población mayor de 65 años con este mismo diagnóstico, no hubo terapia costo-efectiva.

En los análisis de sensibilidad se aprecia que la RICE es susceptible primero a la variación de las utilidades de los eventos en salud y en segundo lugar al cambio de las probabilidades de efectividad o de seguridad. Los resultados no se ven afectados por los costos de las terapias en casi la totalidad de las comparaciones. Lo anterior probablemente se deba a la poca variación de precios y al rango estrecho entre el precio inferior y el precio superior de cada uno de los fármacos evaluados.

Finalmente, en cuanto a la disposición a pagar, aumentar el valor del umbral no impacta mucho en la probabilidad de ser costo-efectiva cada una de las terapias, ya que sus curvas de aceptabilidad alcanzan una meseta con umbrales elevados.

### 7.1. Referencias

1. Moreno Viscaya Mabel, Mejía Mejía Aurelio, Castro Jaramillo Héctor. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014 p. 1-36. Disponible en: <https://www.iets.org.co/2014/11/13/manual-para-la-elaboracion-de-evaluaciones-economicas-en-salud/>
2. Faria R, Mejía Mejía A. Documentos técnicos de apoyo a la construcción del caso de referencia colombiano para la evaluación económica en salud [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014 p. 1-91. Disponible en: <https://www.iets.org.co/2014/11/24/documentos-tecnicos-de-apoyo-a-la-construccion-del-caso-de-referencia-colombiano-para-la-evaluacion-economica-en-salud/>



3. Romera I, Pérez-Solá V, Gilaberte-Asín I. Remisión y funcionalidad en el trastorno depresivo mayor. *Actas Esp Psiquiatr.* 2013;41(5):263-8.
4. Lozano-Ortiz J. Síntomas residuales y tratamiento de la depresión. *Semergen.* 2009;35(Supl 1):43-9.
5. World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings: mental health Gap Action Programme (mhGAP), version 2.0 [Internet]. World Health Organization; 2016 p. 1-174. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/250239>
6. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777-84.
7. Forder J, Kavanagh S, Fenyo A. A comparison of the cost-effectiveness of sertraline versus tricyclic antidepressants in primary care. *J Affect Disord.* 1996;38(2-3):97-111.
8. Hosák L, Tůma I, Hanuš H, Straka L. Costs and outcomes of use of amitriptyline, citalopram and fluoxetine in major depression: exploratory study. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2000;43(4):133-7.
9. Romeo R, Patel A, Knapp M, Thomas C. The cost-effectiveness of mirtazapine versus paroxetine in treating people with depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19(3):125-34.
10. Peveler R, Kendrick T, Buxton M, Longworth L, Baldwin D, Moore M, et al. A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Health Technol Assess.* 2005;9(16).
11. Serrano-Blanco A, Gabarron E, Garcia-Bayo I, Soler-Vila M, Caramés E, Peñarrubia-Maria MT, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressant treatment in primary health care: A six-month randomised study comparing fluoxetine to imipramine. *J Affect Disord.* 2006;91(2-3):153-63.
12. Serrano-Blanco A, Pinto-Meza A, Suárez D, Peñarrubia MT, Haro JM. Cost-utility of selective serotonin reuptake inhibitors for depression in primary care in Catalonia. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(s432):39-47.
13. Fantino B, Moore N, Verdoux H, Auray JP. Cost-effectiveness of escitalopram vs. citalopram in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(2):107-15.
14. Wade AG, Fernández JL, François C, Hansen K, Danchenko N, Despiegel N. Escitalopram and duloxetine in major depressive disorder: A pharmacoeconomic comparison using UK cost data. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(11):969-81.



15. Rejas J, De Salas-Cansado, Olivares, Álvarez, Carrasco, Barrueta. Pregabalin versus SSRIs and SNRIs in benzodiazepine-refractory outpatients with generalized anxiety disorder: a post hoc cost-effectiveness analysis in usual medical practice in Spain. *Clin Outcomes Res.* 2012;4:157-68.
16. De Salas-Cansado M, Álvarez E, Olivares JM, Carrasco JL, Ferro MB, Rejas J. Modelling the cost-effectiveness of pregabalin versus usual care in daily practice in the treatment of refractory generalised anxiety disorder in Spain. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(6):985-96.
17. Zhang J, Xu H, Chen Z. Pharmacoeconomic evaluation of venlafaxine compared with citalopram in generalized anxiety disorder. *Exp Ther Med.* 2013;5(3):840-4.
18. Rao TsS, Manohar Js, Raman R, Darshan M, Tandon A, Karthik K, et al. The prospective, 24-week assessment of cost-efficacy of and compliance to antidepressant medications in a rural setting (PACECAR) study. *Indian J Psychiatry.* 2017;59(2):157.
19. Cronquist Christensen M, Munro V. Cost per successfully treated patient for vortioxetine versus duloxetine in adults with major depressive disorder: an analysis of the complete symptoms of depression and functional outcome. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(4):593-600.
20. Wang G, Zhao K, Reynaud-Mougin C, Loft H, Ren H, Eriksen HLF, et al. Successfully treated patients with vortioxetine versus venlafaxine: a simplified cost-effectiveness analysis based on a head-to-head study in Asian patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(5):875-82.
21. Leelahanaj T. Switching to sertraline or venlafaxine after failure of SSRIs treatment in major depressive disorder: an economic evaluation of the STAR\*D trial. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(Suppl 5):S29-37.
22. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, Galin RS, Legg RF, Nemec NL, et al. Antidepressant pharmacotherapy: economic evaluation of fluoxetine, paroxetine and sertraline in a health maintenance organization. *J Int Med Res.* 1995;23(6):395-412.
23. Fernandez JL, Montgomery S, Francois C. Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine xr in major depressive disorder. *PharmacoEconomics.* 2005;23(2):155-67.
24. Kulp W, Von Der Schulenburg JMG, Greiner W. Cost-effectiveness of outpatient treatment in depressive patients with escitalopram in Germany. *Eur J Health Econ.* 2005;6(4):317-21.
25. Serrano-Blanco A, Suárez D, Pinto-Meza A, Peñarrubia MT, Haro JM. Fluoxetine and imipramine: are there differences in cost-utility for depression in primary care? *J Eval Clin Pract.* 2009;15(1):195-203.





