



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA FARMACEÚTICA

**“Medicamentos *me-too*”: Evaluación de la efectividad
terapéutica de las alternativas para el tratamiento de la
depresión a través de una revisión sistemática de la
literatura”**

DIRECTOR

Prof. Ariel Castro
Departamento de Ciencia y Tecnología
Farmacéutica
Facultad de Ciencias Químicas y
Farmacéuticas
Universidad de Chile

CO-DIRECTOR

Prof. Mario Rivera
Departamento de Química
Farmacológica y Toxicológica
Facultad de Ciencias Químicas y
Farmacéuticas.
Universidad de Chile

Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico

Diego Antonio San Martín Hidalgo

Santiago, Chile

2024

Agradecimientos

Gracias a todos aquellos que aportan en mi vida, en especial a mis profes por su inmensa paciencia.

Índice de contenidos

Agradecimientos.....	2
Índice de contenidos.....	3
Lista de Anexo.....	4
Resumen	5
1. Introducción	7
1.1 Generalidades de la depresión mayor.	7
1.2 Aspectos Generales de la Neurotransmisión.....	8
1.3 Tratamiento Farmacológico de la depresión.....	9
1.4 Medicamentos “me too”.	9
1.5 Antidepresivos y medicamentos “me too”	11
2. Objetivos.....	12
Objetivo general:	12
Objetivos específicos:	12
3. Metodología	12
3.1 Diseño del Estudio	12
3.2 Criterios de Selección	12
Criterios de Selección (Tabla 1: Tabla criterios de inclusión y exclusión)	14
4. Resultados.....	16
4.1. Identificar, describir y definir familias de antidepresivos.....	16
4.1.1 Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas.	16
4.1.2 Inhibidores selectivos de la recaptación de monoaminas.	21
4.1.3 Antidepresivos sin clasificación específica.....	27
4.2 Resultados de revisión narrativa y diagrama de flujo.	30
4.2.1 Análisis de los Resultados:	33
Discusión	39
Limitaciones	42
Conclusiones	43
Bibliografía.....	45
Índice de Tablas	¡Error! Marcador no definido.
Índice de figuras	53
Anexos.....	54

Lista de Anexo.

- Anexo 0: Índice de tablas y figuras
- Anexo 1: Neurotransmisores asociados a la depresión por déficit neuroquímica (figura 1).
- Anexo 2: Los neurotransmisores y su posible influencia en la depresión (Figura 2).
- Anexo 3: Mecanismo de neurotransmisión dopaminérgica (Figura 3).
- Anexo 4: Mecanismo de neurotransmisión noradrenérgica (Figura 4).
- Anexo 5: Mecanismo de neurotransmisión serotoninérgica (Figura 5).
- Anexo 6: Resumen de las búsquedas en la base de datos Cochrane (Tabla1).
- Anexo 7: Resumen de las búsquedas en la base de datos PUBMED (Tabla 2)
- Anexo 8: Resumen de las búsquedas en la base de datos Scielo (Tabla 3).
- Anexo 9: Resumen de las búsquedas en Epistemonikos.
- Anexo 10: Tabla sobre las búsquedas en Embase.
- Anexo 11: Tablas sobre las búsquedas en PsylInfo.
- Anexo 12: Tabla criterios de inclusión y exclusión.
- Anexo 13: Clasificación de fármacos antidepresivos según mecanismo de acción.
- Anexo 14: Estructura base de los ATC.
- Anexo 15: Tablas con datos clínicos y otros datos relevantes de los ATC.
- Anexo 16: Tabla estudios pivotaes ATC.
- Anexo 17: Derivados de las fenoxifenil propilaminas.
- Anexo 18: Derivados fenoxifenil propilamina.
- Anexo 19: Derivados de melitracem.
- Anexo 20: Derivados de trametalina.
- Anexo 21: Fluvoxamina
- Anexo 22: Tabla de datos clínicos de los ISRS.
- Anexo 23: Tabla de frecuencia de efectos adversos.
- Anexo 24: Fármacos IRSN,
- Anexo 25: Tabla de datos clínicos de los IRSN.
- Anexo 26: Tabla de frecuencia de efectos adversos IRSN.
- Anexo 27: Fármacos antagonistas del receptor 5HT.
- Anexo 28: Tablas de datos clínicos RIMA.
- Anexo 29: Tabla de frecuencias de efectos adversos RiMA
- Anexo 30: Resumen de los artículos incluidos en la RRSS (efectividad).
- Anexo 31: Resúmenes de los artículos incluidos en la RRSS (seguridad).
- Anexo 32: Tabla resúmenes de aspectos de interés del paciente y contexto social
- Anexo 33: Tabla con hallazgos no incluidos en la RRSS.
- Anexo 34: Análisis de hallazgos no incluidos en la RRSS.
- Anexo 35: Checklist de Criterios de calidad en texto según Prisma.
- Anexo 36: Checklist según criterios PRISMA para lectura de abstract.
- Anexo 37: Tabla con los resultados de evaluación de calidad de los abstract.
- Anexo 38: Tabla con los resultados de la evaluación de calidad según de los estudios incluidos en esta tesis.

Resumen

Introducción: El trastorno depresivo mayor es una de las principales causas de discapacidad, es por esto necesario elegir un tratamiento farmacológico efectivo y seguro para los pacientes. Las alternativas a los tratamientos cabeza de serie en cada grupo farmacológico, podrían tener algunas diferencias clínicas entre un fármaco y otro. Los medicamentos “me-too”, son estructuralmente asociados a los “cabeza de serie”, con los mismos propósitos terapéuticos, pero que difiere en aspectos farmacodinámicos, farmacocinéticos, entre otros. **Objetivo:** Resumir de manera sistemática la evidencia disponible con respecto a efectividad y seguridad del paciente usuario de los antidepresivos “me-too”. **Metodología:** La investigación es una revisión sistemática de la literatura, siguiendo las recomendaciones de Cochrane y PRISMA, a través de búsquedas exhaustivas en las base de datos Cochrane, Pubmed, Scielo, EMBASE, PsycInfo y Epistemonikos, contemplando documentos publicados entre 2010 y 1 de enero de 2020, que comparen medicamentos antidepresivos “me-too” con medicamentos “cabeza de serie”. Con resultados de efectividad y seguridad con un seguimiento de al menos 1 año. **Resultados:** Se seleccionaron un total de 14 artículos que comparaban medicamentos antidepresivos "me-too" con los medicamentos cabeza de serie, donde no se aprecian diferencias significativas en la efectividad de los medicamentos antidepresivos "me-too" en comparación con cabeza de serie. En segundo lugar, se observó que los antidepresivos "me-too" presentaban perfiles de seguridad similares a los medicamentos de primera línea, pero con ligeras variaciones tales como incidencia y severidad de los efectos adversos asociados a su uso. **Conclusión:** Los medicamentos antidepresivos "me-too" son igualmente efectivos que los fármacos “cabeza de serie” y con un perfil de seguridad diferente en términos de incidencia y severidad de eventos adversos en el tratamiento de la depresión. Sin embargo, se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos, debido a que hay pocos datos sobre la comparación directa entre los fármacos que pertenecen a estos grupos farmacológicos. Estos resultados podrían ser útiles para los profesionales de la salud y agentes responsables de la toma de decisiones en la selección de tratamientos antidepresivos.

Abstract.

Background: Major depressive disorder is one of the leading causes of disability, hence the necessity to choose an effective and safe pharmacological treatment for patients. Alternatives to first-line treatments in each pharmacological group may present some clinical differences between one drug and another. "Me-too" medications are structurally associated with the "first-line" drugs, with the same therapeutic purposes, but they differ in pharmacodynamic, pharmacokinetic aspects, among others. **Objective:** To systematically summarize the available evidence regarding the effectiveness and safety of patients using "me-too" antidepressants. **Methodology:** The research is a systematic literature review, following Cochrane and PRISMA recommendations. Comprehensive searches were conducted in the databases Cochrane, PubMed, Scielo, EMBASE, PsycInfo, and Epistemonikos, covering documents published between 2010 and January 1, 2020, that compare "me-too" antidepressants with first-line medications. The outcomes assessed effectiveness and safety with a follow-up period of at least 1 year. **Results:** A total of 14 articles were selected that compared "me-too" antidepressant medications with first-line medications. These articles did not show significant differences in the effectiveness of "me-too" antidepressants compared to first-line medications. Secondly, it was observed that "me-too" antidepressants had safety profiles like first-line medications, but with slight variations such as the incidence and severity of adverse effects associated with their use. **Conclusion:** "Me-too" antidepressant medications are equally effective as "first-line" drugs and exhibit a different safety profile in terms of the incidence and severity of adverse events in depression treatment. However, further research is needed to confirm these findings, as there is limited data on direct comparison between drugs belonging to these pharmacological groups. These results could be useful for healthcare professionals and decision-makers in selecting antidepressant treatments.

1. Introducción

1.1 Generalidades de la depresión mayor.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta el año 2019 la depresión afectaba en el mundo a más de 300 millones de personas, siendo la principal causa de discapacidad, siendo las mujeres las más afectadas por esta patología (1). Según la OMS, en el año 2015 la depresión presentaba una prevalencia de 4,4% a nivel mundial, y de 5,8% en América, con una estimación de años de vida ajustados según discapacidad (AVISA) de 7,5 a nivel mundial y 9,3 en América (2).

En Chile, se presenta una alta prevalencia de depresión, afectando aproximadamente al 5% de la población mayor de 15 años (3). La Encuesta Nacional de Salud (2016) revela que la sospecha de depresión alcanza el 15,8% a nivel nacional, con una prevalencia del 6,2%, afectando a mujeres en un 10% (4). Según la Superintendencia de Salud en el 2018, las licencias médicas por trastornos mentales constituyeron el 20,1%, siendo el 23,3% de ellas, episodios depresivos (5). Entre 2011 y 2017, el Estado invirtió más de 7400 millones de pesos en la compra de antidepresivos, según la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (6).

Según el DSM-V, el diagnóstico de depresión requiere la presencia de cinco o más síntomas cardinales durante al menos dos semanas. Estos incluyen estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer, cambios en peso o apetito, trastornos del sueño, agitación o retraso psicomotor, fatiga, sentimientos de inutilidad, dificultades de concentración y pensamientos suicidas. Al menos uno debe ser estado de ánimo deprimido o pérdida de interés. Se recomienda iniciar el tratamiento con terapia psicológica y, en casos graves y persistentes, considerar terapia farmacológica (7).

Las principales causas de la depresión implican factores genéticos, sociales y neuroquímicos, este último, debido al déficit de neurotransmisión de algunas monoaminas, específicamente catecolaminas: dopamina (DA) y norepinefrina (NE), y/o indol aminas: serotonina (5-HT) (8). (anexo 1: figura 2)

Existen diversas teorías que explican la enfermedad desde el punto de vista de los neurotransmisores, tales como: la glutamatérgica, neurotrófica, neuroendocrina e

inmunológica (que por motivos prácticos no serán revisadas en esta tesis) (9–11), siendo la más relevante la teoría monoaminérgica, la cual se considera para esta investigación.

En el contexto de la depresión, se plantea la hipótesis monoaminérgica, postulando que la depresión es causada por un déficit de neurotransmisores como serotonina, noradrenalina y dopamina (5-HT, NA y DA) (9,10). En el tratamiento antidepresivo se busca aumentar la neurotransmisión de estos neurotransmisores mediante la inhibición de su recaptura y/o degradación enzimática. Aunque esta teoría guía el tratamiento y los estudios respaldan la influencia de estos neurotransmisores en diversos aspectos del comportamiento humano asociados con la depresión (anexo 2: Figura 3) (10,11), hay elementos de la enfermedad que no son completamente explicados por la teoría monoaminérgica (12).

1.2 Aspectos Generales de la Neurotransmisión

La neurotransmisión, esencial para la comunicación neuronal, implica la liberación, recaptura y degradación de neurotransmisores (NT). La dopamina, noradrenalina y serotonina desempeñan funciones cruciales en sistemas específicos. Con respecto a la recaptura de NT, es realizada por los transportadores de noradrenalina (NET) y el transportador de serotonina (SERT); por otro lado, la degradación metabólica de neurotransmisores es realizada por las enzimas monoamino oxidasa (MAO), encargada de la degradación de monoaminas, y catecol-O-metiltransferasa (COMT) encargada de la degradación de catecolaminas (10,12,13).

En el sistema dopaminérgico, la dopamina se sintetiza a partir de tirosina y se almacena en vesículas. Su liberación, regulada por receptores pre y postsinápticos, es influenciada por la activación de circuitos relacionados con la recompensa, emoción y memoria. La dopamina puede ser recapturada por NET, para su reutilización o degradación enzimática (10). (anexo 3: figura 4).

En las neuronas noradrenérgicas y adrenérgicas, la tirosina se convierte en noradrenalina y adrenalina. Al igual que la dopamina, estos neurotransmisores se almacenan en vesículas y se liberan en respuesta a la despolarización, para luego interactuar con receptores específicos y mecanismos de recaptura NET, regulando su actividad (10,13).(anexo 4:figura 5)

En relación con la serotonina, su síntesis ocurre a partir de triptófano, y su almacenamiento en vesículas precede a la liberación en el espacio sináptico. La recaptura por el transportador de serotonina (SERT) y la inactivación enzimática contribuyen a la regulación

de su acción. Diversos receptores 5-HT, tanto pre como postsinápticos, están asociados con diversas funciones cerebrales (10,11). (anexo 5: figura 6).

1.3 Tratamiento Farmacológico de la depresión.

El tratamiento farmacológico de la depresión ha evolucionado desde el desarrollo de antidepresivos como la iproniazida y la imipramina en la mitad del siglo pasado (14). La clasificación de los antidepresivos se basa en su mecanismos de acción, generación y similitud estructural (10,17). Si bien las estrategias incluyen la evaluación del paciente, ajuste de dosis y cambio de antidepresivos, adaptándose a necesidades individuales, es crucial comprender los grupos farmacológicos y características para una terapia óptima, que no siempre sigue las guías clínicas, especialmente en subtipos de la enfermedad, como la depresión ansiosa (10,16).

Existen diversas familias farmacológicas, agrupadas por mecanismo de acción y similitud estructural con el "cabeza de serie", dando lugar a moléculas "me-too" con propiedades farmacéuticas atractivas (8).

De lo anterior se desprende que hay muchas familias farmacológicas para el tratamiento de la depresión, agrupadas principalmente por su mecanismo de acción y que están determinadas por la similitud estructural con el fármaco "cabeza de serie" o primer fármaco que se le da autorización para uso comercial y terapéutico, y a partir de éste, se comienza a diseñar moléculas con propiedades farmacéuticas atractivas, incluyendo baja toxicidad, solubilidad acuosa adecuada para administrarse vía oral o modificar su forma farmacéutica de oral a parenteral, entre otras propiedades farmacocinéticas, formando grupos de moléculas similares o "*me-too*" ("yo también" en español).

1.4 Medicamentos "me too".

La estrategia "me-too", en publicidad se refiere a la construcción de una marca a partir de la imitación de las características de la marca líder, para comunicar al usuario que se están ofreciendo los mismos beneficios (17).

La denominación de medicamentos "me-too" corresponde a familias de medicamentos estructuralmente asociados a los "cabeza de serie" de la misma clase, con los mismos propósitos terapéuticos, pero que difiere en aspectos tales como selectividad, reacciones

adversas (RAM) e interacciones, pudiendo mejorar efectividad, tolerancia, administración, potencia, etc.

Dentro de este concepto, se puede considerar a los estereoisómeros, definidos como moléculas con la misma estructura química, pero con una distribución distinta de sus átomos en el espacio debido a los carbonos quirales, lo que le confiere propiedades fisicoquímicas similares. Un ejemplo de esto es el fármaco escitalopram, que es un estereoisómero del tipo S de su mezcla racémica citalopram (18).

Otro término asociado a los medicamentos “me-too”, son los “follow-on” (drogas de seguimiento en español), definidos como fármacos en la misma clase farmacológica, pero no relacionados con la estructura del fármaco cabeza de serie (19), como por ejemplo loratadina, que es un antihistamínico de segunda generación con una estructura distinta a su cabeza de serie ciproheptadina, el cual es de primera generación (20).

Otro ejemplo de fármacos me-too son los medicamentos atorvastatina y lovastatina, ambos fármacos denominados como “estatinas” con efectividad similar, pero con distinto perfil de seguridad. En el caso de la atorvastatina, ésta no presenta efectos adversos comunes a nivel respiratorio y renal, y tiene un menor riesgo de que ocurran efectos gastrointestinales y a nivel de musculoesquelético; además, carece de efectos adversos severos, como incidencia de diabetes mellitus e infarto cerebral hemorrágico, que tienen mayor incidencia en los tratamientos con lovastatina (18,19).

Por lo tanto, la propuesta de definición de medicamentos “me-too”, utilizada en esta investigación, se refiere a moléculas activas con cambios en la estructura, tales como distribución espacial de ésta (estereoisómeros), como modificaciones de grupos funcionales (profármacos, drogas de seguimiento, sales) con respecto al medicamento “cabeza de serie”, con los mismos propósitos terapéuticos o mecanismos de acción, confiriéndole diferencias en aspectos farmacocinéticos como absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) (17,18); fisicoquímicos (solubilidad y reactividad); farmacodinámicas entre ellas potencia, efectividad, afinidad por un blanco terapéutico, tolerancia, reacciones adversas medicamentosas (RAM) e interacciones.

1.5. Antidepresivos y medicamentos “me too”

En relación con el tratamiento antidepresivo, también se utilizan medicamentos “me-too”, como, por ejemplo, en el grupo de los antidepresivos tricíclicos (TCA), la imipramina es el medicamento cabeza de serie y sus fármacos “me-too”, como la clomipramina y la amitriptilina (18).

Si bien, hay revisiones sistemáticas de medicamentos antidepresivos versus otros antidepresivos, midiendo la respuesta clínica y efectos secundarios (21–24), éstas no están orientadas a comparar medicamentos “me-too” específicamente, por lo que se hace necesaria una revisión sistemática que aborde el tema, aportando información relevante a instituciones públicas para la toma de decisiones en la adquisición de medicamentos.

Esta tesis, tiene como objetivo comparar la efectividad y seguridad de los antidepresivos denominados “me too” respecto a los antidepresivos denominados “cabeza de serie” para el tratamiento de la depresión. Los hallazgos de esta revisión podrían ser utilizados por comités de farmacia para proponer a la dirección de algún establecimiento de atención en salud la modificación al arsenal farmacológico, ya sea incorporando o retirando ciertos medicamentos (25,26) con el fin de seleccionar los fármacos más efectivos y seguros para el tratamiento de depresión.

2. Objetivos.

Objetivo general:

Resumir y sintetizar de manera sistemática la evidencia disponible respecto a la efectividad y seguridad de los fármacos del tipo “me-too” para el tratamiento de la depresión.

