

Pregunta 5: En pacientes adultos con episodio depresivo leve en los que se opte por iniciar el manejo con terapia farmacológica, ¿con qué antidepresivo se debería iniciar la terapia?

Introducción:

Cuando el médico ha decidido iniciar terapia farmacológica para depresión, tiene entre sus opciones a diversos antidepresivos, los cuales según su mecanismo de acción se clasifican en: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos atípicos (AA), antidepresivos tricíclicos (AT), e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

EsSalud cuenta con los siguientes antidepresivos: fluoxetina, sertralina (ISRS); venlafaxina (IRSN); mirtazapina (AT); amitriptilina y clomipramina (AT). Se decidió evaluar la evidencia respecto a estos antidepresivos versus placebo, así como las comparaciones entre estos antidepresivos.

En el caso de Venlafaxina, es un medicamento que se encuentra en el petitorio de EsSalud, pero no en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). En ese sentido, la norma sectorial establece que el PNUME es el documento de aplicación a nivel nacional y por tanto las IPRESS deben ceñirse a los medicamentos aprobados por este documento. En virtud de ello, IETSI ha iniciado el proceso de armonización del petitorio institucional y el PNUME. Por tanto, la Venlafaxina se encuentra dentro del proceso de armonización, detallado en la Carta N°221-IETSI-ESSALUD-2018.

Desarrollo de las recomendaciones:

Durante octubre del 2018 se realizó una búsqueda sistemática de RS en Pubmed, en la cual se encontró una RS: la RS de Cipriani 2018 (39), que fue considerada para el cuerpo de evidencia de esta pregunta.

La RS de Cipriani 2018 incluyó adultos mayores de 18 años con depresión leve a severa y evaluó la eficacia, en términos de respuesta al tratamiento (reducción mayor o igual a 50% del puntaje total de una escala de depresión) y aceptabilidad (abandonar el tratamiento) de 21 antidepresivos al compararlos contra placebo y entre sí. Muestra resultados para varios antidepresivos, de los cuales revisamos aquellos con los que cuenta en la institución.

Al realizar el meta-análisis en red, esta RS encontró que todos los antidepresivos de interés (fluoxetina, sertralina, mirtazapina, venlafaxina, clomipramina y amitriptilina) fueron más eficaces que el placebo para lograr la respuesta al tratamiento (OR de 1.52, 1.67, 1.89, 1.78, 1.49 y 2.13, respectivamente; todos estadísticamente significativos), y que todos a excepción de clomipramina eran tan o más aceptable que placebo (OR de 0.88, 0.96, 0.99, 1.04, 1.30 y 0.95, respectivamente; siendo solo clomipramina estadísticamente significativos, lo cual se traduce como menor aceptación).

Al realizar las comparaciones entre los antidepresivos de interés, la RS encontró que amitriptilina, mirtazapina y venlafaxina fueron estadísticamente más eficaces que fluoxetina (OR: 1.25, 1.28 y 1.19, respectivamente) y no se encontró diferencias estadísticas en la eficacia para las demás comparaciones. Por otro lado, se encontró que la aceptabilidad de la terapia fue estadísticamente similar entre la mayoría de los antidepresivos de interés a excepción de clomipramina, la cual tuvo menor aceptabilidad que fluoxetina, mirtazapina y sertralina (OR: 1.49, 1.41 y 1.51, respectivamente). A pesar de ser estadísticamente similares en aceptabilidad, los

estimados puntuales para fluoxetina y sertralina fueron los menores, lo cual sugiere que podrían ser más aceptables en comparación con los demás antidepresivos (39).

El panel consideró que el balance entre los antidepresivos de interés y placebo favoreció al uso de antidepresivos. Al evaluar las comparaciones entre los antidepresivos de interés para el desenlace de eficacia, se encontró diferencias pequeñas, por lo cual se consideró que el balance no favorecía de manera significativa a un grupo farmacológico frente a los demás. Para el balance en términos de aceptabilidad, tomando en cuenta los estimados puntuales, el GEG consideró que el balance podría favorecer al grupo de antidepresivos ISRS, sería similar para el uso de otros antidepresivos, y no favorecería al uso de clomipramina ni amitriptilina. Considerando que la aceptabilidad es un componente clave del éxito de la terapia ya que mejoraría la adherencia al manejo y generaría ahorros moderados al evitar un tratamiento prolongado por interrupción o abandono. Por este motivo se optó por emitir una recomendación **a favor** de iniciar la terapia con ISRS.