26. Olgiati P, Bajo E, Bigelli M, Montgomery S, Serretti A. Challenging sequential approach to treatment resistant depression: Cost-utility analysis based on the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(12):1739-46.
27. K G, Nagaraj M, S P, R J, Pandith L. Randomized and parallel-group study of cost-effectiveness analysis of escitalopram and desvenlafaxine in moderate-to-severe depression. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2023;13(8):1.
28. Jönsson B, Bebbington PE. What price depression?: The cost of depression and the cost-effectiveness of pharmacological treatment. *Br J Psychiatry.* 1994;164(5):665-73.
29. Nuijten MJC, Hardens M, Souëtre E. A Markov process analysis comparing the cost effectiveness of maintenance therapy with citalopram versus standard therapy in major depression. *Pharmacoeconomics.* 1995;8(2):159-68.
30. François C, Sintonen H, Toumi M. Introduction of escitalopram, a new SSRI in Finland: comparison of cost-effectiveness between the other SSRIs and SNRI for the treatment of depression and estimation of the budgetary impact. *J Med Econ.* 2002;5(1-4):91-107.
31. Van Baardewijk M, Vis PMJ, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(8):1271-9.
32. Wade AG, Toumi I, Hemels MEH. A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(4):631-41.
33. Jørgensen TR, Stein DJ, Despiegel N, Drost PB, Hemels ME, Baldwin DS. Cost-effectiveness analysis of escitalopram compared with paroxetine in treatment of generalized anxiety disorder in the United Kingdom. *Ann Pharmacother.* 2006;40(10):1752-8.
34. Armstrong EP, Malone DC, Haim Erder M. A Markov cost-utility analysis of escitalopram and duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(4):1115-21.
35. Sobocki P, Ekman M, Ovanfors A, Khandker R, Jönsson B. The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder: Cost-effectiveness of maintenance treatment in depression. *Int J Clin Pract.* 2008;62(4):623-32.
36. Xie F, Despiegel N, Danchenko N, Hansen K. Cost effectiveness analysis of escitalopram compared to venlafaxine and fluvoxamine in treatment of major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2009;13(1):59-69.



37. Benedict Á, Arellano J, De Cock E, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. *J Affect Disord.* 2010;120(1-3):94-104.
38. Nordström G, Danchenko N, Despiegel N, Marteau F. Cost-effectiveness evaluation in Sweden of escitalopram compared with venlafaxine extended-release as first-line treatment in major depressive disorder. *Value Health.* 2012;15(2):231-9.
39. Maniadakis N, Kourlaba G, Mougiakos T, Chatzimanolis I, Jonsson L. Economic evaluation of agomelatine relative to other antidepressants for treatment of major depressive disorders in Greece. *BMC Health Serv Res.* 2013;13(1):173.
40. Ceballos M, Peña E, Osorio DI. Análisis de costo-efectividad de escitalopram comparado con paroxetina, sertralina y venlafaxina como terapia de mantenimiento para pacientes con trastorno de ansiedad generalizada en Colombia [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2016 p. 1-53. Report No.: 165. Disponible en: <https://www.iets.org.co/Archivos/Reporte%20EE-165%20Escitalopram%20para%20TAG.pdf>
41. Chatterjee S, Maity N, Ghosal M, Gupta A, Sil A, Chakraborty S. Clinical effectiveness and safety of escitalopram and desvenlafaxine in patients of depression with anxiety: A randomized, open-label controlled trial. *Indian J Pharmacol.* 2014;46(4):433.
42. De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, Schittecatte M, De Bleeker E, Van Eeckhoutte I, et al. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5(02).
43. Komorousova J, Beran J, Rusavy Z, Jankovec Z. Glycemic control improvement through treatment of depression using antidepressant drugs in patients with diabetes mellitus type 1. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31(6):801-6.
44. Sobocki P, Ekman M, Ågren H, Krakau I, Runeson B, Mårtensson B, et al. Health-related quality of life measured with EQ-5D in patients treated for depression in primary care. *Value Health.* 2007;10(2):153-60.
45. Revicki D, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. *J Affect Disord.* 1998;48(1):25-36.
46. Valenstein M, Vijan S, Zeber JE, Boehm K, Buttar A. The cost-utility of screening for depression in primary care. *Ann Intern Med.* 2001;134(5):345.
47. Sankar A, Dixon PR, Sivanathan L, Memtsoudis SG, De Almeida JR, Singh M. Cost-effectiveness analysis of preoperative screening strategies for obstructive sleep apnea among patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology.* 2020;133(4):787-800.



48. Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, Rasu R, Wolf JK, Bevers MW, et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer*. 2005;13(4):219-27.
49. Van Wilder L, Rammant E, Clays E, Devleeschauwer B, Pauwels N, De Smedt D. A comprehensive catalogue of EQ-5D scores in chronic disease: results of a systematic review. *Qual Life Res*. 2019;28(12):3153-61.
50. Zhang J, Wang Y, Xu X, Gu Y, Huang F, Zhang M. Postoperative complications and quality of life in patients with pituitary adenoma. *Gland Surg*. octubre de 2020;9(5):1521-9.
51. Lenert L. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptomScale scores. *Schizophr Res*. 2004;71(1):155-65.
52. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31(6):800-4.
53. Alfonso YN, Bishai D, Ivanich JD, O'Keefe VM, Usher J, Aldridge LR, et al. Suicide ideation and depression quality of life ratings in a reservation-based community of Native American youths and young adults. *Community Ment Health J*. 2022;58(4):779-87.
54. Allgulander C, Jørgensen T, Wade A, François C, Despiegel N, Auquier P, et al. Health-related quality of life (HRQOL) among patients with Generalised Anxiety Disorder: evaluation conducted alongside an escitalopram relapse prevention trial. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(10):2543-9.
55. König HH, Born A, Heider D, Matschinger H, Heinrich S, Riedel-Heller SG, et al. Cost-effectiveness of a primary care model for anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2009;195(4):308-17.
56. Espinosa O, Rodríguez-Lesmes P, Orozco L, Ávila D, Enríquez H, Romano G, et al. Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy Plan*. 2022;37(3):359-68.



## 8. Valoración del posicionamiento terapéutico

### 8.1.1. Sinopsis de resultados de efectividad y seguridad

Luego del proceso de búsqueda y selección de estudios, once revisiones sistemáticas (cinco de estas con metaanálisis en red) aportaron el cuerpo de evidencia acerca de la eficacia y seguridad del presente Posicionamiento Terapéutico. La población incluida en los estudios incluyó a todos los adultos mayores de 18 años, sin distinción por grupo etario. Ello hizo que para cada una de las condiciones de salud, la evidencia aplicara tanto a personas entre edades de 18 y 65 años, como a mayores de 65 años. A continuación se presenta un breve resumen con los hallazgos principales:

Para las preguntas 1 y 2, dirigidas a personas con depresión moderada, el estudio realizado por Suchting et al 2021 (1) aportó la mayor evidencia. Las comparaciones cabeza-cabeza resultado del metaanálisis en red no mostraron resultados a favor o en contra en ninguno de los casos. Únicamente el estudio de Vita et al 2023 (2) reportó mejoría en la calidad de vida luego de 6-12 semanas de tratamiento a favor de paroxetina comparado con amitriptilina.

Para las preguntas 3 y 4, dirigidas a personas con depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado, el estudio de Cipriani 2018 (3) aportó la principal evidencia. Para el desenlace de eficacia, los medicamentos que obtuvieron el mayor número de resultados a favor con relación a sus respectivas comparaciones indirectas fueron Escitalopram, Mirtazapina, Amitriptilina, Paroxetina, Venlafaxina, Vortioxetina y Bupropión (certeza de evidencia baja para todos los casos). Para el desenlace de remisión a 8 semanas, los medicamentos que obtuvieron mayor eficacia con relación a sus respectivos comparadores fueron Amitriptilina, Duloxetina, Venlafaxina, Escitalopram y Paroxetina (certeza de evidencia baja para todos los casos). Finalmente, para el desenlace de aceptabilidad, los medicamentos que mostraron mayor eficacia con relación a sus respectivos comparadores fueron Agomelatina, Escitalopram, Vortioxetina, Citalopram, Sertralina, Fluoxetina, Paroxetina y Mirtazapina. El estudio de Kishi et al 2023 (4) aportó evidencia para los desenlaces de seguridad. Únicamente para tasa de recaída a 6 meses, náusea o vómito a 6 meses e interrupción por eventos adversos a 6 meses hubo resultados que indicaron mayor seguridad de un medicamento en las comparaciones indirectas cabeza-cabeza. Sin embargo, las estimaciones fueron muy imprecisas, con variaciones de riesgo relativo entre 1 y 150. Los demás desenlaces de seguridad evaluados no mostraron resultados a favor de ningún medicamento.

Para las preguntas 5 y 6, dirigidas a personas con trastorno mixto de ansiedad y depresión, no se encontraron RSL ni ECA que cumplieran los criterios de selección.

Finalmente, para las preguntas 7 y 8, dirigidas a personas con trastorno de ansiedad generalizada, los estudios de Slee 2019 (5) y Gosmann et al 2023 (6) aportaron el cuerpo de evidencia. Del estudio de Slee 2019 (5), Duloxetina y paroxetina fueron más eficaces en reducir los síntomas de ansiedad a 8 semanas evaluados con el instrumento HAM-A y al compararse cada una de forma indirecta con pregabalina; y quetiapina fue más eficaz comparado de forma indirecta con venlafaxina. El estudio de Gosmann aportó los resultados para desenlaces de seguridad. Sin embargo, este estudio reporta información



no agregada y no es posible determinar resultados a favor o en contra de las alternativas evaluadas.

### 8.1.2. Sinopsis de resultados de la evaluación económica

La evaluación económica llevada a cabo para el presente estudio permite concluir que para los pacientes adultos mayores de 65 años con diagnóstico de depresión moderada la sertralina y el escitalopram son terapias dominantes sobre la fluoxetina en términos de AVAC relacionados con la seguridad, puesto que la efectividad no se pudo evaluar por medio del modelo de decisiones. Pero la fluoxetina llega a ser costo-efectiva cuando fue comparada con la venlafaxina.

En la población con diagnóstico de depresión mayor con riesgo suicida bajo a moderado independiente de la edad todas las terapias fueron costo-efectivas luego de ser evaluada su efectividad y seguridad frente al placebo. En la población de 18 a 65 años no hubo terapia dominante, y el fármaco más costo-efectivo fue la mirtazapina, y el menos costo-efectivo fue la agomelatina. Esto último coincide en el grupo de mayores de 65 años, pero en este contexto la mirtazapina resultó ser la única terapia dominante sobre el placebo.