Objetivos específicos:

- I. Identificar, describir y definir familias de antidepresivos que tengan fármacos “me-too”, con sus características farmacológicas y farmacológicas.
- II. Comparar la efectividad de medicamentos antidepresivos “me-too” versus medicamentos “cabeza de serie” para el tratamiento de la depresión.
- III. Describir y comparar el perfil de seguridad, tales como efectos secundarios o gravedad de reacciones adversas, de los medicamentos “me-too” para el tratamiento de la depresión respecto de los “antidepresivos cabeza de serie”.

3. Metodología

3.1 Diseño del Estudio

Estudio tipo revisión sistemática de la literatura, basada en las recomendaciones de Cochrane (27) y las directrices de presentación de revisiones sistemáticas según PRISMA (28). (anexo 6 - 11)

- Fuentes de Búsqueda: Cochrane, Pubmed, Scielo, EMBASE, PsycInfo, Epistemonikos
- Período de Búsqueda: enero 2010 a 1° de enero 2020.
- Idioma: inglés y español

3.2 Criterios de Selección: (tabla 1: Tabla criterios de inclusión y exclusión)

Tipo de Estudios para incluir: Artículos de ensayos controlados aleatorizados que comparen psicofármacos antidepresivos de tipo “me-too” con antidepresivos cabeza de serie, primera generación o de primera línea dentro de la familia farmacológica.

Se revisó, en inglés y español, las siguientes keywords: depresión mayor, me-too drugs, copycat drugs, “follow-on” drugs, medicamentos similares, medicamentos “yo también”; grupos de medicamentos incluidos en la tesis por ejemplo “IRSS” o “SSRI”: antidepresivos, tratamiento de la depresión, antidepressant, antidepressive agent, etc; y por último,

nombres de medicamentos a comparar, en español e inglés, “fluoxetina y citalopram” “venlafaxina y desvenlafaxina”, entre otros; y con población adultos, sin comorbilidades.

Desenlaces: Se consideró las escalas estandarizadas para evaluar mejoría de los síntomas de depresión, tales como: Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Brief Patient Health Questionnaire (PHQ-9), y revisión en caso de auto reportes de pacientes en cuanto a síntomas o efectos adversos.

Para comparar la efectividad, se usó los términos mejoría de síntomas depresivos o variación promedio en la puntuación con respecto a las escalas en la última evaluación; respuesta o disminución en 50% la puntuación basada en escalas; y remisión (HAM menor o igual a 7 y para MADRS <10 o 12).

Por otro lado, se analizaron los datos con respecto a la evaluación de seguridad de los tratamientos, respecto a la aparición y severidad de efectos adversos, abandono de tratamiento y severidad de efectos secundarios.

El tiempo de evaluación de resultados es de 6 a 12 semanas, 6 meses y un año. En el anexo, se puede encontrar las búsquedas hechas en cada base de datos.

Los estudios encontrados con respecto a la efectividad de los antidepresivos, siendo evaluados con escalas de depresión (en adelante ED), tales como Hamilton y Montgomery, expresan sus resultados en función de Odds ratio (OR) o probabilidad de ocurrencia de un evento; diferencia estandarizada de media (SMD); y variación de porcentaje de mejora (%). Los resultados son catalogados con las siguientes definiciones: i) mejoría o variación media de las escalas de evaluación de depresión, ii) respuesta o disminución del 50% en su puntaje, y iii) remisión o puntuaciones ≤ 7 , según evaluación de escala de Hamilton

Criterios de Selección:

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión.

Inclusión:	Exclusión:
Estudios que incluyan personas adultas entre 18 y 60 años, con diagnóstico de depresión mayor, sin comorbilidades crónicas físicas, con tratamientos que tengan medicamentos me-too, de los grupos ATC, IRSS, IRSN, y antidepresivos con efectos duales y misceláneos.	Estudios que contemplen embarazadas; otros tipos de depresiones como distimia, depresión endógena, episodio depresivo en cuadro bipolar; estudios en personas con comorbilidades físicas o mentales tales como demencia, Alzheimer, entre otros; estudios en animales.

Tabla 1: Criterios de selección: incluye los criterios de inclusión y exclusión considerados para la búsqueda hecha en esta tesis.

Los estudios encontrados con respecto a la efectividad de los antidepresivos, siendo evaluados con escalas de depresión (en adelante ED), tales como Hamilton y Montgomery, expresan sus resultados en función de Odds ratio (OR) o probabilidad de ocurrencia de un evento; diferencia estandarizada de media (SMD); y variación de porcentaje de mejora (%). Los resultados son catalogados con las siguientes definiciones: i) mejoría o variación media de las escalas de evaluación de depresión, ii) respuesta o disminución del 50% en su puntaje, y iii) remisión o puntuaciones ≤ 7 , según evaluación de escala de Hamilton

3.3 Identificación de familias de Fármacos antidepresivos

En el primer objetivo, se identificaron familias de fármacos antidepresivos que incluyen medicamentos "me-too". Se clasificaron por mecanismo de acción, identificando subgrupos y familias con estructuras similares entre medicamentos comercializados y con registro sanitario en Chile.

1. **Clasificación por mecanismo de acción:** se consideró la clasificación ATC para medicamentos antidepresivos del vademécum Vidal, en la que se encuentran cuatro grupos: a) inhibidores de MAO-A; b) inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas; c) inhibidores selectivos de la recaptación de monoaminas; d) antidepresivos sin clasificación específica.

2. **Sub-Clasificación e Identificación de Subgrupos:** La información se revisó para subclasificar los grupos mencionados, creando subgrupos o familias estructuralmente asociadas. Se compararon medicamentos citados en la literatura con los fármacos con registro sanitario vigente según el ISP disponibles en Chile.
3. **Recopilación de Datos Relevantes:** En el primer objetivo, se identificaron familias de fármacos antidepresivos "me-too". Se clasificaron por mecanismo de acción, identificando subgrupos y familias con estructuras similares entre medicamentos comercializados en Chile (tabla 2).
4. **Búsqueda Complementaria:** Para enriquecer el análisis, se realizó una búsqueda adicional en fuentes como la FDA, la OMS y la EMA. El objetivo era recopilar información sobre la frecuencia de efectos adversos notificados y reportados para cada medicamento, ampliando así la perspectiva del estudio.

4. Resultados.

4.1. Identificar, describir y definir familias de antidepresivos que tengan fármacos “me-too”, con sus características farmacoquímicas y farmacológicas.

La tabla 2, agrupa a los medicamentos antidepresivos según mecanismo de acción, para luego caracterizarlos y comparar dentro del mismo grupo farmacológico.

4.1.1 Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas.

Según la clasificación propuesta en la tabla 2, el primer grupo, inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas, sólo posee una subclasificación que son los antidepresivos tricíclicos.

Antidepresivos tricíclicos.

A) Generalidades de los antidepresivos tricíclicos (TCA).

Ronald Kuhn, psiquiatra adscrito a Laboratorios J. R. Geigy (actualmente Novartis), estudió un compuesto registrado como Imipramina (16,34), que poseía una estructura similar a la fenotiazina y mejoraba los síntomas de depresión, pero sin acción antipsicótica. Así, la Imipramina y los antidepresivos tricíclicos relacionados (anexo 13: figura 7) llegaron a ser el pilar del tratamiento farmacológico para la depresión, hasta el desarrollo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (10,11,13). Actualmente en Chile sólo se comercializan o poseen registro sanitario vigente, tres de estos medicamentos: Imipramina (cabeza de serie), amitriptilina y clomipramina (29).

Tabla 2. Clasificación de fármacos antidepresivos propuesta según mecanismo de acción.

IMAO-A*	Inhibidores no selectivos de la recaptación de MA		Inhibidores selectivos de la recaptación de MA		Sin clasificación específica.		
Moclobemida* Fenelzina* Tranilcipromina*	T C A	Amitriptilina	I S R S	Fluoxetina	Bupropión		
		Clomipramina		Paroxetina			
				Vortioxetina	Mirtazapina		
				Citalopram			
				Escitalopram	Mianserina		
		Sertralina					
		Fluvoxamina					
		Imipramina	I R S N	Duloxetina	A S I R	Trazodona	
		Imipramina		Desvenlafaxina		Nefazodona *	
				Venlafaxina			

Tabla 2. Fármacos antidepresivos clasificados según mecanismo de acción. Se describen 4 grupos principales: IMAO-A, inhibidores de la MAO-A; Inhibidores no selectivos de la recaptación de MA; Inhibidores selectivos de la recaptación de MA y sin clasificación específica. Se destacan los TCA, ISRS y los IRSN. (*medicamentos no vigentes en el mercado chileno).

B) Farmacocinética.

En relación con la farmacocinética de los TCA, logran una absorción gastrointestinal casi completa dentro de las primeras 10 horas. Sin embargo, al tener un efecto primer paso en el hígado, se elimina entre un 30 y 70% de la dosis administrada, afectando su biodisponibilidad. Tiene una alta liposolubilidad por lo que se distribuye ampliamente en los tejidos, atravesando la barrera hematoencefálica y placentaria, así como a la leche materna. Poseen un alto volumen de distribución y baja concentración plasmática, lo que se debe a una alta unión a proteínas plasmáticas (10,31).

Sobre la metabolización de los TCA, ésta ocurre a nivel hepático, donde se generan dos principales metabolitos activos, el primero, por acción del CYP450 a través de la N-desmetilación de la amina terminal, y el segundo, por acción del CYP4502D6, causa la hidroxilación en posición dos del anillo dibenzilo (tricyclo). Los metabolitos hidroxilados son conjugados con ácido glucurónico, generando metabolitos inactivos y de fácil excreción urinaria. Así, la respuesta clínica depende de la concentración plasmática del fármaco como de sus metabolitos activos (10,13,31).

La excreción de estos fármacos es a través de la vía renal, y en menor cantidad por las heces, con vidas medias de eliminación muy prolongadas (12,31). En el anexo 14 (Tabla 16), se indican valores de relevancia farmacocinética de los medicamentos ATC disponibles en el mercado.

C) Farmacodinamia.

Los TCA ejercen su acción terapéutica a través del bloqueo de los transportadores de recaptación de serotonina (SERT) y de noradrenalina (NAT), con mayor o menor potencia de bloqueo para cada una de ellas según el fármaco, presentando además el bloqueo de otros receptores, entre ellos los receptores muscarínicos, los receptores de histamina y los receptores de 5-HT, todos responsables de sus efectos secundarios y sus características farmacodinámicas, (tabla 3) (13).

Los efectos adversos varían según la susceptibilidad del paciente, teniendo mayor incidencia en adultos mayores, niños, pacientes con problemas cardíacos y epilepsia. La terapia con TCA presenta un retraso terapéutico, de aproximadamente dos a tres semanas,

donde suelen aparecer muchos de sus efectos adversos, previos al efecto antidepresivo deseado (12,32).

Debido a que este grupo de medicamentos ejercen el bloqueo de distintos tipos de receptores, presentan efectos adversos comunes los cuales afectan negativamente la adherencia al tratamiento. Estos son, desde el espectro de actividad anticolinérgica: sequedad bucal, visión borrosa, déficit cognitivo, estreñimiento, retención urinaria, dilatación del tracto urinario, hipertermia y taquicardia sinusal; mientras que el bloqueo de los receptores alfa-1, puede provocar hipotensión ortostática, y el bloqueo histaminérgico produce sedación y aumento de peso (10,12,13,31).

Los efectos adversos más serios están asociados al sistema cardiovascular, tales como arritmias y cardiotoxicidad y las altas concentraciones plasmáticas por sobredosis se asocian a mayor severidad de los efectos adversos, que también pueden ser vistos en dosis terapéuticas (10,31,33).

Las interacciones principales de los TCA se presentan con fármacos que inhiben la actividad del CYP2D6, como los ISRS, que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los TCA. Otras sustancias que pueden actuar del mismo modo son los antipsicóticos tipo fenotiazina, los antiarrítmicos tipo 1C, como la propafenona, entre otros. Los TCA pueden potenciar las acciones de las aminas simpaticomiméticas y no deben utilizarse al mismo tiempo con IMAO o dentro de los 14 días de haber suspendido los IMAO (10,31,32).

Dentro de las contraindicaciones, se desaconseja su uso en mujeres gestantes ya que son teratogénicos. Están clasificados por la FDA como D, por su alta prevalencia en anomalías como microftalmia, micromelia y tamaño corporal reducido. Además, se debe considerar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y hepática. No es recomendado su uso en niños menores a 6 años y pacientes con problemas cardíacos (10,32,33).

Tabla 3. Resumen sobre generalidades farmacodinámicas de los ATC.

Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad a ATC; Uso IMAO; Problemas cardiacos, renal y hepáticos; Niños 6 años, embarazadas, lactancia.
Advertencias y precauciones	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia hepática, insuficiencia renal, adolescentes. - Epilepsia, lesión cerebral, sustancias anticonvulsivantes, alcohol. - Antecedentes de PIO elevado, glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria. - Riesgo de suicidio/pensamientos suicidas; Alteraciones psicóticas, episodios maníacos o hipomaníacos; ansiedad. - Trastornos cardiacos y vasculares, por el Riesgo de prolongación del intervalo QTc. - Riesgo de s. serotoninérgico por interacciones farmacológicas. - Caries. - No interrumpir bruscamente el tto, disminuir gradualmente.
Población para monitorizar.	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia hepática y renal: Precaución/ Monitorizar. - Efectos sobre la capacidad de conducir: Puede producir sedación, mareos. - Produce reacciones de fotosensibilidad. El paciente evitará exponerse a la luz solar.
Reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none"> - Asociado a antagonismo H1 de histamina; efectos sedantes y aumento de peso. - Asociado a antagonismo de receptores muscarínicos: entorpecimiento cognitivo; nivel de sistema nervioso parasimpático: visión borrosa, boca seca, taquicardia, estreñimiento, disuria. - Asociado al antagonismo de los receptores adrenérgicos α_1 contribuye a la sedación y la hipotensión ortostática. - efectos similares a la quinidina sobre la conducción cardiaca. - Los TCA también bajan el umbral para convulsiones.

Tabla 3. Resumen sobre generalidades de los ATC disponibles en el mercado chileno, considerando contraindicaciones, advertencias y precauciones, población susceptible y reacciones adversas que poseen en común los medicamentos disponibles en el mercado chileno (12,22,38).

4.1.2 Inhibidores selectivos de la recaptación de monoaminas.

Para los inhibidores selectivos de la recaptación de monoaminas (en adelante ISRMA), hay dos clasificaciones principales: los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Noradrenalina y Serotonina (IRNS).

4.1.2a Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

A) Generalidades de los ISRS.

A partir de la teoría monoaminérgica de la depresión, se empiezan a investigar nuevas ideas con respecto al tratamiento de esta enfermedad, las que llevaron al desarrollo de los ISRS como una posible terapia para la depresión mayor y trastornos de ansiedad. Estas investigaciones iniciales se basaron en 5 líneas de desarrollo: i) la familia estructural asociada a las fenoxifenil propilaminas donde se propone en esta tesis incluir en este subgrupo a la vortioxetina; ii) la familia estructural asociada a isobenzofuranos; iii) sertralina y iv) fluvoxamina (30,35). (anexo 17-21)

La primera línea investigativa se inicia con los trabajos realizados por Molloy con la difenhidramina (un ISRMA y antagonista de receptores de histamina) (Figura 9); luego, el trabajo de Rathbun desarrolló la nisoxetina, un derivado de difenhidramina que se comprobó que era tan efectiva como los TCA. Luego, la compañía farmacéutica Eli Lilly desarrolló la fluoxetina, en base a una estructura denominada "fenoxifenil propilaminas". Actualmente en Chile, de esta familia de medicamentos se comercializan fluoxetina (cabeza de serie), paroxetina, y recientemente vortioxetina (Figura 9) (36,37).

En este grupo, destaca vortioxetina, debido a que es un antidepresivo nuevo, con una estructura denominada bisaril sulfanilamina, que es muy similar a la de fluoxetina. Si bien, se cree que la principal actividad farmacológica de la vortioxetina es el bloqueo selectivo de la recaptación de serotonina (inhibiendo SERT), está clasificado como antidepresivo multimodal, debido a que actúa como antagonista de los receptores 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}; antagonista parcial del receptor 5-HT_{1B} y agonista del receptor 5-HT_{1A} (30,38).

La segunda línea investigativa dio origen a los antidepresivos derivados a partir de melitracem, resultando talsupram y talopram (Figura 10), sin embargo, éstos no lograron avanzar a estudios clínicos en fase II. En 1972, la compañía farmacéutica Lundbeck,

sintetizó un ciano derivado de talopram, que fue llamado “citalopram”, con una estructura farmacológica base denominada “benzofuranos”. Actualmente en Chile se comercializa citalopram, que es el cabeza de serie (mezcla racémica de enantiómeros tanto R como S), y escitalopram, que es su enantiómero S (30,39,40).

La tercera línea de investigación surgió a principios de los años 70 con el desarrollo por parte de Pfizer de un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, llamado tametralina (Figura 11), cuyos estudios debieron suspenderse por sus efectos estimulantes no deseados. Más tarde, a partir de derivados de tametralina, Welch preparó estereoisómeros del candidato más prometedor, siendo el isómero SS, el que luego se nombró sertralina, cuyo mecanismo de acción es principalmente inhibir la actividad de SERT, aumentando el tiempo de interacción de la serotonina con los receptores. La sertralina fue aprobada por la FDA en 1991 y es comercializado actualmente en Chile, siendo el único medicamento de esta línea investigativa que se comercializa (30,41,42).

Finalmente, la última línea de desarrollo de este grupo concluyó con la obtención de la fluvoxamina (Figura 12), un derivado de aralquilcetona, desarrollada en 1970 por Solvay Pharmaceuticals (actualmente Abbott), fue uno de los primeros ISRS en ser comercializado y en Chile cuenta con registro sanitario vigente para comercialización (43,44).

B) Farmacocinética.

En términos farmacocinéticos (anexo 22: Tabla 19), los ISRS se caracterizan por una absorción rápida, alcanzando su concentración máxima (C_{max}) en 3 a 8 horas y presentando altos volúmenes de distribución (VD). Algunos de estos fármacos presentan metabolitos activos, generados por metabolismo hepático a través de la acción del CYP450. Además, presentan entre ellos diferencias en la concentración alcanzada en leche materna, vida media, unión a proteínas y eliminación. Si bien, la mayoría son eliminados a través de la orina, sólo la paroxetina necesita ajuste de dosis en caso de falla renal (45–48).

C) Farmacodinamia.