El GEG consideró que debido a que la certeza de evidencia fue muy baja, a que no se pudo evaluar otros desenlaces que podrían ser importantes para los pacientes como conocer sobre el impacto que puedan tener los efectos adversos en el desarrollo de sus actividades diarias, que pueden haber otros factores que influyen en la elección del antidepresivo inicial como las preferencias del paciente, la presencia de contraindicaciones, comorbilidades o interacciones con otros fármacos; y que su implementación requiere de un proceso de habilitación para que algunos de los antidepresivos puedan ser prescritos por otros especialistas y médicos generales, se decidió emitir una recomendación **condicional**.

Justificación de las BPC:

Respecto a la prescripción de monoterapia, el GEG consideró que la terapia con dos antidepresivos generaría mayores riesgos que beneficios en pacientes con episodio depresivo leve ya que la adición de un segundo antidepresivo podría incrementar la frecuencia de efectos adversos como tremor, transpiración, ganancia de peso, y síndrome serotoninérgico con el consecuente riesgo de abandono de la terapia (40).

El GEG consideró que los antidepresivos tricíclicos mostraron mayor riesgo de abandono de la terapia en comparación con los demás antidepresivos, siendo clomipramina el menos aceptable (**ver Anexo N°05**) (39), por lo que su uso podría prolongar la duración de la terapia y generar mayores costos por posibles complicaciones. Además, una RS de estudios prospectivos evidenció que el uso de antidepresivos tricíclicos incrementa el riesgo de complicaciones cardíacas como infarto agudo de miocardio (41) y una cohorte de pacientes en atención primaria diagnosticados por primera vez con depresión encontró que el riesgo de arritmias se incrementó durante los primeros 28 días de tratamiento (42). Por ello, se requiere que los participantes tengan una evaluación cardiológica previa, lo cual podría incluir una barrera para su uso en algunos centros de EsSalud. En base a ello el GEG consideró que no iniciar el tratamiento con antidepresivos tricíclicos (clomipramina o amitriptilina).

El GEG consideró que todos los antidepresivos conllevan posibles efectos adversos y en caso de que el paciente no tolere el ISRS con el que se decidió iniciar la terapia, se puede prescribir otro ISRS u otro grupo de antidepresivos. Para la elección se debe considerar que algunos antidepresivos requieren evaluación de la condición clínica previa como en el caso de los antidepresivos tricíclicos, las preferencias del paciente, las interacciones con otros fármacos, y el perfil de aceptabilidad del fármaco; lo cual va acorde con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Psiquiatras (30).

Respecto a la duración de la terapia farmacológica, la GPC del departamento de defensa de Estados Unidos menciona que los estudios en los que se basan sus recomendaciones evalúan los desenlaces a partir de la sexta a decimosegunda semana de tratamiento farmacológico (29), mientras que la GPC de la Sociedad Americana de Psiquiatras menciona que el tratamiento debería durar al menos entre 12 a 16 semanas (30). El GEG tomo en cuenta que adherencia al tratamiento podría no ser óptima en algunos casos y el tiempo en que los antidepresivos alcanzan su máximo efecto es entre la cuarta a sexta semana (29, 30), por lo que se propuso que la duración de tratamiento sea de ocho hasta doce semanas. Además, se consideró que se podría ampliar este periodo dependiendo de las necesidades del paciente y a la decisión del profesional de salud que brinde la terapia farmacológica.

De igual manera que con el manejo psicoterapéutico, el GEG consideró que se debe medir de manera objetiva la severidad de los síntomas con el instrumento PHQ-9 y evaluar la respuesta a la terapia para monitorear el progreso del paciente a fin de replantar la conducta terapéutica de manera oportuna en caso sea necesario (definición en BPC 15).

Para proponer un punto de corte a partir del cual se evalúe la respuesta temprana a la terapia se consideró que la GPC de la Sociedad Británica de Psicofarmacología menciona que los antidepresivos parecen alcanzar el máximo efecto terapéutico entre la segunda a cuarta semana (43) y otras GPC mencionan que dicho efecto se da entre la cuarta a sexta semana (29, 30). Se consideró que, debido a posibles problemas con la adherencia terapéutica, en nuestro contexto la evaluación de la respuesta temprana sea al menos entre la cuarta a sexta semana.