En la población de 18 a 65 años con trastorno de ansiedad generalizada solo hubo una terapia costo-efectiva en relación con la seguridad (efectividad no evaluada) y fue la pregabalina frente al placebo; los demás medicamentos fueron no costo-efectivos o dominados. En la población mayor de 65 años con este mismo diagnóstico, no hubo terapia costo-efectiva.

En los análisis de sensibilidad se aprecia que la RICE es susceptible primero a la variación de las utilidades de los eventos en salud y en segundo lugar al cambio de las probabilidades de efectividad o de seguridad. Los resultados no se ven afectados por los costos de las terapias en casi la totalidad de las comparaciones. Lo anterior probablemente se deba a la poca variación de precios y al rango estrecho entre el precio inferior y el precio superior de cada uno de los fármacos evaluados.

Finalmente, en cuanto a la disposición a pagar, aumentar el valor del umbral no impacta mucho en la probabilidad de ser costo-efectiva cada una de las terapias, ya que sus curvas de aceptabilidad alcanzan una meseta con umbrales elevados.

## 8.2. Metodología

### 8.2.1. Desarrollo del panel

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos el 6 de diciembre del 2023 a través de la plataforma Microsoft Teams. Los participantes recibieron previamente la síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y la evaluación económica, los cuales fueron presentados durante la sesión y se aclararon dudas con respecto a estos datos.





### 8.2.1.1. Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (cinco especialistas en psiquiatría), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (cinco epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista). En el documento adjunto se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

### 8.2.2. Conducción del panel de posicionamiento terapéutico

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
2. Costos de tratamientos farmacológicos
3. Resultados de la evidencia económica
4. Explicación de la metodología de la votación
5. Votación posicionamiento terapéutico
6. Revisión de los resultados de la votación.
7. Análisis de consideraciones adicionales.

La información correspondiente a los puntos 1 a 3 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (apartados 4 y 5).

### 8.2.3. Votación

Para realizar este ejercicio, los expertos recibieron un enlace a un formulario en Google docs. en el que se asignó la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico. En la Figura 8-1 se presenta el formulario enviado a los expertos por cada población objetivo.



Figura 8-1 Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico para cada grupo poblacional

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pregunta 1. En pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión moderada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?								
Agomelatina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amitriptilina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amitriptilina + Trifluoperazina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bupropion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Citalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ciomiopramina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Desvenlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doxapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Duloxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Escitalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fluoxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fluvoxamina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Imipramina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mirtazapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paroxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quetiapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sertralina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trazodona	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Venlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vortioxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pregunta 2. En pacientes mayores de 65 años con depresión moderada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?								
Agomelatina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amitriptilina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amitriptilina + Trifluoperazina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bupropion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Citalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ciomiopramina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Desvenlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doxapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Duloxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Escitalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fluoxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fluvoxamina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Imipramina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mirtazapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paroxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quetiapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sertralina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trazodona	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Venlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vortioxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pregunta 3. En pacientes de 18 a 65 años con depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?								
Agomelatina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amitriptilina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amitriptilina + Trifluoperazina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bupropion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Citalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ciomiopramina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Desvenlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doxapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Duloxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Escitalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fluoxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fluvoxamina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Imipramina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mirtazapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paroxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quetiapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sertralina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trazodona	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Venlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vortioxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pregunta 4. En pacientes mayores de 65 años con depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?								
Agomelatina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amitriptilina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amitriptilina + Trifluoperazina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bupropion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Citalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ciomiopramina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Desvenlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doxapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Duloxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Escitalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fluoxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fluvoxamina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Imipramina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mirtazapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paroxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quetiapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sertralina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trazodona	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Venlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vortioxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Pregunta 5. Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

	1	2	3	4	5	6	7
Duloxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paroxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sertralina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Venlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Escitalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quetiapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lorazepam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Pregunta 6. Pacientes de mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

	1	2	3	4	5	6	7
Duloxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paroxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sertralina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Venlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Escitalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quetiapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lorazepam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Pregunta 7. Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de ansiedad generalizada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Alprazolam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bromazepam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Clobazam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Clonazepam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diazepam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Escitalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Etifoxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lorazepam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Miazolam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pregabalina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quetiapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Venlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paroxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Duloxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Pregunta 8. Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de ansiedad generalizada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Alprazolam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bromazepam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Clobazam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Clonazepam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diazepam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Escitalopram	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Etifoxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lorazepam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Miazolam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pregabalina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quetiapina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Venlafaxina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paroxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Duloxetina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



La calificación de la votación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. La regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, 2 puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados todos los votos y sumados los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos).

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (7). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (8), Saari (9), Dummett (10), García y Martínez (11,12), entre otros.

### 8.3. Resultados

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación según cada experto se presentan a continuación:

**Tabla 8-1. Resultados de la votación por experto de la pregunta 1. En pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión moderada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?**

Experto	Agomelatina	Amitriptilina	Amitriptilina + Trifluoperazina	Bupropion	Citalopram	Clomipramina	Desvenlafaxina	Doxepina	Duloxetina	Escitalopram	Fluoxetina	Fluvoxamina	Imipramina	Mirtazapina	Paroxetina	Quetiapina	Sertralina	Trazodona	Venlafaxina	Vortioxetina
Experto 1	Pos.10	Pos.13	Pos.20	Pos.14	Pos.15	Pos.11	Pos.7	Pos.17	Pos.8	Pos.1	Pos.2	Pos.6	Pos.18	Pos.19	Pos.4	Pos.16	Pos.3	Pos.11	Pos.5	Pos.9
Experto 2	Pos.18	Pos.19	Pos.20	Pos.3	Pos.11	Pos.17	Pos.16	Pos.15	Pos.6	Pos.5	Pos.14	Pos.10	Pos.13	Pos.7	Pos.9	Pos.8	Pos.1	Pos.12	Pos.2	Pos.4
Experto 3	Pos.9	Pos.17	Pos.18	Pos.8	Pos.5	Pos.19	Pos.4	Pos.15	Pos.13	Pos.3	Pos.6	Pos.12	Pos.16	Pos.7	Pos.11	Pos.20	Pos.1	Pos.14	Pos.2	Pos.10