A pesar de compartir el bloqueo de la recaptación de serotonina, los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) muestran diferencias estructurales que resultan en una débil diferenciación en la acción en distintos sistemas de neurotransmisión (12,29,46,47). Los efectos secundarios de los IRSR (ver Tabla 4) presentan menos

incidencia en comparación con los TCA, lo que se traduce en un mejor cumplimiento del paciente con la terapia (10,33,48); sin embargo, los efectos adversos relacionados con la activación de receptores 5-HT₂, como insomnio y disfunción eréctil, pueden agravar los síntomas depresivos, especialmente con la paroxetina (10,14,33,48).

Por otro lado, la suspensión abrupta puede provocar un síndrome de privación más intenso con la paroxetina en comparación con otros ISRS. El metabolito activo de la fluoxetina, norfluoxetina, posee una semivida prolongada, minimizando los síntomas de abstinencia al discontinuar el tratamiento (14,33,48). En términos de interacciones, los ISRS pueden inhibir la actividad de los citocromos P450 (10,20,31,33).

Los ISRS están contraindicados en el embarazo y lactancia, debido a que se clasifican como categoría C, aunque la paroxetina, está clasificada como categoría D, debido a que presenta mayor riesgo de malformaciones cardíacas congénitas. No se recomienda su uso en menores de 18 años debido a posibles efectos secundarios y aumento del riesgo de suicidio. Aunque son relativamente seguros en sobredosis, pueden prolongar el intervalo QT, aumentando el riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (12,33).

4.1.2b. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS).

A) Generalidades de los IRNS.

En 1983, Wyeth-ayerst & company (actualmente una compañía de Pfizer), desarrolló un antidepresivo de estructura no tricíclica llamado venlafaxina (anexo 25: figura.13), que es una mezcla racémica de enantiómeros. Actualmente en Chile se comercializan venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina (17,35,49,50).

Tabla 4. Resumen sobre generalidades farmacodinámicas de los ISRS.

Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad, uso con IMAO
Advertencias y precauciones	<ul style="list-style-type: none"> - Uso concomitante con IMAOS, monitorizar por la aparición de síndrome serotoninérgico. - En pacientes con presión intraocular elevada o riesgo de glaucoma de ángulos anatómicamente estrechos que no tienen una iridotomía permeable, puede desencadenar un ataque de glaucoma de ángulo cerrado. - Uso concomitante con pimozida, por riesgos de arritmias; los niveles de Tioridazina en el plasma pueden elevar el riesgo de prolongación del intervalo QT, mayor riesgo de arritmias y muerte súbita. - Aumento del riesgo de ideación suicida, en niños y adolescentes. - Historial de convulsiones. - Uso concomitante con anticoagulantes: riesgo de sangrado. - Evitar retirar el tratamiento de forma abrupta.
Población para monitorizar.	<ul style="list-style-type: none"> - Adulto mayor, embarazadas, falla hepática, falla renal, lactancia. - Efectos sobre capacidad de conducir y fotosensibilidad.
Reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinales (GI): Náuseas (muy común), vómito y diarrea, constipación (activación de R- 5HT3 postsinápticos). - Sedación / mareos (10%–20% de los pacientes). - Disfunciones sexuales por activación de R-5-HT2 postsináptico - Hiponatremia (mayor riesgo en adulto mayor) hecho por el déficit de secreción de hormona antidiurética (SIADH) - Aumento del riesgo de sangrado (por depleción de plaquetas 5-HT). - Citalopram y escitalopram asociados a prolongación del intervalo QT dosis dependiente. - Agitación, discinesias. Parkinsonismo (poco común) y convulsiones (raro)

Tabla 4. Resumen con los datos farmacodinámicos comunes entre los ISRS comercializados en Chile: fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina y fluvoxamina(13,19,32).

A) Farmacocinética:

Las características farmacocinéticas de los IRNS (anexo 26: Tabla 22), son: poseer vida media corta (entre 5 y 12 horas), eliminación renal casi completa y efecto de primer paso hepático por acción del citocromo P450. Sin embargo, duloxetina posee una alta unión a proteínas plasmáticas, mala absorción oral y un alto volumen de distribución. Por otro lado, tanto la desvenlafaxina como la duloxetina, no presentan metabolitos activos relevantes (13,19,51), y, por último, se recomienda una reducción de la dosis de venlafaxina y duloxetina en pacientes con deterioro renal o hepático (10,19,32,52).

B) Farmacodinamia:

Farmacodinamicamente hablando (ver Tabla 5), el principal mecanismo de acción de los IRSN es impedir la recaptación de noradrenalina y serotonina a través de la inhibición de NAT y SERT, respectivamente; sin embargo, la selectividad por cada transportador varía según el fármaco. Por ejemplo, la venlafaxina inhibe ambas actividades, pero la recaptación de noradrenalina solo ocurre a dosis superiores a 150 mg/día; desvenlafaxina, en cambio, muestra una mayor inhibición del NET en comparación con venlafaxina y duloxetina, teniendo estos afinidad similar por ambos transportadores (12,14).

Los IRSN presentan ventajas de seguridad sobre los TCA, con un perfil similar al de los ISRS. Los efectos secundarios comunes incluyen alteraciones gastrointestinales, alteración del sueño, ansiedad, nerviosismo, agitación y disfunción sexual, así como aquellos asociados a la inhibición de la recaptación de noradrenalina, como boca seca, constipación y mareos (12,33,53,54).

Por último, existe un alto riesgo de síndrome serotoninérgico con Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO) y otras drogas serotoninérgicas, igual que los ISRS (12,14,21). También se debe tener precaución con terapia anticoagulante o con inhibidores enzimáticos: con pacientes con desórdenes bipolares, síntomas maníacos, problemas hepáticos, embarazadas y lactancia, a menos que se evalúe el riesgo/beneficio de la terapia elegida. Los IRSN presentan un alto riesgo de ideación suicida, especialmente en el primer mes de tratamiento, por lo que es crucial monitorear a los pacientes, y así también, el síndrome de discontinuación es más severo con IRSN de acción corta, como la venlafaxina, en comparación con ISRS (12,14,33).

Tabla 5. Resumen sobre generalidades farmacodinámicas de los IRNS

Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad a los IRSN, uso con IMAO
Advertencias y precauciones	<ul style="list-style-type: none"> - Uso concomitante con IMAOS: síndrome serotoninérgico. - En pacientes con presión intraocular elevada o riesgo de glaucoma de ángulos anatómicamente estrechos que no tienen una iridectomía permeable, posible dilatación pupilar y posterior ataque de glaucoma de ángulo cerrado. - Desorden bipolar: precipitación de manía o hipomanía en pacientes susceptibles. . - Aumento del riesgo de ideación suicida, en niños y adolescentes. - Historial de convulsiones. - Uso concomitante con anticoagulantes: riesgo de sangrado. - Evitar retirar tto de forma abrupta. - Síndrome de abstinencia neonatal.
Población para monitorizar.	<ul style="list-style-type: none"> - Adulto mayor, embarazadas, falla hepática, falla renal, lactancia. - Efectos sobre capacidad de conducir y fotosensibilidad.
Reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none"> - GI: Náuseas (muy común), vómito y diarrea, constipación, boca seca (por activación de R- 5HT3 postsinápticos). - SNC: dolor de cabeza. Insomnio, sedación / mareos. - Disfunciones sexuales - Hiponatremia (mayor riesgo en adulto mayor) debido al déficit de secreción de hormona antidiurética (SIADH) - Aumento del riesgo de sangrado (por depleción farmacológica de plaquetas 5-HT). - Cambios en la presión sanguínea: elevación de la presión sanguínea, hipotensión ortostática. - Agitación, discinesias. Parkinsonismo (poco común) y convulsiones (raro) - Reacción de hipersensibilidad y dermatológicas: hiperhidrosis es el más común; reacciones anafilácticas, angioedema, necrosis y eritema multiforme. - Hepatotoxicidad: falla hepática o hepatitis.

Tabla 5. Resumen con los datos farmacodinámicos comunes entre los IRNS comercializados en Chile: venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetine (13,19,32).

4.1.3 Antidepresivos sin clasificación específica.

Según la clasificación propuesta en la tabla I, el grupo de antidepresivos sin clasificación específica sólo posee un par de fármacos con estructura y mecanismo similar. Estos corresponden a los triazolopiridinas o más conocidos como antagonistas de los receptores de serotonina e inhibidores débiles de la recaptación de serotonina (ASIR).

Antagonistas de los receptores de serotonina con estructura triazol piridinas.

A) Aspectos generales.

La Trazodona (anexo 29: figura 14) fue descubierta en Italia en 1960 por los laboratorios de investigación Angelini (Angelini Pharma), siendo desarrollado como antidepresivo de segunda generación. De este grupo, actualmente en Chile se comercializa sólo trazodona, ya que la nefazodona fue discontinuada en 2004 (19,32,53).

B) Farmacocinética.

Las propiedades farmacocinéticas de los ASIR (anexo 30: tabla 26), indican que son compuestos altamente lipofílicos y con buena absorción gastrointestinal. Por otro lado, si bien su metabolismo no está completamente identificado, se cree que son fármacos metabolizados por acción de las enzimas del CYP3A4, generando un metabolito activo denominado mCCP o m-clorofenil piperazina, que podría tener propiedades agonistas de receptor 5-HT y posible acción antidepresiva. Además, la eliminación de estos fármacos es casi completa a través del riñón y las heces (12,13,19,52).

C) Farmacodinamia.

Tanto trazodona como nefazodona poseen algunas características similares (tabla 6), tales como mecanismo de acción: ambos catalogados como “medicamentos sin clasificación específica”, debido a que no está completamente develado su mecanismo de acción, pero se cree que se podría asociar a: inhibición débil de la recaptación de serotonina a través de SERT; antagonismo de receptores 5-HT₂; antagonismo receptor adrenérgico α ₁ y débil antagonismo en receptor H₁. Se cree también que poseen agonismo parcial 5HT_{1A}. Por otro lado, trazodona también inhibe el transportador de serotonina, aunque es notablemente menos potente para esta acción en relación con su bloqueo de receptores 5-HT_{2A} (10,12,13,34).

Sobre los efectos adversos principales de los ASIR son dolor de cabeza, malestar gastrointestinal, fatiga, mareos, ideación suicida y estupor o somnolencia. Algunas bases de datos también reconocen como uno de sus efectos adversos la boca seca, debido a su leve acción anticolinérgica, pero con menor incidencia que los TCA, y, además, pueden causar hipotensión ortostática y prolongación del intervalo QT, debido al bloqueo de receptores α_1 . Sin embargo, nefazodona fue retirada del mercado ya que su uso se asoció a daño hepático severo (10,13,19,32).

Los fármacos ASIR, pueden interactuar con fármacos inhibidores del CYP3A4. Además, si bien es poco claro, se cree que son débiles inhibidores de la recaptación de serotonina, por lo que no deberían administrarse con IMAOs por la posibilidad de generar síndrome serotoninérgico (10,19,31).

En el caso de las contraindicaciones, se requieren consideraciones en pacientes que usan IMAOs y otras drogas serotoninérgicas, además de pacientes con función renal y/o hepática comprometidas. Requiere además monitorización en pacientes con ideación suicida, considerar la toma de un electrocardiograma en pacientes con afecciones cardíacas. Está clasificado como C por la FDA, por lo que, en mujeres embarazadas, se considera de riesgo teratogénico. Y, por último, si bien se desconoce si en la lactancia puede afectar al bebé, no se debe excluir el posible riesgo para el lactante (19,31,52).

Tabla 6. Resumen sobre generalidades farmacodinámicas de los antagonistas serotoninérgicos del tipo triazol piridinas.

Contraindicaciones	Hipersensibilidad, uso con IMAO o fármacos serotoninérgicos;
Advertencias y precauciones	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con problemas cardiovasculares: arritmias, prolongación QT e hipotensión. - Desorden bipolar: precipitación de manía o hipomanía en pacientes susceptibles. . - Aumento del riesgo de ideación suicida, en niños y adolescentes. - Historial de convulsiones. - Somnolencia, sedación, aumenta el riesgo de episodios maniacos o hipomaniacos en px bipolar - Uso concomitante con alcohol e IMAO. - Evitar retirar tto de forma abrupta. - puede causar glaucoma de ángulo cerrado en pacientes con glaucoma de Ángulo abierto. - Alteraciones visuales y priapismo. - Endocrino: hipocalcemia e hipomagnesemia con posible prolongación intervalo QT y muerte súbita; iponatremia por SIADH en adulto mayor. - Hematológicos: sangrado anormal con AINES, aspirina, Warfarina y anticoagulantes. - Síndrome serotoninérgico: drogas serotoninérgicas, IMAOs. - Descontinuar si el paciente necesita cirugía.
Población para monitorizar.	<ul style="list-style-type: none"> - Adultos mayor, embarazadas, falla hepática y/o renal, lactancia, pacientes con ideación suicida, problemas cardíacos. - Efectos sobre la capacidad de conducir.
Reacciones adversas	<p>Serias: Cardiovascular: disritmias, hipotensión (4 al 7%), prolongación del intervalo QT; Inmunológicos: reacción de hipersensibilidad; Neurológico: epilepsia y síndrome serotoninérgico; Psiquiátricos: pensamientos suicidas y suicidio, exacerbación de los síntomas depresivos; Reproductivo: priapismo; Dermatológico: Stevens-Johnson</p> <p>Comunes: GI: constipación (10%, mayor en nefazodona), náusea (21%), vómito, diarrea, xerostomía; Cardio: hipotensión ortostática (nefazodona); Neurológicos: astenia, confusión (7%), mareos (20%), dolor de cabeza (N>T), aturdimiento, somnolencia (T>N), insomnio; Oftálmico: visión borrosa; Psiquiátrico: desórdenes del sueño y nerviosismo; Otros: dolos de espalda y fatiga.</p>

Tabla 6. Resumen con los datos farmacodinámicos comunes entre los antagonistas de receptores de serotonina comercializados en Chile: trazodona; y medicamento no vigente en Chile pero que compararemos para intereses de la tesis: nefazodona(13,19,32).

4.2 Resultados de revisión narrativa y diagrama de flujo.

El número de artículos encontrados fue de 5758, de los cuales 5288 fueron eliminados por no cumplir con los criterios de selección en el título, límite de búsqueda o dentro de las palabras claves del/la autor/a. Luego se procedió a la eliminación de 136 duplicados, más 404 luego de la lectura de resúmenes, y 52 más después de la lectura completa de artículos, ya que no incluían información útil para la comparación entre fármacos “me-too” de los grupos farmacológicos propuestos. Finalmente se seleccionaron 14 artículos

Diagrama de flujo de la revisión sistemática (2010-2019)

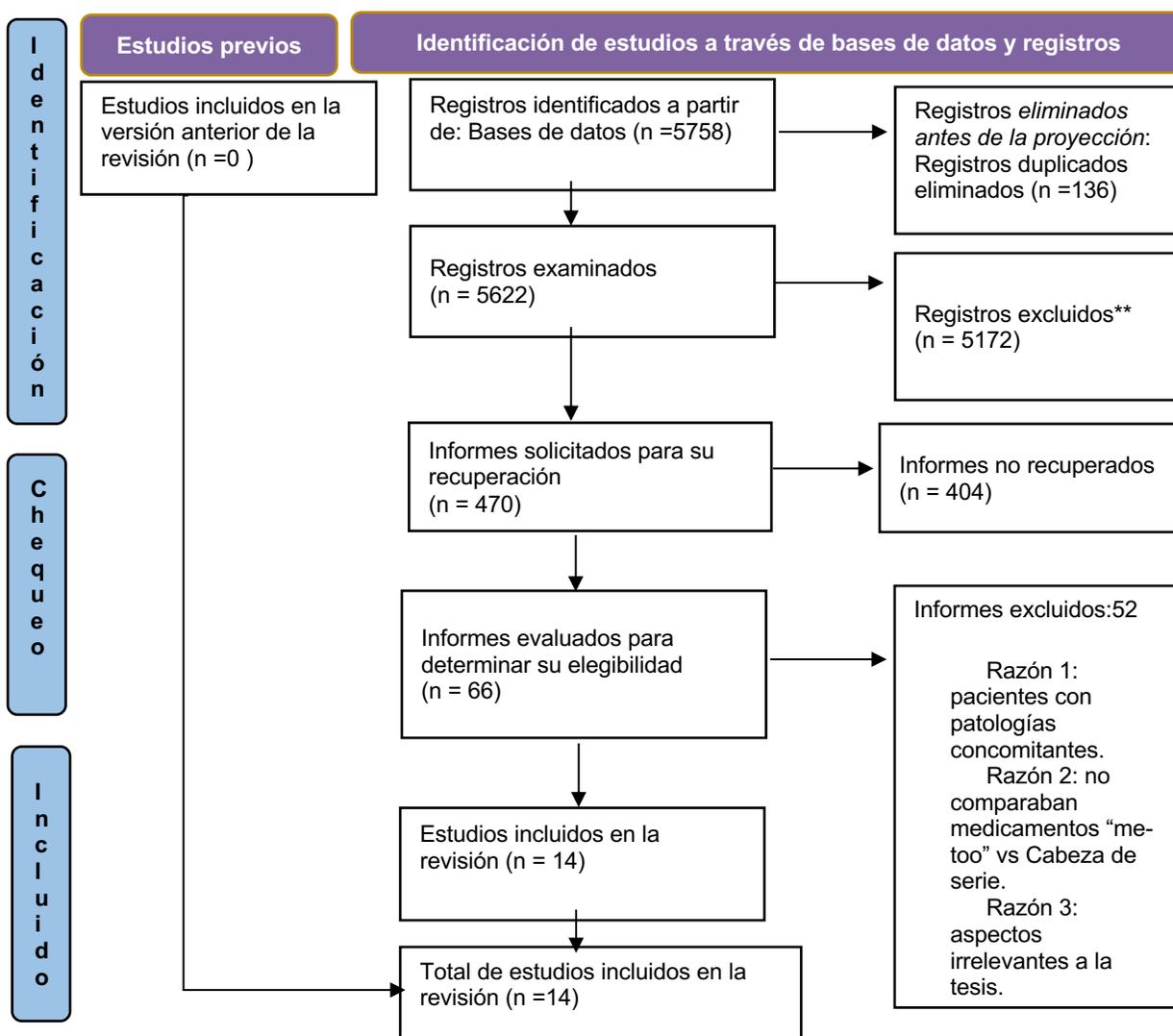


Figura 1: diagrama de flujo según criterios Prisma 2020.

Tabla 6: Datos y resúmenes de las publicaciones revisadas con respecto a la efectividad de los medicamentos antidepresivos.