A partir de la evaluación de la respuesta temprana, según se alcance o no respuesta temprana, se debe decidir la conducta terapéutica a seguir: continuar el tratamiento farmacológico a la misma dosis o incrementar la dosis del antidepresivo (**ver Tabla**), opciones que también fueron propuestas por las GPC del departamento de defensa de Estados Unidos (29), de la Sociedad Americana de Psiquiatras (30) y de la Sociedad Británica de Psicofarmacología (43). También se consideró que se debe realizar una reevaluación de la respuesta al finalizar las semanas de tratamiento farmacológico (entre la semana 8 a 12).

Tabla. Características de los antidepresivos en EsSalud, dosis e incremento gradual de dosis inicial en caso de no respuesta.							
Grupo farmacológico	Antidepresivo	Presentación (Petitorio EsSalud 2019)	Dosis inicial	Incremento gradual de la dosis inicial en caso de no respuesta	Dosis máxima*	Dosis inicial en adultos mayores	Efectos adversos frecuentes
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)	Fluoxetina (clorhidrato)	Tableta de 20 mg	20 mg por día	20 mg cada dos semanas	80 mg por día	10 mg por día	Disminución de la libido sexual, ansiedad, sequedad de mucosas, náuseas, alteración del sueño, disminución de peso
	Sertralina (hidrocloruro)	Tableta de 50 mg	50 mg por día	50 mg cada semana	200 mg por día	25 mg por día	Disminución de la libido sexual, diarrea, ansiedad, sequedad de mucosas, náuseas, aumento de peso

Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN)	Venlafaxina**	Cápsula de 75 mg (XR: liberación prolongada)	75 mg por día	75 mg cada semana	225 mg por día	75 mg por día	Disminución de la libido sexual, Náuseas, vómitos
Antidepresivos Atípicos (AA)	Mirtazapina	Tableta de 30 mg	15 mg por día (antes de dormir)	15 mg cada semana	45 mg por día	7.5 mg por día (antes de dormir)	Incremento del apetito, ganancia de peso, disturbio del sueño
Antidepresivos Tricíclicos (AT)	Amitriptilina	Tableta de 25 mg	25 – 50 mg por día (una sola dosis antes de dormir o en dosis divididas)	Incremento semanalmente	300 mg por día†	10-25 mg por día (antes de dormir)	Mioclonías, disfunción eréctil, diaforesis, arritmias (consideraciones en pacientes con antecedente de cardiopatías)
	Clomipramina‡ (clorhidrato)	Tableta de 25 mg	25 mg por día	Incremento semanalmente	250 mg por día	10-25 mg por día (antes de dormir)	
<p>* Dosis máxima permitida del antidepresivo y no necesariamente la dosis requerida para el manejo del episodio depresivo leve. † Considerar que la dosis de amitriptilina no suele ser mayor de 150 mg para el manejo del episodio depresivo. ‡ Rango de dosis aprobada por la FDA y EMA, adaptado de la RS de Cripriani et al (39). ** En proceso de armonización con el PNUME Fuente: Adaptado de la GPC del departamento de defensa de Estados Unidos (29) y la RS de Cipriani et al (39).</p>							

El GEG consideró que al finalizar las semanas de terapia farmacológica y reevaluar la respuesta, se debe determinar si el paciente logró la remisión de los síntomas (30, 44) (definición en BPC 18). En adición, se debe considerar continuar la farmacoterapia durante al menos seis meses luego de lograr la remisión, acorde con lo mencionado por la GPC de NICE (19). Posterior a este periodo, cesar de manera abrupta la terapia farmacológica podría conllevar al desarrollo de síntomas de discontinuación (insomnio, náuseas, inestabilidad en la marcha, sudoración, parestesias, entre otros) por lo que se debe disminuir de forma gradual la dosis del antidepresivo, lo cual también fue propuesto por otras GPC (19, 28, 30, 45).

En caso no se consiga respuesta a la terapia al término de las sesiones o no se logre la remisión, el GEG consideró que se debe evaluar la presencia de una patología subyacente y la progresión de la severidad del episodio depresivo, situaciones en las que se debe remitir al paciente para manejo por psiquiatría.