Fuente de elaboración propia



**Tabla 8-2. Resultados de la votación por experto de la pregunta 2. En pacientes mayores de 65 años con depresión moderada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?**

Experto	Agomelatina	Amitriptilina	Amitriptilina + Trifluoperazina	Bupropion	Citalopram	Clomipramina	Desvenlafaxina	Doxepina	Duloxetina	Escitalopram	Fluoxetina	Fluoxamina	Imipramina	Mirtazapina	Paroxetina	Quetiapina	Sertralina	Trazodona	Venlafaxina	Vortioxetina
Experto 1	Pos.10	Pos.13	Pos.20	Pos.11	Pos.19	Pos.12	Pos.14	Pos.14	Pos.9	Pos.1	Pos.4	Pos.17	Pos.15	Pos.2	Pos.7	Pos.16	Pos.3	Pos.18	Pos.5	Pos.8
Experto 2	Pos.18	Pos.19	Pos.20	Pos.2	Pos.7	Pos.14	Pos.6	Pos.13	Pos.7	Pos.1	Pos.15	Pos.9	Pos.12	Pos.5	Pos.11	Pos.8	Pos.10	Pos.17	Pos.3	Pos.4
Experto 3	Pos.12	Pos.20	Pos.20	Pos.13	Pos.5	Pos.20	Pos.4	Pos.20	Pos.6	Pos.3	Pos.7	Pos.9	Pos.20	Pos.2	Pos.8	Pos.19	Pos.1	Pos.14	Pos.10	Pos.11

Fuente de elaboración propia

**Tabla 8-3. Resultados de la votación por experto de la pregunta 3. En pacientes de 18 a 65 años con depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?**

Experto	Agomelatina	Amitriptilina	Amitriptilina + Trifluoperazina	Bupropion	Citalopram	Clomipramina	Desvenlafaxina	Doxepina	Duloxetina	Escitalopram	Fluoxetina	Fluoxamina	Imipramina	Mirtazapina	Paroxetina	Quetiapina	Sertralina	Trazodona	Venlafaxina	Vortioxetina
Experto 1	Pos.12	Pos.17	Pos.20	Pos.11	Pos.18	Pos.16	Pos.10	Pos.15	Pos.9	Pos.1	Pos.3	Pos.5	Pos.14	Pos.8	Pos.4	Pos.19	Pos.2	Pos.13	Pos.7	Pos.5
Experto 2	Pos.18	Pos.19	Pos.20	Pos.3	Pos.11	Pos.15	Pos.12	Pos.17	Pos.4	Pos.2	Pos.13	Pos.5	Pos.14	Pos.8	Pos.9	Pos.6	Pos.1	Pos.16	Pos.10	Pos.7
Experto 3	Pos.3	Pos.18	Pos.20	Pos.13	Pos.8	Pos.19	Pos.12	Pos.16	Pos.11	Pos.2	Pos.9	Pos.10	Pos.17	Pos.6	Pos.7	Pos.15	Pos.1	Pos.14	Pos.5	Pos.4

Fuente de elaboración propia





**Tabla 8-4. Resultados de la votación por experto de la pregunta 4. En pacientes mayores de 65 años con depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?**

Experto	Agomelatina	Amitriptilina	Amitriptilina + Trifluoperazina	Bupropion	Citalopram	Clomipramina	Desvenlafaxina	Doxepina	Duloxetina	Escitalopram	Fluoxetina	Fluvoxamina	Imipramina	Mirtazapina	Paroxetina	Quetiapina	Sertralina	Trazodona	Venlafaxina	Vortioxetina
Experto 1	Pos.8	Pos.20	Pos.19	Pos.9	Pos.10	Pos.17	Pos.11	Pos.12	Pos.18	Pos.1	Pos.4	Pos.5	Pos.16	Pos.3	Pos.6	Pos.15	Pos.2	Pos.14	Pos.7	Pos.13
Experto 2	Pos.18	Pos.19	Pos.20	Pos.3	Pos.13	Pos.15	Pos.16	Pos.17	Pos.6	Pos.1	Pos.14	Pos.10	Pos.11	Pos.9	Pos.8	Pos.7	Pos.2	Pos.12	Pos.4	Pos.5
Experto 3	Pos.4	Pos.20	Pos.20	Pos.13	Pos.7	Pos.20	Pos.6	Pos.20	Pos.9	Pos.3	Pos.10	Pos.11	Pos.20	Pos.2	Pos.12	Pos.15	Pos.1	Pos.14	Pos.8	Pos.5

Fuente de elaboración propia

**Tabla 8-5. Resultados de la votación por experto de la pregunta 5. Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?**

Experto	Duloxetina	Paroxetina	Sertralina	Venlafaxina	Escitalopram	Quetiapina	Lorazepam
Experto 1	Pos.5	Pos.4	Pos.3	Pos.2	Pos.1	Pos.6	Pos.7
Experto 2	Pos.2	Pos.7	Pos.1	Pos.3	Pos.6	Pos.4	Pos.5
Experto 3	Pos.5	Pos.3	Pos.1	Pos.2	Pos.4	Pos.6	Pos.7

Fuente: elaboración propia

**Tabla 8-6. Resultados de la votación por experto de la pregunta 6. Pacientes de mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?**

Experto	Duloxetina	Paroxetina	Sertralina	Venlafaxina	Escitalopram	Quetiapina	Lorazepam
Experto 1	Pos.5	Pos.4	Pos.2	Pos.3	Pos.1	Pos.6	Pos.7