Autor	País/año	Muestra	Metodología	Resumen de Resultados
Schueler et al. (54)	Alemania /2011	70 estudios	Metaanálisis	Venlafaxina y duloxetina son efectivos en comparación con placebo en tratamientos a corto plazo para la depresión. Venlafaxina es más efectiva que duloxetina, pero no significativamente relevante
Coleman et al. (55)	Australia /2012	27 estudios.	Revisión sistemática	Desvenlafaxina y venlafaxina tienen efectividad similar comparado con placebo. Tasas de respuesta: 39% para venlafaxina y 40% para desvenlafaxina. Tasas de remisión: 23% para desvenlafaxina y 24% para venlafaxina.
Undurraga et al.(56)	Chile /2017	89 informes.	Revisión sistemática	No hay diferencias significativas entre antidepresivos tricíclicos e ISRS en tasas de respuesta o mejora. Limitada evidencia estadística debido al número limitado de ensayos.
Wang et al. (57)	China /2013	17 ensayos	Metaanálisis	Fluoxetina y paroxetina tienen efectividad comparable. La fluoxetina muestra mayor efectividad con tratamientos más largos, mientras que la paroxetina parece disminuir.
Cipriani et al. (66)	Italia /2009	117 ensayos	Revisión sistemática	Escitalopram y sertralina destacan en efectividad versus el cabeza de serie. Fluoxetina es igual de efectiva que fluvoxamina y paroxetina. Duloxetina y venlafaxina tienen efectividad similar. Se destaca la necesidad de más investigación.
Cipriani et al. (67)	Inglaterra /2018	522 ensayos	Revisión sistemática	Amitriptilina es más efectiva que clomipramina. Sertralina y escitalopram muestran mejor efectividad y aceptabilidad que fluoxetina dentro de los ISRS. Duloxetina y venlafaxina tienen efectividad similar. Trazodona es ligeramente más efectiva que nefazodona.
Qin et al. (58)	China /2017	14 estudios	Revisión sistemática	Evidencia limitada sugiere mayor respuesta con antidepresivo paroxetina en el tratamiento de la depresión en pacientes post infarto. además, fluoxetina es más efectiva que citalopram y sertralina.
Imperadone et al.(22)	Italia /2012	37 estudios	Revisión sistemática	No hay evidencia que citalopram sea más o menos efectivo que fluoxetina, siendo más efectivo que paroxetina, pero menos efectivo que escitalopram.
Magni et al. (59)	Italia /2013	171 estudios	Revisión sistemática	Los medicamentos sertralina y escitalopram son más efectivos que fluoxetina. Fluvoxamina perfil similar al cabeza de serie, siendo paroxetina el menos efectivo comparado con fluoxetina.
Llorca et al(60)	Inglaterra /2014	57 estudios	Análisis de meta regresión indirecta.	Vortioxetina efectividad similar a sertralina y escitalopram. Si bien Desvenlafaxina es más efectiva, venlafaxina y duloxetina no tienen diferencias significativas en cuanto a la efectividad.

Tabla 25: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la efectividad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Tabla 7: resúmenes de publicaciones revisadas con respecto a la seguridad de los medicamentos antidepresivos.

Autor(es)	País/Año	Muestra	Metodología	Resultados Destacados
Schueler et al (56)	Alemania /2011	70 estudios	Metaanálisis	Duloxetina tiene una mayor tasa de abandono por efectos adversos comparado con venlafaxina
coleman et al	Australia /2012	27 ensayos	Revisión sistemática	No hay diferencia en tolerabilidad y seguridad entre venlafaxina y desvenlafaxina, pero si en su incidencia en náuseas como en abandono de tratamiento, a favor de desvenlafaxina.
Cipriani et al.	Inglaterra /2018	522 ensayos	Revisión sistemática	Para los TCA no hay diferencias significativas en cuanto a la aceptabilidad de los medicamentos amitriptilina y clomipramina. Para los ISRS, escitalopram y vortioxetina presentan una ventaja no significativa frente a fluoxetina con respecto a la aceptabilidad. Tampoco hay ventajas o diferencias significativas en cuanto a la aceptabilidad de venlafaxina y duloxetina, ni para trazodona y nefazodona.
Alberti et al	Italia /2015	276 ensayos	Revisión sistemática.	En caso de incidencia de insomnio, escitalopram posee mayor riesgo, y citalopram y sertralina serían los más seguros. Por otro lado, desvenlafaxina es la con mayor incidencia en insomnio, y venlafaxina y duloxetina poseen un perfil de seguridad similar.
Qin et al.	Chino /2017	14 estudios	Revisión sistemática	Con respecto a la aceptabilidad, paroxetina y sertralina son más seguros que el fármaco cabeza de serie, que es más aceptado que citalopram. En cambio, con respecto a la tolerabilidad, presenta más abandono de tratamiento que sertralina y citalopram.
Cipriani et al	Italia /2012	37 estudios.	Revisión sistemática.	Citalopram no es más ni menos seguro que los otros ISRS con respecto a tasa de abandono o aceptabilidad.
Magni et al. (80)	Italia/2013	171 estudios	Revisión sistemática	Aceptabilidad: Escitalopram tiene leve ventaja sobre fluoxetina. Discontinuación por Adversos: Sertralina y escitalopram presentan menor abandono por efectos adversos que fluoxetina; mientras que paroxetina y citalopram presentan mayor tasa de abandono que fluoxetina. Fluvoxamina presenta un perfil de seguridad igual que fluoxetina en cuanto a abandono de tratamiento.
Llorca et al. (81)	Reino Unido/2014	57 estudios, 18,326 pacientes	Meta-regresión indirecta	Vortioxetina vs. Otros Antidepresivos: Vortioxetina muestra perfil más tolerable que escitalopram y sertralina. Duloxetina tiene mejor perfil de tolerabilidad que desvenlafaxina, y muy similar a venlafaxina
Wang et al. (65)	China/2013	17 ensayos	Revisión sistemática	Abandono de Tratamiento: Ligera ventaja de fluoxetina sobre paroxetina, no estadísticamente significativa.

Tabla 7: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la seguridad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

4.2.1 Análisis de los Resultados:

4.2.1a. Análisis de Efectividad.

Los resultados son catalogados según: i) mejoría o variación media de las escalas de evaluación de depresión, ii) respuesta o disminución del 50% en su puntaje, y iii) remisión o puntuaciones ≤ 7 , según evaluación de escala de Hamilton.

A) TCA:

La revisión sistemática (RS) Undurraga y cols. (56) compara la efectividad de los TCA según el porcentaje de mejora o la variación en la última evaluación basada en escalas de depresión, señalando que amitriptilina es el más efectivo (66.8%, OR: 2,01) comparado con imipramina (48.7%, OR:0,94) y clomipramina (60.6%, OR: 1.54). Sin embargo, basados en la respuesta del tratamiento, clomipramina es el más efectivo, con un 63.5% (OR: 1.74) de pacientes que logran la disminución del 50% en su puntaje según ED, superando a imipramina con 47.5% (OR:0.90) y amitriptilina con 53.8% (OR: 1.16).

Contrariamente, la RS Cipriani y cols. (61), sugiere que existe una ventaja no significativa de amitriptilina sobre su análogo clomipramina (OR 1.24). Por lo tanto, aunque amitriptilina parece ser más efectiva que el cabeza de serie y que su análogo clomipramina, los resultados no son estadísticamente significativos.

B) ISRS:

Al evaluar el grupo de los ISRS, se encontraron investigaciones que entregan evidencia sobre la comparación según efectividad basados en mejoría, respuesta y remisión.

Efectividad según mejoría: Según la RS Magni y cols. (59), sertralina, escitalopram y citalopram son más efectivos que el cabeza de serie fluoxetina en términos de mejoría (OR 0.09, 0.07 y 0.06 respectivamente). Sin embargo, el estudio de Undurraga y cols. (56), muestra resultados diferentes, destacando a citalopram como el más efectivo (60.6%, OR: 1.54) seguido de escitalopram (57.7%, OR:1.36) en comparación al cabeza de serie fluoxetina (53.8%, OR: 1.16). Si bien los resultados de este estudio no son considerados significativos clínicamente, la revisión de Cipriani y cols.(22) respalda lo anterior, indicando que citalopram es más efectivo que fluoxetina (SMD 1,03). Además, este estudio sugiere que escitalopram es más efectivo que citalopram (OR 1.47); y paroxetina (OR 0.65).

Por otro lado, el metaanálisis Qin y cols.(58), discrepa, sugiriendo que escitalopram y sertralina son más efectivos que fluoxetina (SMD -0.15 y -0.34), señalando que paroxetina es más efectivo que fluoxetina (SMD -0.81). Si bien, no hay un consenso claro sobre el orden de efectividad, la evidencia sugiere que el fármaco más efectivo de este grupo farmacológico podría ser escitalopram.

Efectividad según respuesta: La RS de Magni y cols.(59), sertralina y paroxetina son más efectivos que fluoxetina (OR 1.37 y 1.23), mientras que fluvoxamina y escitalopram muestran un perfil similar al de fluoxetina (OR 1); y citalopram sería menos efectivo (OR 0.6). En segundo lugar, el metaanálisis Wang y cols. (57) indica que, paroxetina y fluoxetina tienen una respuesta similar a las 12 semanas de tratamiento (OR 1.03); y tercero, el estudio de Cipriani y cols. (62) concluye que escitalopram y sertralina son más efectivos que fluoxetina (OR 0.81 y OR 0.70); escitalopram muestra ventajas no significativas sobre otros ISRS en cuanto a la respuesta en 8 semanas de tratamiento promedio: dice también que vortioxetina también muestra una ventaja no significativa en comparación con escitalopram (OR 0.81); y por último, concuerdan que el antidepresivo fluvoxamina posee una efectividad similar a fluoxetina (OR cercano a 1). Para concluir, los resultados de la RS Undurraga y cols. (56), señalan que escitalopram posee un mayor porcentaje de respuesta al compararlo con fluoxetina (70% OR: 2.33 vs 59.2% OR: 1.45 respectivamente), siendo el único más efectivo que el de cabeza de serie.

Efectividad basada en remisión: la RS Cipriani y cols. (22) muestra que tanto escitalopram como fluoxetina son más efectivos que citalopram (SMD 1.26 escitalopram vs citalopram y -0.17 a favor de fluoxetina vs citalopram).

C) IRSN:

La RS Schueller y cols. (54), indica que duloxetina y venlafaxina no muestran diferencias significativas en cuanto a la respuesta comparada con placebo, ni entre sí (OR 0.75). Los resultados de Cipriani y cols.(61), coinciden en que venlafaxina podría tener una mejor respuesta que duloxetina (OR 0.96), pero no estadísticamente significativa. Al evaluar la tasa promedio de respuesta, el metaanálisis Coleman y cols. (55) menciona que no hay diferencias significativas entre venlafaxina y desvenlafaxina en comparación con placebo; ambos medicamentos tienen tasas de respuestas similares (alrededor del 50%), y también son similares en términos de remisión (23% aproximadamente, OR: 0.3).

D) Trazodona – nefazodona.

La RS Cipriani y cols. (61), permite la comparación cabeza a cabeza, indicando que nefazodona tiene una ventaja no significativa en relación con la molécula cabeza de serie trazodona (OR 1.18) en cuanto a la respuesta.

4.2.1b. Análisis de Seguridad.

Con respecto a la seguridad del tratamiento, las investigaciones expresan los resultados según abandono de tratamiento, o por severidad e incidencia de los efectos adversos.

- *Abandono de tratamiento:* Los resultados encontrados, están divididos en dos clasificaciones según su definición, aceptabilidad o abandono de tratamiento por cualquier motivo y tolerabilidad o tasa de abandono de tratamiento por efectos secundarios.

A) **TCA:** La RS Cipriani y cols. (61), indica que, al comparar los antidepresivos clomipramina y amitriptilina, éste último, presenta menor tasa de abandono de tratamiento (OR 0.79), por lo que sería más seguro, pero no es un resultado estadísticamente significativo. En cuanto a la tolerabilidad de este grupo farmacológico, no hay datos disponibles.

B) **ISRS:** En cuanto a la aceptabilidad, al considerar la tasa de abandono de tratamiento, la RS Magni y cols. (59) indica que escitalopram demostró ser más seguro que fluoxetina (OR 1.53) y que otros ISRS. Este mismo estudio menciona que no hay diferencias entre el antidepresivo fluoxetina y los otros ISRS en cuanto a abandono de tratamiento por ineficacia y por efectos adversos; la RS Cipriani y cols. (62) también señala que escitalopram (OR 0.87) y vortioxetina (1.46), son más seguros que el cabeza de serie fluoxetina en cuanto a aceptabilidad; este estudio además apunta a que fluvoxamina como el fármaco menos seguro (OR 0.82) y sitúa a paroxetina, citalopram y sertralina como fármacos con perfil de seguridad similar a fluoxetina (OR cercano a 1).

Por otro lado, el metaanálisis de Magni y cols. (59) concluye que sertralina y escitalopram tienen menos abandono del tratamiento por efectos adversos en comparación con fluoxetina (OR 1.25 y 1.17 respectivamente); mientras que fluvoxamina no presenta diferencias significativas con fluoxetina (OR 1.06), por otro lado, citalopram y paroxetina tienden a ser menos tolerados debido a sus efectos adversos, que fluoxetina (OR 0.64 y 0.85 respectivamente). Estos datos son contrastados por Qin y cols. (58), donde se sugiere que citalopram (OR 3.93), sertralina (OR 0.41) y paroxetina (OR 0.19) son mejor tolerados que fluoxetina. Por otro lado, el estudio Wang y cols. (57) no encontró una diferencia significativa en cuanto a la tasa de abandono entre fluoxetina y paroxetina (OR 0.95). Finalmente, el estudio comparativo de Llorca y cols. (60), dice que, en comparación a placebo, la vortioxetina posee un mejor perfil de tolerabilidad (OR 1.58) y al comparar directamente escitalopram y sertralina con vortioxetina, no muestra una diferencia significativa en tolerabilidad; por lo tanto, se sugiere que vortioxetina es más seguro que fluoxetina, pero se necesita más investigación para confirmarlo.

C) **IRSN:** La RS Cipriani y cols. (62) apuntan a duloxetina es menos aceptado por cualquier motivo, que venlafaxina (OR 1,12, OR 1,18), pero estos datos son considerados estadísticamente no significativos. La RS Schueler y cols. (54) aporta a la conclusión anterior, concluyendo que duloxetina es menos tolerado por efectos adversos (OR 1.79) en comparación con el cabeza de serie venlafaxina; por otro lado, la RS Coleman y cols. (55) ponen al fármaco desvenlafaxina (9%, OR: 0.11), con una ventaja no significativa sobre venlafaxina (16%, OR: 0.19). Por último, los datos del estudio de meta regresión Llorca y cols. (60), señalan que duloxetina y desvenlafaxina (OR 2.1 y 2.84 respectivamente), son mejor tolerados que venlafaxina (OR 3.39).

D) **Trazodona y nefazodona:** En cuanto a la aceptabilidad de trazodona y nefazodona, según Cipriani y cols. (61) ambos muestran un perfil muy similar (OR 0.98). No se encontraron datos que comparan la tolerabilidad de ambos.

- *Incidencia/severidad de efectos adversos.*

A) **TCA:** No hay evidencia disponible.

B) **ISRS:** Al considerar la incidencia de efectos adversos para los antidepresivos ISRS, la RS Cipriani y cols. (63) señala que no hay una diferencia significativa entre citalopram y los otros fármacos ISRS, siendo muy similar al antidepresivo cabeza de serie fluoxetina (OR 1.10).

Con respecto a incidencia y severidad de efectos adversos, en los resultados se destaca:

- *Fatiga:* la RS Cipriani y cols. (63), dice que el fármaco citalopram tiene mayor incidencia en generar fatiga que escitalopram (OR 0.31), pero no hay datos comparativos con el cabeza de serie fluoxetina.
- *Dolor de cabeza:* Según Cipriani y cols. (63), el fármaco citalopram es más seguro en cuanto a la incidencia en dolores de cabeza versus sertralina (OR 0.55). No hay datos comparativos con fluoxetina.
- *Deterioro cognitivo:* El metaanálisis de Baune y cols. (64), revela que al evaluar deterioro cognitivo a través de la prueba DSST, los usuarios de vortioxetina presentan menos deterioro en comparación al uso de fluoxetina (SMD 0.578) y escitalopram (SMD 0.579). Además, citalopram y sertralina también muestran ventaja sobre fluoxetina en esta evaluación (SMD 0.25 aproximadamente), mientras que escitalopram no presenta diferencias significativas (SMD 0.001).
- *Síndrome de discontinuación:* La RS Davies y cols. (65) indica que paroxetina es menos segura que fluoxetina (68.3% vs 40%).
- *Riesgo episodios convulsivos/convulsiones:* Al evaluar el riesgo de episodios convulsivos/convulsiones asociadas al uso de ISRS según NNH (número necesario para dañar), el estudio Hill y cols. (66) reveló que los fármacos menos seguros que el medicamento cabeza de serie fluoxetina (NNH 6.7), serían citalopram y paroxetina (NNH 7,1 ambos). Los fármacos más seguros comparados con fluoxetina serían escitalopram (NNH 5.2) y sertralina (NNH 5.5). Sin embargo, el autor asume que todos los medicamentos ISRS tienen incidencia en la aparición de estos efectos adversos, y que los datos no son significativos sobre el riesgo de sufrir convulsiones.

- *Insomnio*: la RS Alberti y cols. (67) comparó con placebo, muestra diferencias no concluyentes en la incidencia de este efecto adverso entre los ISRS, sin embargo, también indica que los usuarios de citalopram y fluoxetina poseen un riesgo mayor de sufrir insomnio.
- *Somnolencia*: Los resultados obtenidos por la RS Alberti y cols.(67) ponen a escitalopram, citalopram, fluoxetina y sertralina, como drogas con un perfil de seguridad similar (OR cercano a 2), siendo más seguros que paroxetina y fluvoxamina (OR 3 y 4,9 respectivamente).
- *Rechinar de dientes o bruxismo*: el documento Garret y cols.(69), a pesar de los escasos datos clínicos, apuntó a que en general los ISRS presentan una incidencia similar de dolor mandibular, rechinar de dientes y trismus (43 - 46.7%).

C) IRSN: la RS Coleman y cols.(55) muestra que no hay datos estadísticos relevantes para hacer una comparación con sus análogos; sin embargo, la evidencia apuntaría a que desvenlafaxina tendría menor incidencia en efectos adversos (27%) comparada con fluoxetina (38%).

- *Síndrome de discontinuación*: Davies y cols. (65) señalan que duloxetina presenta una menor incidencia que venlafaxina (40% vs 67%).
- *Insomnio*: Alberti y cols.(67), si bien la evidencia clínica no es concluyente, dice que, en comparación con placebo, tanto desvenlafaxina, duloxetina y venlafaxina poseen una incidencia similar (OR de aprox. 2).
- *Somnolencia*: los resultados obtenidos por Alberti y cols. (67) revelaron que duloxetina, desvenlafaxina y venlafaxina, tienen un perfil de seguridad similar (OR cercano a 3) y mayor incidencia que los antidepresivos del grupo ISRS. La evidencia también sugiere que desvenlafaxina es el que posee el mayor riesgo de generar somnolencia seguido por duloxetina.

D) Trazodona y Nefazodona: No hay datos disponibles.

Discusión

El estudio se enfoca en los medicamentos que existen en el mercado en Chile, con excepción de la nefazodona. Aunque no hay diferencias significativas en cuanto a seguridad y efectividad, los resultados muestran que los medicamentos antidepresivos, poseen una variabilidad en efectos secundarios, siendo el grupo más seguro los ISRS, debido a que presentan menor incidencia y gravedad de los efectos adversos, lo que puede mejorar la adherencia al tratamiento; mientras que los menos seguros serían los ATC y los fármacos del grupo trazodona/nefazodona. Respecto a los TCA, la RS no encuentra datos claros sobre la superioridad de un fármaco por sobre otros en términos de efectividad, debido a que ninguno de los datos es considerado estadísticamente significativo.

Para los ISRS, los resultados de la revisión sistemática abarcan tres conceptos principales: 1) mejoría del paciente o variación media, donde no hay datos estadísticamente relevantes, aunque sugiere que escitalopram y sertralina serían los fármacos más efectivos; 2) en términos de respuesta o disminución del 50% en las escalas de evaluación, que si bien no hay consenso, el estudio más completo, Cipriani y cols. (2012), pone a escitalopram y sertralina como los únicos que muestran resultados estadísticamente significativos en comparación con fluoxetina; y 3) con respecto a los pacientes que remitieron, la evidencia señala nuevamente a escitalopram como el más efectivo.

Considerando lo anterior, la evidencia sugiere que escitalopram es el medicamento más efectivo, en comparación no solo a el fármaco cabeza de serie fluoxetina, sino también a los otros ISRS. Sin embargo, la mayoría de estos resultados no son estadísticamente significativos, por lo que la evidencia es poco clara en cuanto a la superioridad de un antidepresivo por sobre otro, por lo que se sigue considerando que todos poseen una efectividad muy similar al fármaco cabeza de serie fluoxetina. La evidencia sobre los IRSN tampoco proporciona claridad en cuanto a la respuesta, variación promedio y remisión. Se asume que tienen un perfil de efectividad muy similar, al igual que en el caso de los fármacos nefazodona y trazodona.

En resumen, según los resultados de esta tesis, la efectividad de los medicamentos antidepresivos análogos es similar a la de los medicamentos cabeza de serie; y si bien, la información recopilada es escasa, existe evidencia de otras investigaciones posteriores a esta (71,72), cuya conclusión es la misma: “los antidepresivos me-too” poseen una

efectividad similar entre sus análogos y el fármaco cabeza de serie. Sin embargo, las guías clínicas sugieren agotar las alternativas de medicamentos antidepresivos ya que pueden ser más efectivos en pacientes con depresión más grave o resistente al tratamiento inicial.

La elección del medicamento antidepresivo basada en los efectos secundarios debe considerar las características individuales del paciente y una evaluación exhaustiva de los beneficios y riesgos de cada medicamento. Los fármacos “me-too” pueden presentar ventajas en términos de seguridad, debido a que presentan variaciones, como, por ejemplo: tasa de abandono por efectos secundarios, frecuencia y severidad de los efectos adversos de cada fármaco; Esto, representa una alternativa para aquellos pacientes que no responden a los “fármacos de primera línea”.

La evaluación de seguridad basada en efectos adversos, expuestos en las tablas obtenidas desde los estudios pivotaes (anexo), sólo se compara con placebos y no directamente con el fármaco cabeza de serie o con medicamentos análogos. En estos estudios los pacientes que tomaban placebo alcanzan un porcentaje de incidencia muy similar a los generados por los medicamentos activos en algunos síntomas. Esto hace necesario considerar siempre el “efecto placebo”, debido a que, estudios previos como Leuchter y cols. (73) sugieren que, en muchos casos, no hay una diferencia significativa entre un tratamiento terapéutico con fármacos y con placebo; y, en segundo lugar, según Rutherford y cols. (74) la expectativa del paciente juega un papel importante en los resultados obtenidos por la terapia o por placebo.

Con respecto a los TCA, los resultados sugieren un bajo perfil de seguridad, basado en la incidencia y la gravedad de efectos adversos. Aunque la amitriptilina, muestra una menor tasa de abandono del tratamiento, en comparación con otros, como se indica en la RS Cipriani y cols. (61), la falta de comparación con el fármaco cabeza de serie imipramina, limita esta conclusión.

Los fármacos ISRS, tienen un perfil de seguridad favorable, y se recomiendan en las guías clínicas de manejo de depresión chilena y española, como primera línea de tratamiento (excepto paroxetina) (7,75). Esta recomendación considera la alta frecuencia de efectos adversos gastrointestinales y a nivel sexual, además de la alta incidencia en efectos adversos centrales, diferenciándolos como los tratamientos más adecuados para el

paciente, considerando la severidad y frecuencia de los efectos adversos. Con respecto a la tasa de abandono de tratamiento de los ISRS, todos presentan un perfil muy similar con el cabeza de serie. De todas formas, se considera a escitalopram como más seguro en comparación a fluvoxamina y paroxetina. En cuanto a la tolerabilidad, pese a que la evidencia no es concluyente, parece sugerir que escitalopram sería el mejor tolerado.

Si bien, los IRSN presentan un perfil similar entre ellos en muchos aspectos, aun así, poseen diferencias en la frecuencia de aparición de ciertos efectos adversos, lo que podría ayudar a tomar una decisión más adecuada al elegir el tratamiento para un paciente. Aunque no hay datos estadísticamente significativos, tienen menor tasa de abandono por efectos adversos los fármacos análogos IRSN versus venlafaxina.

Para el grupo de fármacos no específicos, más conocidos como antagonistas de los receptores serotoninérgicos (ASIR), se observa que hay un perfil de seguridad similar entre sí. El fármaco nefazodona fue retirado del mercado debido al alto riesgo de daño hepático, y el fármaco cabeza de serie trazodona, tiene una alta incidencia de daño hepático, somnolencia y mareos. En resumen, los resultados indicarían que poseen una efectividad similar, mientras que no hay datos para comparar la seguridad del grupo farmacológico.

Según las guías clínicas, es necesario ver tanto la incidencia como la severidad de los efectos adversos de los fármacos antidepresivos, debido a que los estudios de tipo pivotaes son antiguos, con muestras pequeñas y a menudo carecen de datos cuantitativos claros. Además, la mayoría de estos documentos compara con placebo, en lugar de comparar con un fármaco activo; se sugiere que los estudios clínicos, incluyan la comparación directa con los fármacos cabeza de serie, para determinar si las nuevas moléculas representan una mejora terapéutica, o solo una nueva alternativa patentada para justificar los gastos de investigación (76).

La medición de efectividad y seguridad en el tratamiento de la depresión puede ser imprecisa debido a metodologías poco certeras, como el uso de escalas o instrumentos son poco sensibles para evaluar la sintomatología depresiva o los efectos adversos. Por ejemplo, en el estudio Baune y cols (64) homologa el resultado de la capacidad del paciente para digitar símbolos en un tiempo determinado, con dificultades cognitivas o un menor coeficiente intelectual, lo que puede conducir a conclusiones erróneas sobre la relación

entre el uso de medicamentos y el deterioro cognitivo, siendo un error conceptual y metodológico.

Además, el auto-reporte del paciente al evaluar la seguridad y la mejoría de los síntomas depresivos puede influir en los resultados y generar sesgos, sobre todo si el estudio no considera el estado previo del paciente y comorbilidades que afecten la seguridad del tratamiento.

La metodología para evaluar efectividad, la diversidad de nomenclaturas y definiciones, dificultan agrupar los resultados entre los autores, afectando también la precisión al referirse a un criterio de evaluación. Por ejemplo, al evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento, aquellos que disminuyeron más de un 50% el último puntaje obtenido en la medición de ED, fueron considerados como pacientes que “responden al tratamiento”; mientras que aquellos cuyo puntaje fue inferior al 50% fueron considerados “pacientes que no responden” dejando afuera a quienes experimentaron evolución favorable, pero no alcanzaron el umbral establecido por el término, dando lugar a falsos negativos, como lo señala Naudet y cols. (76, 79).

Limitaciones

La revisión enfrenta limitaciones importantes, principalmente debido a la escasez de datos de los medicamentos "me-too" en comparaciones con el cabeza de serie del grupo. Esta falta de información se debe a la falta de estudios de comparación directa, lo que obliga a basarse en gran medida en estudios comparativos indirectos, lo cual podría afectar la robustez de las conclusiones y la confiabilidad de las comparaciones.

Aunque se intentó recopilar información relevante y completa, la falta de datos específicos pueden haber comprometido la exhaustividad y la precisión del análisis, considerando, además, que este estudio está sujeto a las limitaciones de las habilidades y experiencias del investigador, lo que podría haber influido en los resultados.

Por otro lado, esta revisión podría tener sesgo de selección, dado que se limitó a la búsqueda de artículos con criterios de idioma, muestra y fecha de publicación específicos. Esto podría llevar a una falta de representación de la literatura disponible, como el tratamiento de depresión en niños, niñas y adolescentes, embarazadas y otras

comorbilidades, de manera que, al excluir diferentes poblaciones, se podría generalizar los resultados.

Conclusiones

Se logró identificar, describir y definir las familias de antidepresivos que cuentan con fármacos "me-too" y sus características farmacológicas y farmacológicas. Esto ha sentado bases sólidas para comparar estos medicamentos análogos con los "cabeza de serie" en términos de efectividad, seguridad y frecuencia de eventos de interés para los pacientes.

El análisis reveló que las familias de antidepresivos con fármacos "me-too" comparten similitudes farmacológicas con los antidepresivos "cabeza de serie". Esta identificación y descripción proporciona una base concluyente para la posterior comparación de estos grupos de antidepresivos.

Al comparar la **efectividad** de los antidepresivos "me-too" con los "cabeza de serie," los resultados sugieren que los medicamentos "me-too" no muestran diferencias significativas en términos de efectividad. Mientras que, en aspectos de **seguridad**, los resultados indicaron que, en general, los medicamentos "me-too" presentan un perfil de seguridad similar a los "cabeza de serie". Sin embargo, hubo diferencias en la incidencia de efectos secundarios específicos, tales como disfunción sexual, cambios en el peso corporal, hipotensión ortostática, etc. Por lo que es necesario considerar principalmente este parámetro al momento de elegir un tratamiento farmacológico.

Así, el conjunto de estos hallazgos sugiere que los antidepresivos "me-too" son una alternativa viable a los "cabeza de serie" en el tratamiento de la depresión, ya que no muestran diferencias significativas en efectividad y generalmente presentan perfiles de seguridad similares. Sin embargo, es esencial considerar las diferencias en efectos secundarios específicos para los pacientes al tomar decisiones terapéuticas.

Esta memoria de título no proporciona una base sólida para la toma de decisiones clínicas al evaluar la idoneidad de los antidepresivos "me-too" en la práctica clínica, pero sí sugiere, considerar las preferencias y necesidades individuales de los pacientes al seleccionar el tratamiento más adecuado para la depresión.

En cuanto a la optimización de recursos, se ha notado que estos estudios tienen el potencial de contribuir a una asignación más eficiente de los recursos en el sistema de salud. Esto se logra al identificar medicamentos "me-too" que son igualmente efectivos que los cabezas de serie, lo que permite a los profesionales de la salud optar por opciones más económicas sin comprometer la calidad del tratamiento.

Dentro de las limitaciones del estudio, se podría considerar el sesgo de selección, dado que los criterios de inclusión y exclusión dejan fuera investigaciones y poblaciones, de manera que para futuras revisiones se requiere una ampliación de los criterios de búsqueda para incluir a la diversidad de poblaciones para garantizar una representación más fiable de la realidad de las personas que han sido diagnosticadas.

Una de las limitaciones principales de este estudio, fue la escasa disponibilidad de datos sobre comparaciones directas entre medicamentos "me too" y el cabeza de serie. Por esto es importante no reducir la investigación a comparar medicamentos con placebo, de manera que es crucial realizar investigaciones comparativas, y proponer medicamentos más efectivos y/o seguros que los tratamientos anteriores, o que al menos presenten alguna ventaja sobre los cabeza de serie.

En el ámbito regulatorio, los resultados de estos estudios pueden tener un impacto crítico significativo, ya que se ha notado que las empresas farmacéuticas como reguladores de medicamentos no utilizan información de comparación directa para tomar decisiones más informadas sobre la aprobación y el etiquetado de medicamentos similares. Por lo que es necesario aumentar la fiscalización a medicamentos nuevos del tipo "me too" propuestos por la industria farmacéutica, requiriendo estudios comparativos directos para la aprobación y posterior distribución de nuevos medicamentos

Bibliografía.

1. Depresión [Internet]. depression. 2020 [citado 21 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Organización Mundial de la Salud. Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales. Organ Mund la Salud Of Reg para las Américas. 2017. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34006/PAHONMH17005-spa.pdf>. Accedido el 28 de abril de 2021.
3. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates.
4. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados. Dep Epidemiol Div Planif Sanit Subsecr Salud Pública [Internet]. 2017 [citado 21 de enero de 2021];106–11. Disponible en: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
5. Desarrollo D de E y. Análisis de Licencias Médicas y Gasto en Subsidios por Incapacidad Laboral en el Sistema Isapres. 2013;18.
6. Carlos J, Madrid C. Estado neoliberal y gasto público en psicofármacos en el Chile contemporáneo. *Psicol Conoc y Soc*. 2018;8(2):50–70.
7. Políticas S De, Institutos R. Ministerio de Salud. guía Clin AUGÉ depresion, Minsal 2013. 2013;7428.
8. Heerlein A. Tratamientos farmacológicos antidepresivos [Internet]. Vol. 40, *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*. Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía; 2002 [citado 8 de marzo de 2022]. p. 21–45. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272002000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
9. Rodríguez Minguela MR. Aspectos neurobiológicos de la depresión en pacientes consumidores de cocaína. 2015;295. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2015/hdl_10803_298322/mrrm1de1.pdf
10. Anderson. *Fundamentals of clinical psychopharmacology*. 2015.
11. Guadarrama L, Escobar A ZL. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión *Revista de la Facultad de Medicina*. *Rev La Fac Med*. 2006;49(2):66–72.
12. Dale R and. *Farmacología* 8va edición. Vol. 13, *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. 1967. 15–38 p.
13. Goodman&Gilman's. *Las bases farmacológicas de la terapéutica* 12th ed. 2012.
14. Sánchez AJ. *Psicofarmacología De La Depresión*. C *Psicobioquímica* [Internet]. 2013;2:37–51. Disponible en: http://www.psicobioquimica.org/cancer_depresion_1.html
15. Clasificación ATC - Antidepresivos - *Vademecum España* [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.com/atc/n06a>
16. Ibarra HS. *Manuel de Psicofarmacología clínica* 2da edición. segunda. Santiago, Chile: editorial mediterraneo; 2016. 268 p.
17. María A, Arango A. Two dimensions of the “me too” strategy: consumer and organization. :123–47.
18. Aronson JK, Green AR. Me-too pharmaceutical products: History, definitions, examples, and relevance to drug shortages and essential medicines lists [Internet]. Vol. 86, *British Journal of Clinical Pharmacology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2020 [citado 18 de octubre de 2021]. p. 2114–22. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.14327>
19. Drug Comparison search - MICROMEDEX [Internet]. [citado 8 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/178655/ND_PR/e

videncexpert/ND_P/videncexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/345E7B/ND_PG/videncexpert/ND_B/videncexpert/ND_AppProduct/videncexpert/ND_T/videncexpert/PFActionId/videncexpert.CompareD

20. Jauregui Presa I. Antihistaminicos H1: Revision. *Alergol e Inmunol Clin*. 1999;14(5):300–12.
21. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Mcguire H, et al. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression [Internet]. Vol. 2010, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2010 [citado 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006114.pub2/full>
22. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 11 de julio de 2012 [citado 10 de marzo de 2021];(7). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006534.pub2/full>
23. Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespidi C, Magni LR, Rizzo C, et al. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression [Internet]. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014 [citado 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006531.pub2/full>
24. Watanabe S, Suemaru K, Inoue N, Imai K, Aimoto T, Araki H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of drug interaction following oral administration of imipramine and sodium alginate in rats.
25. REPUBLICA DE CHILE MINISTERIO DE SALUD SUBSECRETARIA REDES ASISTENCIALES DPTO. ASESORIA JURIDICA JMV/ISZ/SPJ/HLC APRUEBA NORMA GENERAL TECNICA N° 113, SOBRE ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE LOS COMITES DE FARMACIA Y TERAPEUTICA PARA LA RED ASISTENCIAL DE SALUD PÚBLICA EXENTA N° 504.
26. Salud ministerio de. resolucion exenta 504 [Internet]. [citado 10 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.ssoquimbo.cl/gob-cl/documentos/files/inred/farmacia/28-05-2018/Norma General Tecnica N 113 Organizacion y Funcionamiento de los CFT de la Red Asistencial.pdf](https://www.ssoquimbo.cl/gob-cl/documentos/files/inred/farmacia/28-05-2018/Norma%20General%20Tecnica%20N%20113%20Organizacion%20y%20Funcionamiento%20de%20los%20CFT%20de%20la%20Red%20Asistencial.pdf)
27. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, in Spanish]. *Cochrane Collab* [Internet]. 2011;(March):1–639. Disponible en: www.cochrane-handbook.org
28. PRISMA Checklist [Internet]. Vol. 2016. 2020. Disponible en: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist.aspx>
29. Consulta Productos Registrados [Internet]. [citado 29 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>
30. Dr. Guillermo Díaz Araya Laboratorio de Farmacología Molecular Julio 2018. 2018;
31. Investigaciones V De, Presentación UDCAF De, Grado P De. Estudio de casos de reacciones adversas e intoxicaciones con antidepresivos tricíclicos notificados en Bogotá D.C. 2013;1–64.
32. Meyler. *Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs*. 2009. 2016. 7–12 p.
33. Medina J G de LM. Efectos secundarios de los antidepresivos | *Vigilia-Sueño* [Internet]. 2016 [citado 8 de marzo de 2022]. p. 48–57. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-vigilia-sueno-270-articulo-efectos-secundarios-antidepresivos-13062069>
34. ★ AMITRIPTILINA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg de Chile ? [Internet]. [citado 14 de diciembre de 2021]. Disponible en:

- https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-amitriptilina+clorhidrato+comprimidos+recubiertos+25+mg-chile-n06aa09-1093062-cl_1
35. Hillhouse TM, Porter JH, Clin E, Author P. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate HHS Public Access Author manuscript. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015;23(1):1–21.
 36. Wong David T. The discovery of fluoxetine (Prozac). *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(12):950.
 37. Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Fluoxetine: A case history of its discovery and preclinical development [Internet]. Vol. 9, Expert Opinion on Drug Discovery. Taylor & Francis; 2014 [citado 18 de enero de 2022]. p. 567–78. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17460441.2014.907790>
 38. ACCIONES CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LA VORTIOXETINA
MAGDALENA SOWA-KU' CMA PATRYCJA PA'NCZYSZYN-TRZEWIK PAULINA
MISZTAK RAFAŁ R. JAESCHKE KATHERINE SENDEK KRZYSZTOF STYCZE'N
WOJCIECH DATKA MAGDALENA KOPERNY. 2017;
 39. Fabre V, Hamon M. [Mechanisms of action of antidepressants: new data from Escitalopram]. *Encephale* [Internet]. [citado 9 de marzo de 2022];29(3 Pt 1):259–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12876551/>
 40. Citalopram [Internet]. [citado 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Citalopram.html>
 41. Sertraline [Internet]. [citado 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Sertraline.html>
 42. HK S, A. S. Sertraline - StatPearls - NCBI Bookshelf. En: In: StatPearls [Internet] [Internet]. 2020 [citado 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547689/>
 43. Fluvoxamine [Internet]. [citado 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Fluvoxamine.html#History>
 44. Fluvoxamine - American Chemical Society [Internet]. [citado 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.acs.org/content/acs/en/molecule-of-the-week/archive/f/fluvoxamine.html>
 45. Galan G. Evolución de los antidepresivos. 2015;150.
 46. Management MR. Antidepressants , Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) Therapeutic Class Review (TCR) FDA-APPROVED INDICATIONS. 2016;(July):1–37.
 47. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurol Int*. 2021;13(3):387–401.
 48. Álvarez PM. Actualización en antidepresivos [Internet]. Vol. 6, Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana. 2009 [citado 18 de enero de 2022]. p. 4–7. Disponible en: <http://www.revistahph.sld.cu/hph0109/hph01809.html>
 49. NEW ZEALAND DATA SHEET 1. PRODUCT NAME.
 50. Dmitri Danilov. ANTIDEPRESIVOS - INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN SEROTONINA Y NORADRENALINA : UNA HISTORIA DE 30 AÑOS HE Primer Médico Estatal de Moscú. 2018;
 51. Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. 2018;(2001).
 52. DrugBank. Browsing Drugs | DrugBank Online [Internet]. Drugbank.com. 2021 [citado 18 de enero de 2022]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs>
 53. Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone: A Review of its Pharmacology, Therapeutic Use in Depression and Therapeutic Potential in Other Disorders. *Drugs*

- Aging. 1994;4(4):331–55.
54. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. Vol. 123, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2011. p. 247–65.
 55. Coleman KA, Xavier VY, Palmer TL, Meaney J V, Radalj LM, Canny LM. An indirect comparison of the efficacy and safety of desvenlafaxine and venlafaxine using placebo as the common comparator. *CNS Spectr*. 2012;17(3):131–41.
 56. Undurraga J, Baldessarini RJ. Direct comparison of tricyclic and serotonin-reuptake inhibitor antidepressants in randomized head-to-head trials in acute major depression: Systematic review and meta-Analysis. Vol. 31, *Journal of Psychopharmacology*. 2017. p. 1184–9.
 57. Wang Y, Yu L, Xie J, Chen J, Wei Q. Comparative efficacies of fluoxetine and paroxetine in major depression across varying acute-phase treatment periods: A meta-analysis. Vol. 6, *Asia-Pacific Psychiatry*. 2014. p. 353–62.
 58. Qin B, Chen H, Gao W, Zhao LB, Zhao MJ, Qin HX, et al. Efficacy , acceptability , and tolerability of antidepressant treatments for patients with post-stroke depression : a network meta-analysis. 2018;51:1–11.
 59. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
 60. Llorca PM, Lançon C, Brignone M, Rive B, Salah S, Ereshefsky L, et al. Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(12):2589–606.
 61. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet [Internet]*. 2018;391(10128):1357–66. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
 62. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet [Internet]*. 2009;373(9665):746–58. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5)
 63. Cipriani A, Imperadore G, Signoretti A, Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
 64. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-Analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(2):97–107.
 65. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: ¿Are guidelines evidence-based? *Addict Behav [Internet]*. 2019;97(September 2018):111–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
 66. Hill T, Coupland C, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: Cohort study using a primary care database. *BMC Psychiatry [Internet]*. 2015;15(1):1–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-015-0701-9>
 67. Alberti S, Chiesa A, Andrisano C, Serretti A. Insomnia and somnolence associated with second-generation antidepressants during the treatment of major depression. Vol. 35, *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015. p. 296–303.
 68. Becker PM, Sattar M. Treatment of sleep dysfunction and psychiatric disorders. Vol.

- 11, Current Treatment Options in Neurology. 2009. p. 349–57.
69. Garrett AR, Hawley JS. SSRI-associated bruxism: A systematic review of published case reports. Vol. 8, Neurology: Clinical Practice. 2018. p. 135–41.
70. Lee Y, Rosenblat JD, Lee J, Carmona NE, Subramaniapillai M, Shekotikhina M, et al. Journal of Affective Disorders Review article Efficacy of antidepressants on measures of workplace functioning in major depressive disorder : A systematic review. 2018;227(July 2017):406–15.
71. Pérez-García, M. J., & Jiménez-Jiménez M (2022). Efectividad terapéutica de los medicamentos me-too en el tratamiento de la depresión. 2022;(Tesis doctoral, Universidad de Granada, Granada, España).
72. Ruiz-Ruiz MT. Comparación de la eficacia y seguridad de los antidepresivos me-too y cabezas de serie en el tratamiento de la depresión en adultos: una revisión sistemática. Tesis Dr Univ Sevilla, Sevilla, España.
73. Leuchter AF, Hunter AM, Tartter M, Cook IA. Role of pill-taking, expectation and therapeutic alliance in the placebo response in clinical trials for major depression. Br J Psychiatry. 2014;205(6):443–9.
74. Bret R Rutherford M. Patient Expectancy as a Mediator of Placebo Effects in Antidepressant Clinical Trials. Am J Psychiatry Author manuscript; available PMC 2018 Febr 01. 2016;176(1):139–48.
75. ministerio de sanidad servicios sociales y sanidad. guia practica clinica del manejo de la depresion en paciente adulto. españa. 2014;61(2):117–9.
76. Jakobsen JC, Gluud C, Kirsch I. Should antidepressants be used for major depressive disorder? BMJ Evidence-Based Med. 2020;25(4):130–6.
77. Sharpley CF. Antidepressants in counselling psychology: Relevance, effectiveness and implications for practice. Couns Psychol Q. 2011;24(2):139–56.
78. Bech P. The three-fold Hamilton Depression Scale: An editorial comment to Isacsson G, Adler M. Randomized clinical trials underestimate the efficacy of antidepressants in less severe depression (1). Acta Psychiatr Scand. 2012;125(6):423–4.
79. FLORIAN, NAUDET, BRUNO MILLET,2,4 JEAN MICHEL REYMANN3,5 & BRUNO FALISSARD1,6 7. The fallacy of thresholds used in defining response and remission in depression rating scales. Int J Methods Psychiatr Res [Internet]. 2008;17 Suppl 1(September 2013):S78–82. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mpr.247/abstract>
80. Khan A, Bhat A, Kolts R, Thase ME, Brown W. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? CNS Neurosci Ther. 2010;16(4):217–26.
81. Salvo, L. Saldivia, S. Parra, C. Rodriguez, R. Cifuentes, M. Acevedo, P. Díaz, M. Ormazabal, M. Guerra, I. Navarrete, N. Bravo, V. & Castro A. Características clínicas del trastorno depresivo mayor. Rev Med Chil [Internet]. 2017;145:335–43. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n3/art07.pdf>
82. Folb N, Lund C, Fairall LR, Timmerman V, Levitt NS, Steyn K, et al. Socioeconomic predictors and consequences of depression among primary care attenders with non-communicable diseases in the Western Cape, South Africa: Cohort study within a randomised trial Chronic Disease epidemiology. BMC Public Health [Internet]. 2015;15(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-2509-4>
83. Boyer P. Clinical and economic comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of depression a 6-month double-blind study in a primary-care setting in France. Pharmacoeconomics. 1998;13(1 PART II):157–69.
84. Köhler-forsberg O, Roj E, Buttenschøn HN. Europe PMC Funders Group Effect of antidepressant switching between nortriptyline and escitalopram after a failed first

- antidepressant treatment among patients with major depressive disorder. 2020;215(2):494–501.
85. González-García A. Comparación de la eficacia y seguridad de los antidepresivos me-too y cabezas de serie en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes: una revisión sistemática. Tesis Dr Univ Oviedo, Oviedo, España. 2020;
 86. EMEA. summary of product characteristics- saroten. 2004;19–28. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pravachol_30/WC500010330.pdf
 87. Novartis Pharmaceuticals corporation. ficha técnica anafranil (clomipramina.). 1999.
 88. Pcr A, Kit L. Data Sheet imipramine. 고생물학회지 [Internet]. 2012;31402(September 2004):0–1. Disponible en: http://www.papersearch.net/view/detail.asp?detail_key=10000715
 89. department of health and human services. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND NDA 18-936 / S-093 fluoxetine. FDA. 2011;
 90. Bakkes J, Cheatle M, Mžavanadze N, Pintér L, Witt RG. brintelix. approval Lett. 2022;421–34.
 91. University of Illinois. PAXIL® (paroxetine hydrochloride) Tablets and Oral Suspension. 2011;3–4. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020031s058s066,020710s022s030lbl.pdf
 92. forest laboratories. celexa labeling text. 2012.
 93. department of health and human services F. product monograph lexapro tabs.
 94. ULC. B pharma. Product monograph luvox. 2016;(192638):1–50.
 95. European Medicines Agency. Zoloft; INN: sertraline. 2013;52. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zoloft_30/WC500007023.pdf
 96. documentos de autorización para productos medicos: EFEXOR. :1–51.
 97. FDA. Cymbalta - Label. 2007;(2):1–31.
 98. Care C. Monografía Pristiq Canadá. 2005;1–43.
 99. TEVA PHARMACEUTICALS USA. Trazodone Hydrochloride Medication Guide. 2014;
 100. FDA. Final printed labeling, Cerzone. [Internet]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-440.pdf_Lexapro_Prntlbl.pdf
 101. M. B, E. S, H.-J. M, A.H. Y. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract [Internet]. 2017;21(3):166–76. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615202923%0Ahttp://dx.doi.org/10.1080/13651501.2017.1306082>
 102. Dell'Osso B, Palazzo MC, Oldani L, Altamura AC. The noradrenergic action in antidepressant treatments: Pharmacological and clinical aspects. Vol. 17, CNS Neuroscience and Therapeutics. 2011. p. 723–32.
 103. Siddiqui R, Gawande S, Shende T, Tadke R, Bhavé S, Kirpekar V. SSRI-induced coagulopathy: ¿Is it reality? Ther Adv Psychopharmacol. 2011;1(6):169–74.
 104. Goodwin GM, Price J, Bodinat C De, Laredo J. Journal of Affective Disorders Emotional blunting with antidepressant treatments : A survey among depressed patients. J Affect Disord [Internet]. 2017;221(June):31–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048>

Índice de Tablas

- Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 2. Clasificación de fármacos antidepresivos propuesta según mecanismo de acción.
..... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 3. Resumen sobre generalidades farmacodinámicas de los ATC. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 4. Resumen sobre generalidades farmacodinámicas de los ISRS. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 5. Resumen sobre generalidades farmacodinámicas de los IRNS. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 6. Resumen sobre generalidades farmacodinámicas de los ASIR. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 7: Datos y resúmenes de las publicaciones revisadas con respecto a la efectividad.
..... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 8: Datos y resúmenes de las publicaciones revisadas con respecto a la seguridad.
..... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 9: Búsqueda realizadas en base de datos Cochrane. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 10: Búsquedas realizadas en base de datos PubMed. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 11: Búsquedas realizadas en la base de datos Scielo. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 12: Búsquedas realizadas en la base de datos Epistemónikos. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 13: Búsquedas realizadas en la base de datos Embase. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 14: Búsquedas realizadas en la base de datos PsylInfo. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 15. Clasificación de fármacos antidepresivos propuesta según mecanismo de acción.
..... ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 16: Resumen de características farmacocinéticas para los ATC. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 17: Otros datos clínicos relevantes sobre ATC. ¡Error! Marcador no definido.
- Tabla 18: Efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los ATC. ¡Error! Marcador no definido.

Tabla 19. Resumen de características farmacocinéticos de los ISRS. **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 20. Otros datos clínicos relevantes sobre ISRS. **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 21a. Efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los ISRS.....**¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 21b. Efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los ISRS.....**¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 22. Resumen de características farmacocinéticas de los ISRS. **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 23: Algunos datos clínicos relevantes sobre IRNS..... **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 24. Efectos adversos reportados los estudios pivotaes de los IRSN. **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 26. Algunos datos farmacocinéticos de trazodona y nefazodona. **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 27. Otros datos clínicos relevantes sobre antidepresivos atípicos de este grupo. **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 28. Frecuencia de aparición de efectos adversos ASIR. **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 29: Datos y resúmenes de las publicaciones revisadas sobre efectividad..... **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 30: Datos y resúmenes de las publicaciones revisadas sobre seguridad **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 31: Checklist de los criterios PRISMA para evaluar calidad de los estudios incluidos. **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 32: Checklist para evaluación de calidad de los abstract incluidos en el estudio. **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 33: Adaptación de checklist de evaluación de calidad de abstract según criterios prisma..... **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 34: Adaptación de checklist de evaluación de calidad según criterios prisma 2020. **¡Error! Marcador no definido.**

Índice de figuras

Figura 1: diagrama de flujo según criterios Prisma 2020.	38
Figura 2: neurotransmisores asociados a la depresión por déficit de neurotransmisión.	68
Figura 3. Los neurotransmisores y su posible influencia en la psicopatología de la depresión.	68
Figura 4. Mecanismo de neurotransmisión dopaminérgica.	69
Figura. 5 Mecanismos de neurotransmisión noradrenérgica.	69
Figura 6. Neurotransmisión serotoninérgica.	70
Figura 7: Estructura base de los ATC y sus posibles variaciones.	78
Figura 8: derivados fenoxifenil propilaminas.	84
Figura 9: antidepresivos derivados de las fenoxifenil propilaminas.	85
Figura 10: Antidepresivos derivados del melitracem.	86
Figura 11: Antidepresivos derivados de trametalina.	87
Figura 12. Fluvoxamina.	87
Figura 13. Algunos fármacos IRSN.	83
Figura 14. Fármacos antagonistas del receptor de serotonina (RIMA).	102

Anexos

anexo 1: Neurotransmisores asociados a la depresión por déficit de neurotransmisores.

Figura 2: neurotransmisores asociados a la depresión por déficit de neurotransmisión.

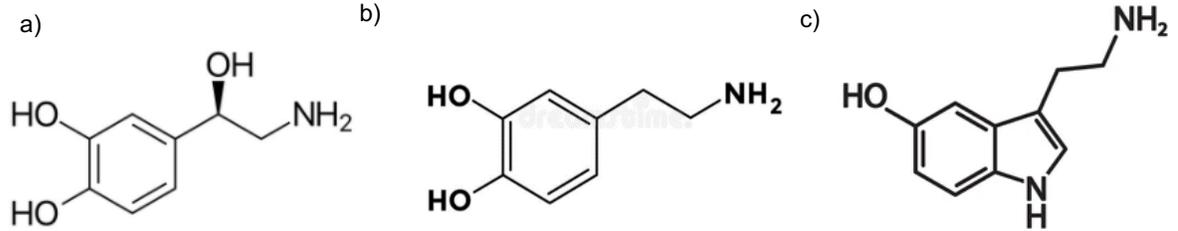


Figura 2. Principales neurotransmisores involucrados en los factores neuroquímicos que desencadenan la depresión a) noradrenalina, b) dopamina, c) serotonina (30).

anexo 2: 1.1 La teoría monoaminérgica

Figura 3. Los neurotransmisores y su posible influencia en la psicopatología de la depresión.

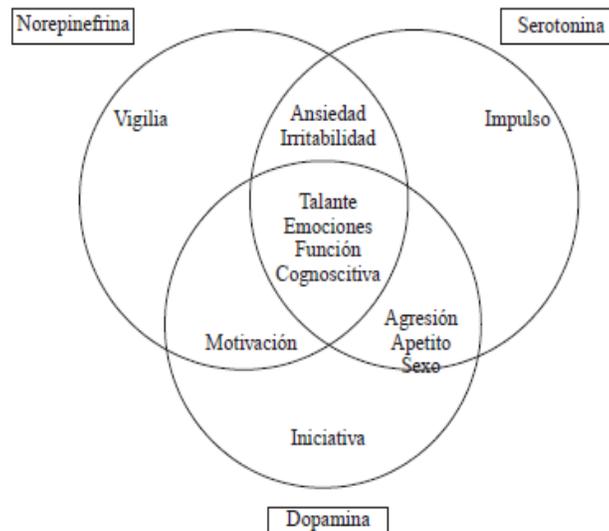


Figura. 3. Los neurotransmisores y su posible influencia en la psicopatología de la depresión (11).

anexo 3: teoría dopaminérgica

Figura 4. Mecanismo de neurotransmisión dopaminérgica.

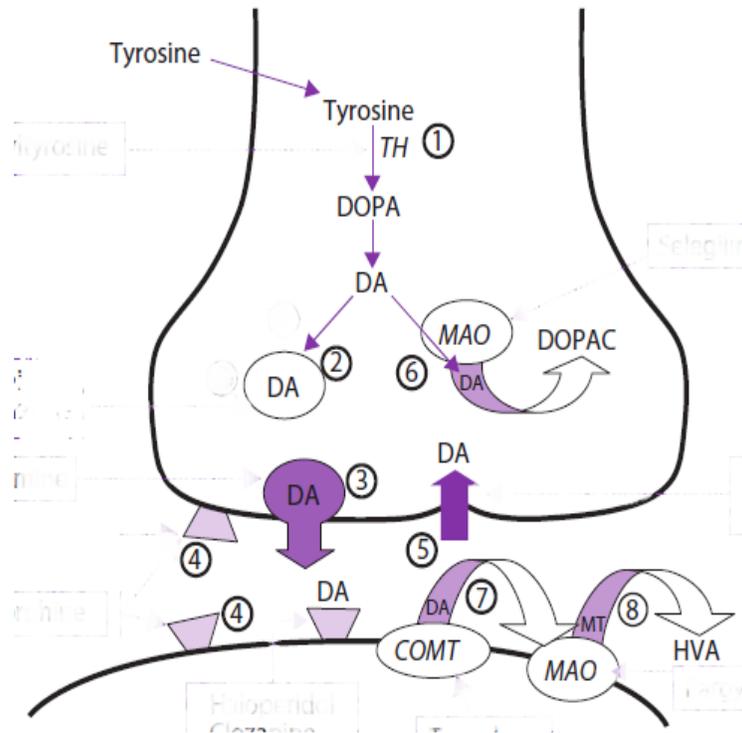


Figura 4. Mecanismo de neurotransmisión dopaminérgica. 1) síntesis de dopamina (DA) por acción de la tirosina hidroxilasa; 2) ingreso a las vesículas mediado por VMAT; 3) fusión de la vesícula con el terminal sináptico y exocitosis; 4) receptores dopaminérgicos; 5) recaptación de DA a través de DAT o NET; 6) inactivación enzimática de DA libre en el citosol por la MAO/ALDH; (7) inactivación enzimática postsináptica de DA por la COMT y la MAO (8) para formar ácido homovanílico HVA (10).

anexo 4: neurotransmisión noradrenérgica

Figura 5. Mecanismo de neurotransmisión noradrenérgica.