Experto 2	Pos.2	Pos.7	Pos.5	Pos.3	Pos.1	Pos.4	Pos.6
Experto 3	Pos.5	Pos.4	Pos.1	Pos.3	Pos.2	Pos.6	Pos.7

Fuente: elaboración propia

**Tabla 8-7. Resultados de la votación por experto de la pregunta 7. Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de ansiedad generalizada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?**

Experto	Alprazolam	Bromazepam	Clobazam	Clonazepam	Diazepam	Escitalopram	Etifoxina	Lorazepam	Mexazolam	Pregabalina	Quetiapina	Venlafaxina	Paroxetina	Duloxetina
Experto 1	Pos.8	Pos.11	Pos.10	Pos.9	Pos.13	Pos.1	Pos.7	Pos.14	Pos.12	Pos.5	Pos.6	Pos.2	Pos.3	Pos.4
Experto 2	Pos.9	Pos.10	Pos.11	Pos.8	Pos.12	Pos.1	Pos.13	Pos.7	Pos.14	Pos.6	Pos.5	Pos.3	Pos.4	Pos.2
Experto 3	Pos.14	Pos.14	Pos.14	Pos.14	Pos.14	Pos.2	Pos.8	Pos.14	Pos.14	Pos.1	Pos.6	Pos.4	Pos.2	Pos.5

Fuente: elaboración propia

**Tabla 8-8. Resultados de la votación por experto de la pregunta 8. Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de ansiedad generalizada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?**

Experto	Alprazolam	Bromazepam	Clobazam	Clonazepam	Diazepam	Escitalopram	Etifoxina	Lorazepam	Mexazolam	Pregabalina	Quetiapina	Venlafaxina	Paroxetina	Duloxetina
Experto 1	Pos.9	Pos.11	Pos.14	Pos.8	Pos.12	Pos.1	Pos.6	Pos.13	Pos.10	Pos.5	Pos.7	Pos.2	Pos.4	Pos.3
Experto 2	Pos.7	Pos.12	Pos.11	Pos.8	Pos.10	Pos.1	Pos.14	Pos.9	Pos.13	Pos.5	Pos.3	Pos.4	Pos.6	Pos.2
Experto 3	Pos.14	Pos.14	Pos.14	Pos.14	Pos.14	Pos.1	Pos.7	Pos.14	Pos.14	Pos.2	Pos.6	Pos.4	Pos.3	Pos.5

Fuente: elaboración propia



Los resultados generales derivados de la regla de Borda correspondientes al ejercicio de votación del posicionamiento terapéutico para cada una de las poblaciones evaluadas se presentan a continuación:

**Tabla 8-9. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de depresión moderada.**

<b>Pregunta 1. En pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de depresión moderada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?</b>			<b>Pregunta 2. En pacientes mayores de 65 años con depresión moderada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?</b>		
<b>Tecnología</b>	<b>Puntaje</b>	<b>Posición</b>	<b>Tecnología</b>	<b>Puntaje</b>	<b>Posición</b>
Sertralina	5	1	Escitalopram	5	1
Escitalopram	9	2	Mirtazapina	9	2
Venlafaxina	9	3	Sertralina	14	3
Fluoxetina	22	4	Venlafaxina	18	4
Vortioxetina	23	5	Duloxetina	22	5
Paroxetina	24	6	Vortioxetina	23	6
Bupropion	25	7	Desvenlafaxina	24	7
Desvenlafaxina	27	8	Fluoxetina	26	8
Duloxetina	27	9	Bupropión	26	9
Fluvoxamina	28	10	Paroxetina	26	10
Citalopram	31	11	Citalopram	31	11
Mirtazapina	33	12	Fluvoxamina	35	12
Trazodona	37	13	Agomelatina	40	13
Agomelatina	37	14	Quetiapina	43	14
Quetiapina	44	15	Clomipramina	46	15
Imipramina	47	16	Imipramina	47	16
Doxepina	47	17	Doxepina	47	17
Clomipramina	47	18	Trazodona	49	18
Amitriptilina	49	19	Amitriptilina	52	19
Amitriptilina + Trifluoperazina	58	20	Amitriptilina + Trifluoperazina	60	20

Fuente: elaboración propia



Tabla 8-10. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de con depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado.

Pregunta 3. En pacientes de 18 a 65 años con depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?			Pregunta 4. En pacientes mayores de 65 años con depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?		
Tecnología	Puntaje	Posición	Tecnología	Puntaje	Posición
Sertralina	4	1	Escitalopram	5	1
Escitalopram	5	2	Sertralina	5	2
Vortioxetina	16	3	Mirtazapina	14	3
Fluvoxamina	20	4	Venlafaxina	19	4
Paroxetina	20	5	Vortioxetina	23	5
Mirtazapina	22	6	Bupropion	25	6
Venlafaxina	22	7	Fluvoxamina	26	7
Duloxetina	24	8	Paroxetina	26	8
Fluoxetina	25	9	Fluoxetina	28	9
Bupropion	27	10	Citalopram	30	10
Agomelatina	33	11	Agomelatina	30	11
Desvenlafaxina	34	12	Desvenlafaxina	33	12
Citalopram	37	13	Duloxetina	33	13
Quetiapina	40	14	Quetiapina	37	14
Trazodona	43	15	Trazodona	40	15
Imipramina	45	16	Imipramina	47	16
Doxepina	48	17	Doxepina	49	17
Clomipramina	50	18	Clomipramina	52	18
Amitriptilina	54	19	Amitriptilina	59	19
Amitriptilina + Trifluoperazina	60	20	Amitriptilina + Trifluoperazina	59	20

Fuente: elaboración propia



Tabla 8-11. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión.