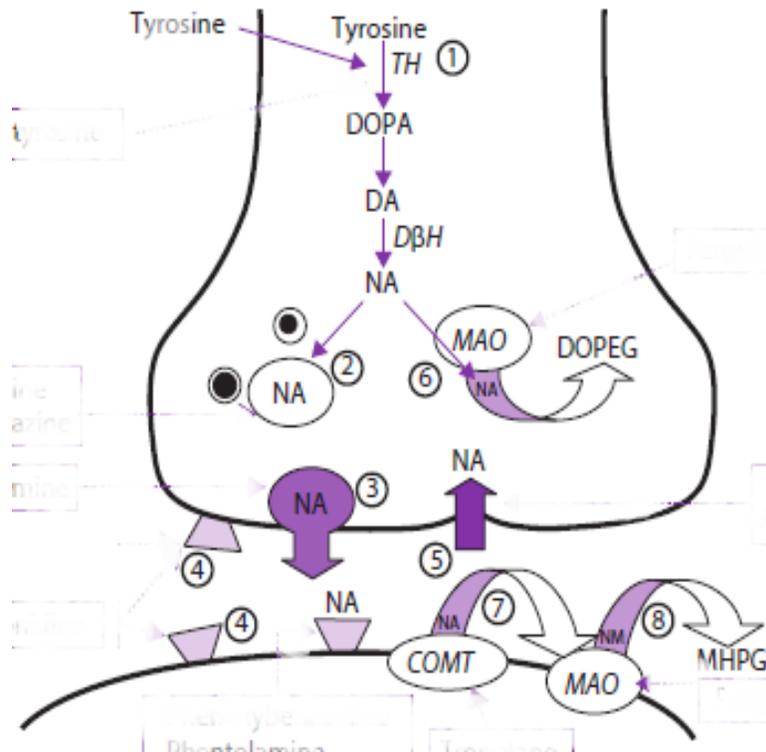


Figura 5. Mecanismo de neurotransmisión noradrenérgica. 1) síntesis de NA a partir de dopamina y dopamina β -hidroxilasa; 2) almacenamiento en vesículas gracias a VMAT2; 3) fusión de las vesículas en terminal presináptico para la liberación del NT; 4) receptores pre y postsinápticos; 5) recaptación de NA a través de NET; 6) inactivación enzimática de la NA libre y parte de la recaptada a través de la MAO; 7) y 8) inactivación enzimática postsináptica por la COMT y MAO-A (10).anexo 5: neurotransmisión serotoninérgica

Figura 6. Mecanismo de neurotransmisión serotoninérgica.

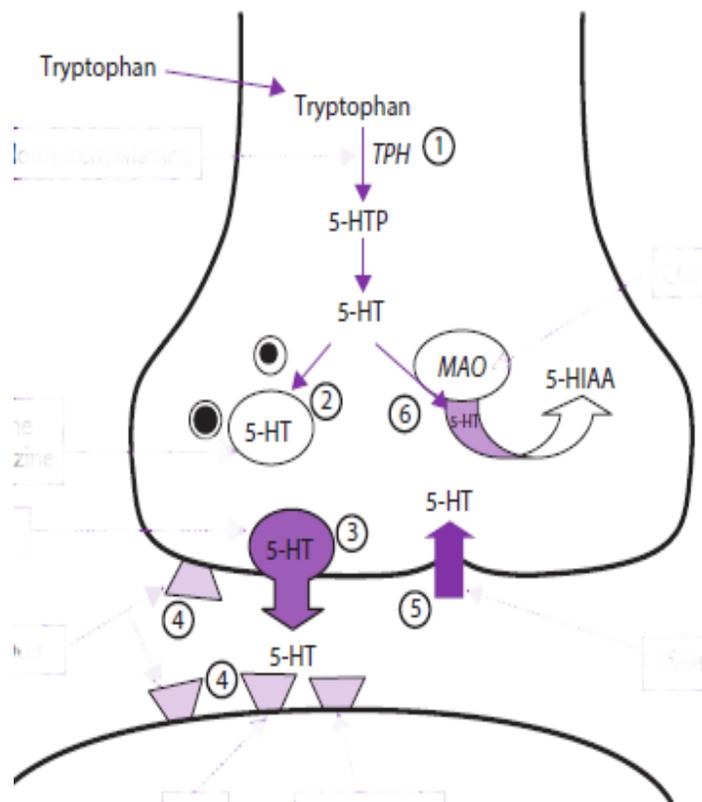


Figura 6. Neurotransmisión serotoninérgica. 1) síntesis; 2) almacenamiento en vesículas por VMAT2; 3) liberación de 5-HT al espacio presináptico; 4) receptores pre y postsinápticos; 5) SERT recaptura la 5-HT para poder ser utilizada nuevamente y 6) inactivación enzimática hecha a la 5-HT libre por la MAO-A (10).

Anexo 6: Resumen de búsquedas hechas en la base de datos Cochrane.

Tabla 9: Búsqueda realizadas en base de datos Cochrane.

Búsqueda	Key words	not	Total(útiles.)
1	Major depression, antidepressant, adult	pregnancy, adolescent, cancer, alzheimer, animal	35: 6
2	Major depression disorder, medication, antidepressive	pregnancy, adolescent, cancer, alzheimer, animal	23: 6
3	Major depression disorder, medication, antidepressive	Child, bipolar, Elder, Personality disorder, epilepsy	14: 4
4	anti-depressant or antidepressive AND safety	Pregnant, adolescent, animal	12:3
5	Antidepressant AND "side effect" OR "adverse drug effect"	Pregnant, adolescent, animal	7:3
6	Major depression AND "anti-depressant" OR "anti-depressive" AND "comparative studies"	Pregnant, adolescent, animal	11:4
7	Depression, tricyclic antidepressant	Pregnant, adolescent, animal	5:0
8	Tricyclic antidepressant, major depression	Pregnant, adolescent, animal	2:1
9	"Me-too"	Pregnant, adolescent, animal	1:0
10	Follow on antidepressant	Pregnant, adolescent, animal	40:1
11	Copycat	Pregnant, adolescent, animal	0:0
12	Selective serotonin reuptake inhibitors, major depresión	Pregnant, adolescent, animal	3:2
13	Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors	Pregnant, adolescent, animal	15:1
14	Clomipramine	Pregnant, adolescent, animal	72: 7
15	Amitryptiline	Pregnant, adolescent, animal	24=0
16	Paroxetine	Pregnant, adolescent, animal	31=4
17	Vortioxetine	Pregnant, adolescent, animal	2=1
18	Citalopram	Pregnant, adolescent, animal	19=3
19	Escitalopram	Pregnant, adolescent, animal	13:3
20	Sertralina	pregnant adolescent, animal	22:1
21	Fluvoxamine	Pregnant, adolescent, animal	67:8
22	Desvenlafaxine	Pregnant, adolescent, animal	3:1
23	Duloxetina	Pregnant, adolescent, animal	110:4
24	Trazodona o nefazodona	Pregnant, adolescent, animal	10:0
			Total: 541: 63

Tabla 9: tabla hecha con las búsquedas hechas en la base de datos Cochrane

Anexo 7: Tabla resumen de las búsquedas hechas en la base de datos PUBMED.

Tabla 10: Búsquedas realizadas en base de datos PubMed.

N° de búsqueda	Palabras incluidas en la búsqueda.	Criterio de exclusión	Total(útiles.)
1	Antidepressive Agents"[Mesh]) AND "Depressive Disorder, Major"[Mesh]	Se usó termin Mesh como: "Comorbidity" , "Pregnant Women"; "Parkinson Disease", "Bipolar Disorder" , "Schizophrenia" "Migraine Disorders", "Personality Disorders", "Epilepsy", y con filtros 2010-2019, texto completo.	349: 19
2	Antidepressive Agents"[Mesh]) OR "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action]) AND "Depression"[Mesh]		204: 8
3	Depression"[Mesh]) OR ("Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depression, Chemical"[Mesh])) OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh]) AND "Antidepressive Agents"[Mesh]		336: 23
4	"Depressive Disorder, Major"[Mesh]) AND "Antidepressive Agents"[Mesh]) AND "Treatment Outcome"[Mesh])		275:20
5	"Depressive Disorder, Major"[Mesh]) AND "Antidepressive Agents"[Mesh]) AND (("adverse effects" [Subheading]) OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh])		110:22
6	"Antidepressive Agents"[Mesh]) AND "Depression"[Mesh] AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]		5:2
7	"Antidepressive Agents"[Mesh]) AND "Depression"[Mesh] AND "Drug therapy"[Mesh]		60: 5
8	"Antidepressive Agents"[Mesh]) AND "Depression"[Mesh] AND "tolerance"[Mesh]		0
9	"Antidepressive Agents"[Mesh]) AND "Depression"[Mesh] AND "safety"[Mesh]		1:0
10	"Antidepressive Agents"[Mesh]) AND "Depression"[Mesh] AND "drug security"[Mesh]		0
11	"me-too drugs"		11:0
12	((("Depression"[Mesh]) AND ("Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh]) OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action])		45: 7
13	("Depression"[Mesh]) AND ((("Clomipramine"[Mesh]) AND "Amitriptyline"[Mesh]) OR "Imipramine"[Mesh])		17:0
14	"Depression"[Mesh] AND "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh]		118:23
15	"Depressive Disorder, Major"[Mesh]) AND "Fluoxetine"[Mesh]) AND "Paroxetine"[Mesh]) OR "Vortioxetine"[Mesh]) OR "Citalopram"[Mesh]) OR "Escitalopram"[Mesh]) OR "Sertraline"[Mesh]) OR "Fluvoxamine"[Mesh]		416: 53
16	((("Depressive Disorder, Major "[Mesh]) AND ("Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors "[Mesh])		10:0
17	"Depressive Disorder, Major"[Mesh]) AND "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh] AND "Desvenlafaxine Succinate"[Mesh]) OR "Duloxetine Hydrochloride"[Mesh])		69:3
18	Trazodone AND Nefazodone		10:2
		Total:2036:187	

Tabla 10: tabla con los criterios de búsqueda utilizados en la base de datos PubMed, con los resultados encontrados.

Anexo 8: tabla con las búsquedas hechas en la base de datos Scielo.

Tabla 11: Búsquedas realizadas en la base de datos Scielo.

Busqueda (°)	Key words	not	resultados
1	major depression OR depression AND antidepressant.		50:4
2	antidepressive AND effect 28:0		61:2
3	antidepressive AND effect		18:2
4	antidepressive AND effectivity		0
5	antidepressive AND security		1:0
6	antidepressive AND security		0
7	antidepressant AND security		2:0
8	antidepressive AND tolerance		1:0
9	antidepressant AND tolerance		10:0
10	antidepressive AND tolerability		7:1
11	antidepressant AND tolerability		17:1
12	antidepressive AND safety		12:0
13	antidepressant AND safety		0
14	antidepressive AND comparative		13:1
15	antidepressant AND comparative		10:0
16	depression OR major depression AND clinical outcome		474:10
17	antidepressive AND me too		0
18	antidepressant AND me too		10:0
19	major depression AND me too drugs		0
20	major depression AND follow on		0
21	medicamentos me too		0
22	depression AND tricyclic		3:0
23	depression AND ISRS		0
24	imipramine AND clomipramine OR amitriptyline		18:4
25	fluoxetine AND fluvoxamine OR vortioxetine OR citalopram OR sertraline OR escitalopram OR paroxetine		123:10
26	depression AND SNRI		21:1
27	venlafaxine AND duloxetine OR desvenlafaxine		61:8
28	imipramine AND clomipramine OR amitriptyline		18:4
29	trazodone AND nefazodone		5:0
		total	953:46

Tabla 11: Tabla con los criterios de búsqueda utilizados en la base de datos Scielo, con los resultados encontrados.

Anexo 9: Resumen de las búsquedas hechas en la base de datos Epistemónikos.

Tabla 12: Búsquedas realizadas en la base de datos Epistemónikos.

Busqueda (*)	Key words	not	resultados
1	depresión mayor y antidepresivos		48:2
2	major depression AND antidepressive		61:2
3	antidepressive AND effect		18:2
4	antidepressive AND effectivity		0
5	antidepressive AND security		1:0
6	Antidepressant AND security		11:1
7	antidepressive AND tolerability		2:0
8	antidepressant or antidepressive AND safety		10:3
9	major depression disorder OR depression AND antidepressant		201:2
10	major depression disorder OR depression AND antidepressive		12:0
11	"me too" 33:0		33:0
12	follow on drugs		1:0
13	medicamentos me too		19:0
14	depression AND clinical outcome		95:0
15	Depression AND treatment outcome		87:0
16	antidepressant or antidepressive AND safety		10: 3
17	depression OR major depression AND "tricyclic"		0
18	depresión OR depresión mayor AND "tricíclicos"		0
19	imipramina AND (clomipramina OR amitriptilina) 5:0		5:0
20	imipramine AND (clomipramine OR amitriptyline)		3:0
21	ISRS AND depresión		8:1
22	SSRI AND depression		14:0
23	fluoxetina AND (paroxetina OR vortioxetina OR citalopram OR escitalopram OR sertralina OR fluvoxamina)		8:0
24	fluoxetine AND (paroxetine OR vortioxetine OR citalopram OR escitalopram OR sertraline OR fluvoxamine)		19:2
25	("IRSN" AND depresión) OR ("NSRI" AND depression)		0
26	venlafaxina AND (desvenlafaxina OR duloxetina)		2:0
27	venlafaxine AND (desvenlafaxine OR duloxetine)		4:0
28	trazodone AND nefazodone		0
		total	672:18

Tabla 12: Tabla con los criterios de búsqueda utilizados en la base de datos Epistemónikos con los resultados encontrados.

Anexo 10: Tabla sobre las búsquedas hechas en Embase.

Tabla 13: Búsquedas realizadas en la base de datos Embase.

Busqueda	Palabras	Criterios de exclusión.	Resultados
1	antidepressive AND major depression	abstract y títulos usando "NOT 'pregnancy' NOT 'drug combination' NOT 'adolescent' NOT 'aged' NOT 'malignant neoplasm' NOT 'anxiety disorder' NOT 'comorbidity' NOT 'animal' NOT 'alzheimer disease' NOT 'personality disorder' NOT 'psychosis'. Entre 2010 al 2019, en inglés y español, y en adultos.	88:4
2	antidepressant AND major depression AND therapy		172:3
3	antidepressant AND major depression AND tolerance OR tolerability		102:5
4	antidepressant AND major depression AND comparative		46:0
5	antidepressant AND major depression AND adverse effect		9:1
6	antidepressant AND major depression AND safety		76:0
7	antidepressant AND major depression AND me too		0
8	antidepressant AND major depression AND tricyclic		50:2
9	major depression AND imipramine AND clomipramine OR amitriptyline		10:4
10	antidepressant AND major depression AND SSRI		7:0
11	antidepressant AND major depression AND serotonin selective reuptake inhibitor		57:0
12	fluoxetine AND paroxetine OR citalopram OR escitalopram OR sertraline OR fluvoxamine OR vortioxetine		99:12
13	antidepressant AND major depression AND SNRI		32:0
14	antidepressant AND major depression AND serotonin norepinephrine reuptake inhibitors		17:0
15	venlafaxine AND duloxetine OR desvenlafaxine		46:8
16	trazodona AND nefazodona		14:0
17			Total

Tabla 13: tabla con los criterios de búsqueda utilizados en la base de datos Embase con los resultados encontrados.

Anexo 11: tablas sobre las búsquedas hechas en PsylInfo.

Tabla 14: Búsquedas realizadas en la base de datos PsylInfo.

Búsqueda	Key Word	NOT	resultados
1	major depression AND antidepressive AND treatment outcome	combination or combined; pregnancy or pregnant or prenatal or antenatal or perinatal or maternal; alzheimer; adolescents or teenagers or young adults or teen or youth; cancer patient; personality disorder; schizophrenia, elderly or aged or older or elder or geriatric or elderly people or old people or old people or senior y Anxiety. Además de los filtros por fecha 2010-2019, enlace a texto completo, y en inglés o español.	68:20
2	depression AND antidepressive AND treatment outcome		88:15
3	depression AND antidepressive AND drug therapy		145:18
4	depression AND antidepressive OR antidepressant AND tolerance		13:0
5	depression AND antidepressive OR antidepressant AND comparative study		5:0
6	6ta búsqueda: depression AND antidepressive OR antidepressant AND adverse effect or side effect or negative effect or complication or risk.		212:10
7	depression AND antidepressive OR antidepressant AND "me too"		2:0
8	depression AND antidepressive OR antidepressant AND safety		53:10
9	depression AND tricyclic antidepressant		30:5
10	depression AND imipramine AND clomipramine OR amitriptyline		1:1
11	depression AND SSRI OR selective serotonin reuptake inhibitors		128:12
12	depression AND fluoxetine AND paroxetine OR vortioxetine OR fluvoxetine OR citalopram OR escitalopram OR sertraline		16:5
13	depression AND SNRI OR serotonin norepinephrine reuptake inhibitors		26:10
14	depression AND venlafaxine AND desvenlafaxine OR duloxetine		12:6
15	trazodone AND nefazodone		3:1
			Total: 789: 103

Tabla 14: Tabla con los criterios de búsqueda utilizados en la base de datos PsylInfo con los resultados encontrados.

Anexo 12: Clasificación de fármacos antidepresivos.

Tabla 15. Clasificación de fármacos antidepresivos propuesta según mecanismo de acción.