Pregunta 5. Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?			Pregunta 6. Pacientes de mayores de 65 años con diagnóstico de trastorno mixto de ansiedad y depresión. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?		
Tecnología	Puntaje	Posición	Tecnología	Puntaje	Posición
Sertralina	5	1	Escitalopram	4	1
Venlafaxina	7	2	Sertralina	8	2
Escitalopram	11	3	Venlafaxina	9	3
Duloxetina	12	4	Duloxetina	12	4
Paroxetina	14	5	Paroxetina	15	5
Quetiapina	16	6	Quetiapina	16	6
Lorazepam	19	7	Lorazepam	20	7

Fuente: elaboración propia

Tabla 8-12. Resultados finales de la votación del posicionamiento terapéutico en pacientes con diagnóstico de ansiedad generalizada

Pregunta 7. Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de ansiedad generalizada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?			Pregunta 8. Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de ansiedad generalizada. ¿Cuál es la posición terapéutica que asigna a cada una de las siguientes tecnologías?		
Tecnología	Puntaje	Posición	Tecnología	Puntaje	Posición
Escitalopram	4	1	Escitalopram	3	1
Venlafaxina	9	2	Venlafaxina	10	2
Paroxetina	9	3	Duloxetina	10	3
Duloxetina	11	4	Pregabalina	12	4
Pregabalina	12	5	Paroxetina	13	5
Quetiapina	17	6	Quetiapina	16	6
Etifoxina	28	7	Etifoxina	27	7
Clonazepam	31	8	Clonazepam	30	8
Alprazolam	31	9	Alprazolam	30	9
Lorazepam	35	10	Lorazepam	36	10
Clobazam	35	11	Diazepam	36	11
Bromazepam	35	12	Bromazepam	37	12
Diazepam	39	13	Mexazolam	37	13
Mexazolam	40	14	Clobazam	39	14

Fuente: elaboración propia





#### 8.4. Recomendación de posicionamiento terapéutico

Los resultados generales obtenidos a través de la aplicación de la regla de Borda en el ejercicio de votación para determinar el posicionamiento terapéutico para el tratamiento de la depresión y ansiedad, con enfoque en APS han sido recopilados en las **Tablas 7.9 a 7.12**. A continuación, se presentan los principales hallazgos para cada una de las poblaciones evaluadas, destacando las tecnologías que ocupan las posiciones más relevantes, principalmente las ubicadas entre las primeras posiciones.

En el caso de pacientes con diagnóstico de depresión moderada, el ejercicio reveló que para aquellos de 18 a 65 años, la Sertralina ocupa la primera posición, seguida por el Escitalopram y la Venlafaxina en las posiciones dos y tres, respectivamente. Para los mayores de 65 años, el Escitalopram lidera las preferencias, seguido de la Mirtazapina y la Sertralina.

En el contexto de la depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado, en la población de 18 a 65 años, la Sertralina se posiciona como la tecnología preferida, seguido por la Escitalopram y la Vortioxetina. En el grupo de mayores de 65 años, Escitalopram lidera la votación, seguida por la Sertralina y la Mirtazapina.

En el análisis del posicionamiento terapéutico para pacientes con trastorno mixto de ansiedad y depresión, en la población de 18 a 65 años la Sertralina y la Venlafaxina se ubican en las primeras posiciones, Escitalopram y Duloxetina también figuran entre las preferencias destacadas. Mientras que en la población de mayores de 65 años, Escitalopram lidera la votación, seguida por la Sertralina y la Venlafaxina.

Para pacientes con diagnóstico de ansiedad generalizada, el Escitalopram lidera las preferencias en ambas categorías de edad. La Venlafaxina ocupa la segunda posición en ambos grupos. Notablemente, la Pregabalina, la paroxetina y la Duloxetina también se posicionan entre las tecnologías más recomendadas.

#### 8.5. Limitaciones

El presente posicionamiento permitió analizar las tecnologías aprobadas a la fecha en el país para el tratamiento de depresión moderada, depresión severa, trastorno mixto de ansiedad y depresión y ansiedad generalizada. El ejercicio tuvo en cuenta información de efectividad, seguridad, así como de costo-efectividad. Al final del ejercicio, el panel de expertos posicionó cerca de 20 tecnologías para cada una de las preguntas PICO que se consideraron.

Varias limitaciones se encontraron durante el proceso. Primero las preguntas PICO permitieron distinguir la población en dos grupos etarios para cada condición de salud, aquellos entre 18 y 65 años y aquellos mayores de 65 años. La evidencia, por otra parte, no contempla esta diferenciación, por lo que los resultados se aplicaron de forma similar para todos los rangos de edad. Segundo, el mayor cuerpo de evidencia se encontró dirigida a población con depresión mayor. Más de 500 ECA informaron las revisiones sistemáticas y metaanálisis en red que seleccionamos para esta condición de salud. En el caso de depresión moderada y ansiedad generalizada, el cuerpo de evidencia es menor.



Finalmente, las preguntas relacionadas con trastorno mixto de ansiedad y depresión no contaron con evidencia proveniente de las RSL ni de la búsqueda dirigida exclusivamente a ECA. La ausencia de evidencia para esta condición de salud se puede relacionar con poco uso en la denominación de la enfermedad para los casos en que coexisten tanto la depresión como la ansiedad según lo estipulado por el CIE-11. Tercero, los resultados de eficacia se extrajeron principalmente a partir de comparaciones indirectas de los metaanálisis en red. La certeza de la información se ve reducida al tener en cuenta el efecto indirecto de las estimaciones, así como por el riesgo de sesgo de los estudios primarios,

En la evaluación económica, la falta de disponibilidad de información sobre la efectividad en algunos grupos llevó a considerar únicamente datos relativos a la seguridad. En cuanto a los AVAC, se identificó la limitación de encontrar ponderaciones de utilidad que coincidieran con precisión con el estado definido en el modelo y la probabilidad derivada de la evidencia. Por tanto, en casos muy específicos, se recurrió a valoraciones de estados de salud que contaban con una aproximación clínica relevante.

A pesar de estas limitaciones, el ejercicio de posicionamiento permitió incorporar también los componentes económicos y el contexto clínico para informar un resultado alineado al contexto del país.

## 8.6. Conclusiones

El actual PT desarrollado para el tratamiento de la depresión y ansiedad, con enfoque en APS proporciona orientación específica para la prescripción de medicamentos en el contexto de atención primaria. En el abordaje de la depresión moderada, la Sertralina, Escitalopram, Venlafaxina, Fluoxetina, Vortioxetina, Paroxetina y Bupropion se destacan como opciones relevantes, en ese orden, para pacientes de 18 a 65 años. Para la población mayor de 65 años con la misma condición, Escitalopram, Mirtazapina, Sertralina, Venlafaxina, Duloxetina, Vortioxetina y Desvenlafaxina emergen como alternativas, respectivamente.

En el caso de la depresión mayor con riesgo suicida bajo o moderado, en el marco de APS, Sertralina y Escitalopram se posicionan como las alternativas principales en la población de 18 a 65 años, seguidas de Vortioxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Mirtazapina y Venlafaxina. Por otro lado, la Escitalopram lidera las preferencias en el grupo de mayores de 65 años, seguida por las tecnologías Sertralina, Mirtazapina, Venlafaxina, Vortioxetina, Bupropion y Fluvoxamina.

Respecto al trastorno mixto de ansiedad y depresión, la ausencia de evidencia de alta calidad limita las recomendaciones específicas para esta condición en el ámbito de la APS. No obstante, el PT actual con enfoque en APS sugiere tanto en pacientes de 18 a 65 años como en mayores de 65 años, Sertralina, Venlafaxina y Escitalopram como principales alternativas, seguidas de Duloxetina y Paroxetina.

En el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, el escitalopram se destaca en ambas categorías de edad, consolidándose como una opción relevante en el marco de la atención primaria. La venlafaxina ocupa la segunda posición en ambos grupos, subrayando su importancia en la gestión de este trastorno en el contexto de APS. Duloxetina,



paroxetina, quetiapina, pregabalina, también concuerdan como alternativas de tratamiento en ambos grupos en las posiciones subsecuentes.

A pesar de las limitaciones inherentes a la evidencia disponible, el PT proporciona una base informativa para guiar las decisiones terapéuticas en el manejo de la depresión y ansiedad en el ámbito de la atención primaria. La consideración de factores económicos y de costo-efectividad fortalece la aplicabilidad de las recomendaciones en el contexto de los recursos disponibles en la atención primaria en salud.

### 8.7. Consideraciones adicionales

El abordaje de la depresión y ansiedad en el ámbito de la atención primaria debe guiarse por resultados de eficacia, perfil de seguridad, relación riesgo/beneficio y costos asociados a la terapia. El tratamiento farmacológico se enfoca en controlar los síntomas y reducir el riesgo de eventos adversos. Es importante destacar que este proceso de posicionamiento terapéutico ha sido adaptado a la realidad colombiana, considerando las características del sistema de salud, de los pacientes y las regulaciones del INVIMA. En consecuencia, la evaluación se limitó a los medicamentos aprobados por el INVIMA para su uso en Colombia en la condición de salud específica hasta la fecha de ejecución del actual PT.

Es crucial interpretar los datos teniendo en cuenta este contexto, especialmente al emplear evidencia generada en otros países o en poblaciones distintas a las establecidas en el PT. Esta consideración adquiere relevancia en este ejercicio, dado que se lleva a cabo para situar los medicamentos en el escenario de la atención primaria. Además, es importante señalar que la evaluación de efectividad y seguridad en este PT no abarca todas las posibles terapias utilizadas en el manejo de la depresión y ansiedad, según lo reportado en diversas fuentes como RSL, GPC y protocolos de manejo, entre otros.

Los expertos subrayaron que la evidencia científica no refleja completamente su experiencia en la implementación de los medicamentos, especialmente considerando que este ejercicio tiene como objetivo posicionar los medicamentos para la atención primaria y no necesariamente refleja la experiencia del uso crónico de estos medicamentos. A pesar de que los resultados considerados críticos por el equipo desarrollador fueron empleados para evaluar la evidencia, los expertos señalan que esta podría no reflejar completamente la experiencia en la atención de este tipo de pacientes en el entorno de la APS.

### 8.8. Referencias

1. Suchting R, Tirumalajaru V, Gareeb R, Bockmann T, de Dios C, Aickareth J, et al. Revisiting monoamine oxidase inhibitors for the treatment of depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord.* 1 de marzo de 2021;282:1153-60.
2. Vita G, Compri B, Matcham F, Barbui C, Ostuzzi G. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 de marzo de 2023;3(3):CD011006.
3. 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 Lond Engl.* 7 de abril de 2018;391(10128):1357-66.
4. 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.* enero de 2023;28(1):402-9.
  5. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 23 de febrero de 2019;393(10173):768-77.
  6. Gosmann NP, Costa M de A, Jaeger M de B, Frozi J, Spanemberg L, Manfro GG, et al. Incidence of adverse events and comparative tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors for the treatment of anxiety, obsessive-compulsive, and stress disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Psychol Med.* julio de 2023;53(9):3783-92.
  7. Borda J. Mémoire sur les élections au scrutin. París: Histoire de l'Académie Royale des Sciences; 1784.
  8. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. *Public Choice.* 1981;36(1):153-8.
  9. Saari D. Basic geometry of voting. Berlín: Springer-Verlag; 1995.
  10. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. *Soc Choice Welf.* 1998;15:289-96.
  11. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. *Public Choice.* julio de 2002;112(1/2):167-84.
  12. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.