IMAO-A*	Inhibidores no selectivos de la recaptación de MA		Inhibidores selectivos de la recaptación de MA		Sin clasificación específica.
Moclobemida* Fenzina* Tranilcipromina*	TCA	Amitriptilina	ISRS	Fluoxetina	Bupropión
		Clomipramina		Paroxetina	
				Vortioxetina	
				Citalopram	
				Escitalopram	Mianserina
		Sertralina			
		Imipramina	IRSN	Fluvoxamina	Trazodona
				Duloxetina	
				Desvenlafaxina	Nefazodona*
		Venlafaxina			

Tabla 15. Fármacos antidepresivos clasificados según mecanismo de acción. Se describen 4 grupos principales: IMAO-A, inhibidores de la MAO-A; Inhibidores no selectivos de la recaptación de MA; Inhibidores selectivos de la recaptación de MA y sin clasificación específica. Se destacan los TCA, ISRS y los IRSN. (*medicamentos no vigentes en el mercado chileno).

Anexo 13: estructura base de los ATC.

Figura 7: Estructura base de los ATC y sus posibles variaciones.

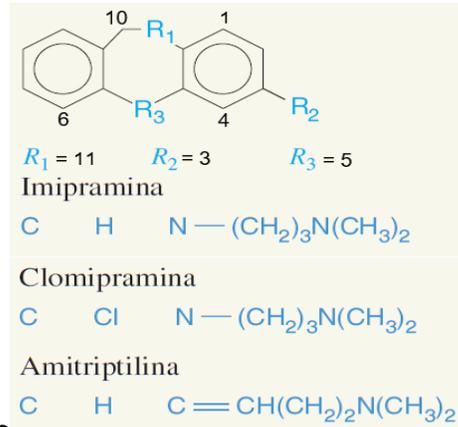
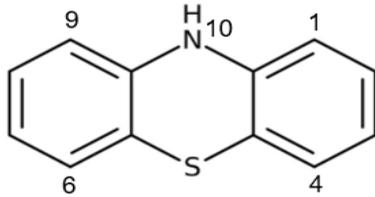


Figura 7. Estructura general de antidepresivos tricíclicos, con sus posibles sustituciones. de grupos funcionales (R) y con su respectiva numeración según nomenclatura de heterociclos fusionados (12,30).

Anexo 14: Resumen de características FC de los ATC.

Tabla 16: Resumen de características farmacocinéticas para los ATC.

Nombre	Absorción		Distribución		Metabolismo	Eliminación	
	BD	Inicio de actividad terapéutica	VD (L/kg)	UP (%)		T _{1/2} (h)	excreción
Imipramina*	Hasta 77%, GI.	Más de dos semanas.	18	90	Hepático: CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 Metabolito: desimipramina.	12 Met: 22.5	Renal: 80%
Clomipramina	Hasta 78%, GI.	Más de dos semanas	12	97	Hepático: CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6. Metabolito: desmetilclomipramina.	32 Met: 69	Fecal: 24% Renal: 60%
Amitriptilina	Hasta 60%	Más de dos semanas	10	96%	Hepático: CYP2C19, CYP3A4 Metabolito: Nortriptilina	9-27 Met: 53	Renal: 50%

Tabla 16. Tabla resumen de datos farmacocineticos relevantes de los ATC disponibles en el mercado chileno. BD: biodisponibilidad; VD: volumen de distribución; UP: unión a proteínas; T_{1/2}: vida media de eliminación (10,16,19,52).

anexo 15: Tablas con datos clínicos y otros datos relevantes de los ATC.

Tabla 17: Otros datos clínicos relevantes sobre ATC.

Nombre	Presentación (mg) / vía adm.	Dosis inicial (mg/ día)	Titulación (mg/ día)	Dosis obj. inicial (mg/ día)	Dosis máxima (mg/ día)	Efectos adversos más comunes de los antidepresivos.								
						Agitación	Convulsiones	Sedación	Hipotensión	Ef. colinérgicos	Ef. Tracto digestivo	↑ de peso	Ef. Sexuales	Ef. Cardiacos
Imipramina*	25 / oral	25-75	25-50/ semana	200	300	0/+	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
Clomipramina	25/ oral. 75 (LP)/ oral	25-50	↑ gradual a 100 en las 2 primeras semanas.	100	250	0	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+
Amitriptilina	25 / oral.	25-75	25-50 semana	100-150	300	0	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+

Tabla 17: Otros aspectos clínicos relevantes de los ATC disponibles en el mercado chileno. Datos de dosis varían según cada paciente, por eso la importancia de titular hasta la dosis correcta para disminuir efectos adversos y sobredosis/toxicidad.

Importancia para la comparación de efectos adversos; 0/+, mínimo; +, leve; 2+, moderado; 3+, moderadamente grave; 4+, grave (13,16,19,52).

Anexo 16: tabla estudios pivotaes ATC

Tabla 18: Efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los ATC.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Amitriptilina (86) *	Clomipramina (87)	Imipramina (88) *
Trastornos de sangre y sistema linfático.	R: Depresión de médula ósea, agranulocitosis, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia	PF: purpura, linfadenopatía. R: reacción leucemoide, desorden similar a linfoma, depresión medular.	MR: leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	MF: anorexia, aumento o disminución de los niveles de azúcar. Raras: disminución del apetito.	PF: sed, hipotiroidismo, deshidratación, diabetes mellitus, gota, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipocalemia. R: bocio, ginecomastia, hipertiroidismo, intolerancia a las grasas, glicosuria.	No hay datos disponibles en el documento.
Trastornos psiquiátricos/ Sistema Nervioso.	MF: agresividad, somnolencia, temblor, mareo, cefalea, letargia, trastorno del habla (disartria). F: estado de confusión, disminución de la libido, agitación, alteración en la atención, disgeusia, parestesias, ataxia. PF: hipomanía, manía, ansiedad, insomnio, pesadillas, convulsión. R: delirio (AM), alucinación (px esquizofrénicos), pensamiento o conductas suicidas (en o post tratamiento). MR: acatisia, polineuropatía. NC: paranoia, trastorno extrapiramidal	MF: somnolencia (54%), tremor (54%), mareos (54%), dolor de cabeza (52% insomnio (25%), cambios en la libido (21%), nerviosismo (18%), mioclonía, aumento del apetito (11%), F: desorden psicossomático, bostezos, confusión, desorden del habla, sueños anormales, agitación, migraña, despersonalización, irritabilidad, labilidad emocional, alteración del sabor, pensamientos anormales, vértigo. parestesia, deterioro de la memoria, ansiedad, espasmos, deterioro de la concentración, depresión, hipertonia, desordenes del sueño PF: reacción de pánico, alteraciones en la coordinación, alteraciones en EEG, andar anormal, apatía, ataxia, coma, convulsiones, delirios, delusión, disquinesia, disforia, encefalopatía, euforia, desorden extrapiramidal, alucinaciones, hostilidad, hipercinesia, alucinaciones hipnagógicas, hipocinesia, calambres en piernas, reacciones maniacas, neuralgia, paranoia, fobias, psicosis, alteraciones sensoriales, sonambulismo, estimulación, ideación suicida, intentos de suicidio.	MF: temblores. F: inquietud, confusión, delirio, alucinaciones, ansiedad, agitación, manía, hipomanía, desorden en la libido, desordenes del sueño, desorientación, anorexia nerviosa, mareos, dolor de cabeza, sedación, somnolencia, parestesia. R: desorden psicótico, convulsiones locales. MR: agresividad, mioclonía, desorden extrapiramidal, ataxia, desorden del habla, disartria, disquinesia, síndrome serotoninérgico, síncope y ACV en evolución NC: conductas suicidas, ideación suicida.
Trastornos oculares	MF: alteraciones de la acomodación. F: midriasis. MR: glaucoma agudo	MF: visión anormal (18%) F: lacrimación anormal, midriasis. PF: conjuntivitis.	F: visión borrosa, desordenes de acomodación visual, disminución lagrimal. MR: midriasis, glaucoma. F: vértigo MR: tinnitus
Trastornos del oído y del laberinto.	PF: tinnitus.	F: tinnitus.	

Tabla 18: Frecuencia de aparición de efectos adversos según clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*: el estudio indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos (86–88).

Continuación tabla 18. efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los fármacos antidepresivos tricíclicos.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Amitriptilina (86) *	Clomipramina (87)	Imipramina (88) *
Trastornos cardíacos	MF: palpitaciones, taquicardia. F: bloqueo AV, bloqueo de la rama PF: situaciones de colapso, empeoramiento de la insuficiencia Cardíaca. R: arritmia. MR: miocardiopatía, torsade de pointes NC: miocarditis hipersensible.	F: palpitación, taquicardia. PF: alteraciones en ECG, arritmias, bradicardias, paro cardíaco, extrasístoles, R: bloqueo cardíaco, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, vasoespasmos, taquicardia ventricular.	MF: taquicardia sinusal. F: arritmias, palpitaciones, desordenes de conducción. MR: falla cardíaca, prolongación intervalo QT, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsade de pointes, infarto al miocardio.
	MF: hipotensión ortostática PF: hipertensión NC: hipertermia	F: hipotensión postural. PF: palidez. R: aneurisma, aleteo auricular, bloqueo de rama, isquemia periférica, tromboflebitis.	MF: sofocos, hipotensión ortostática. MR: vasoespasmos.
	MF: congestión nasal	MF: faringitis (14%), rinitis (12%). F: sinusitis, tos broncoespasmo, epistaxis. PF: bronquitis, hiperventilación, aumento de esputo, neumonía. R: cianosis, hemoptisis, hipoventilación, laringismo.	MR: alveolitis alérgica.
	MR: inflamación alérgica del alveolo pulmonar y del tejido pulmonar, respectivamente. (alveolitis, síndrome Löfller).	MF: boca seca (84%), estreñimiento (47%), náuseas (33%), dispepsia (22%), diarrea (13%), anorexia (12%), dolor abdominal (11%) F: vómitos, flatulencia, trastornos dentales, desordenes gastrointestinales, disfagia. PF: esofagitis, alteración en la función hepática, sangrado en las heces, colitis, duodenitis, ulcera gástrica, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, hemorroides, hepatitis, aumento de la salivación, síndrome de intestino irritable, ulcera péptica, hemorragia rectal, ulceración lingual, caries.	MF: boca seca, constipación. F: náuseas, vómitos. MR: íleo paralítico, estomatitis, desorden abdominal, ulceración lingual, caries dentales.
Trastornos vasculares.		R: agrandamiento de las glándulas. Salivales, íleo paralítico.	
		R: queilitis, enteritis crónica, descoloración de heces, dilatación gástrica, sangrado gingival, hipo, obstrucción intestinal, edema oral/faríngeo, íleo paralítico, agrandamiento de las glándulas salivales.	
Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos		No hay datos.	MR: hepatitis (con o sin ictericia).
	R: ictericia. PF: insuficiencia. Hepática (e. Hepática colestásica).		
Trastornos gastrointestinales			

Tabla 18: Frecuencia de aparición de efectos adversos según clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el estudio indica de manera descriptiva, no cuantitativa, la frecuencia de aparición de efectos adversos (86–88).

Continuación tabla 18: Efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los fármacos antidepresivos tricíclicos.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Amitriptilina (86)*	Clomipramina (87)	Imipramina (88) *
Trastornos dérmicos.	MF: hiperhidrosis	MF: hiperhidrosis (29%). F: rash, prurito, dermatitis, acné, piel seca	MF: hiperhidrosis.
	PF: exantema, urticaria, edema facial.	PF: urticaria, alopecia, celulitis, quiste, eczema, rash eritematoso, prurito genital, rash maculopapular, reacción de fotosensibilidad, psoriasis, rash postular, decoloración de la piel.	F: dermatitis alérgica, rash, urticaria.
	R: alopecia, reacción de fotosensibilidad.	R: cloasma, folliculitis, hipertrichosis, piloerección, seborrea, hipertrofia de piel, ulceración de piel.	
Trastornos Renales y urinarios	F: trastornos urinarios, retención urinaria.	MF: alteraciones en la micción (14%). F: infección urinaria, retención urinaria, disuria, cistitis. PF: endometriosis, epididimitis, hematuria, nocturia, oliguria, quiste ovárico, dolor perineal, poliuria, desorden prostático, calculo renal, dolor de riñón, alteraciones uretrales, incontinencia urinaria, hemorragia uterina, hemorragia vaginal. R: albuminuria, anorgasmia, congestión de los pechos, displasia cervical, hiperplasia endometrial, eyaculación prematura, pielonefritis, quiste renal, inflamación uterina, desorden bulbar.	F: desorden de micción. MR: variación en la secreción de hormona antidiurética, retención urinaria.
	F: disfunción eréctil	MF: en gral: alteraciones de la micción (14%); en hombres: problemas en la eyaculación (14%), impotencia (20%); en mujeres dismenorrea (12%) F: en mujeres: lactación (no puerperal), desorden menstrual, , vaginitis, leucorrea, aumento del tamaño de los senos. PF: En mujeres dolor de pechos, amenorrea.	MR: ginecomastia, galactorrea.
	PF: galactorrea R: ginecomastia.		
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración.	F: fatiga, sensación de sed.	MF: fatiga (39%) aumento de peso (18%), mialgias (13%) F: sofocos, enrojecimiento, dolor de pecho, fiebre, alergias, dolor, edema local, tercianas.	MF: fatiga.
	R: pirexia.	PF: edema general, mayor susceptibilidad a infecciones, malestar, artrosis. R: edema dependiente, síndrome de discontinuación, distonía, exostosis, lupus eritematoso, miopatía, miositis, polí arteritis nodosa, torticolis, hematomas.	MR: reacción anafiláctica, astenia, edema, pirexia, muerte súbita.
		F: aumento de peso, enrojecimiento, sofoco. Dolor de pecho,	
Exploraciones complementarias.	MF: aumento de peso F: alteración en exámenes cardiacos, hiponatremia. PF: aumento de presión intraocular.		MF: aumento de peso, anormalidades en el electrocardiograma. F: evaluación de función hepática alterada; aumento en ruptura de huesos en mayores de 50 años.
	R: pérdida de peso, anomalías en pruebas de función hepática.	MF: alteraciones en la micción (14%).	MR: aumento o disminución de glicemia, pérdida de peso, EEG anormal y presión sanguínea mayor.

Tabla 18: Frecuencia de aparición de efectos adversos según la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el estudio indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos(86–88)

Figura 8: derivados fenoxifenil propilaminas.

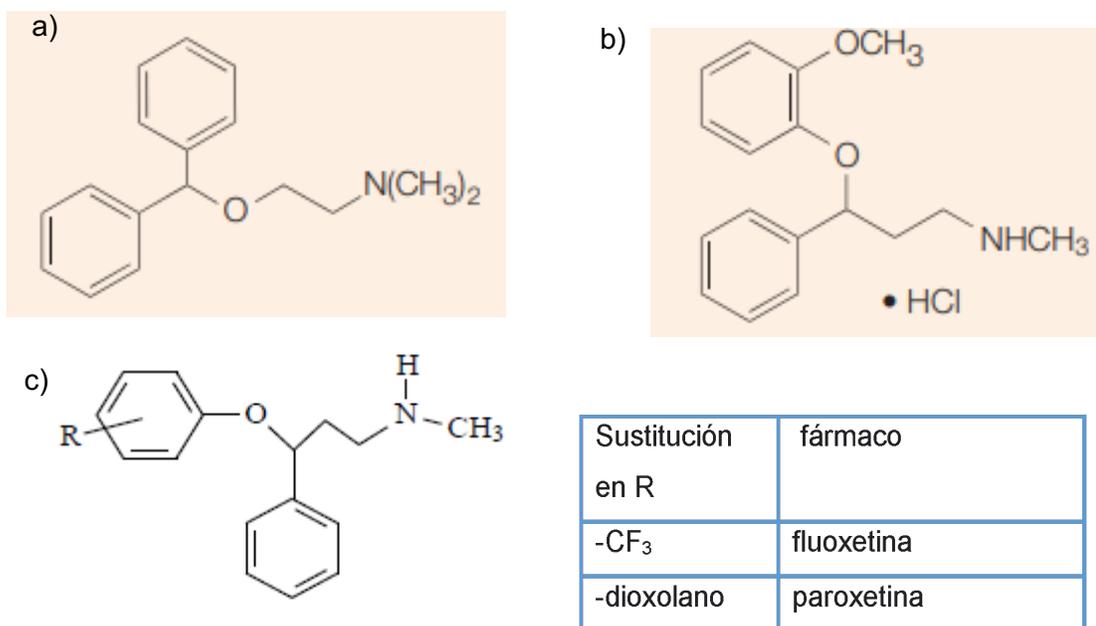


Figura 8. Antidepresivos derivados de “fenoxifenil propilaminas” a) difenhidramina b) nisoxetina; c) estructura del farmacóforo de los ISRS perteneciente a “fenoxifenil propilaminas” con sus sustituciones en el anillo fenoxilo para formar los fármacos vigentes en el mercado chileno fluoxetina y paroxetina(30).

anexo 18: derivados fenoxifenil propilamina

Figura 9: antidepresivos derivados de las fenoxifenil propilaminas.

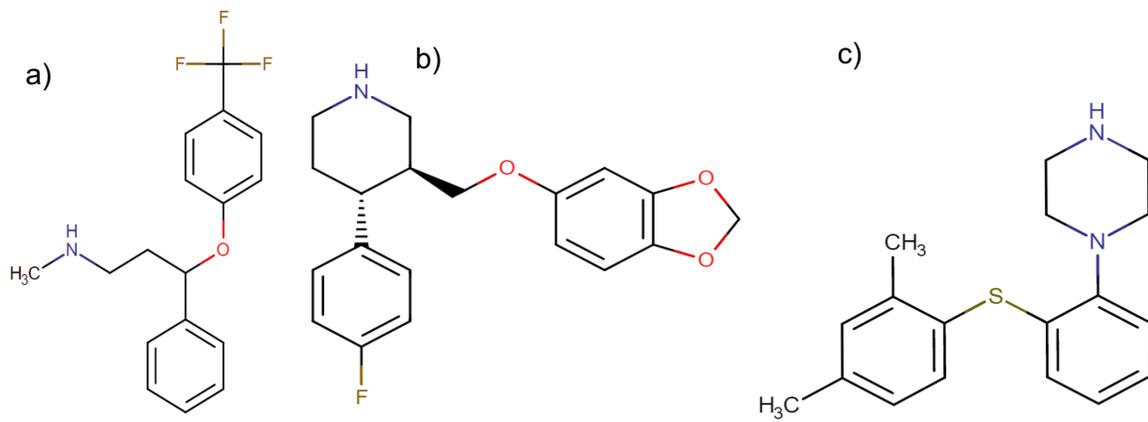


Figura 9. Comparación estructural de los fármacos derivados de fenoxifenil propilamina disponibles en el mercado chileno, siendo a) fluoxetina; b) paroxetina y c) vortioxetina (30,38).

anexo 19: derivados de melitracem

Figura 10: Antidepresivos derivados del melitracem.

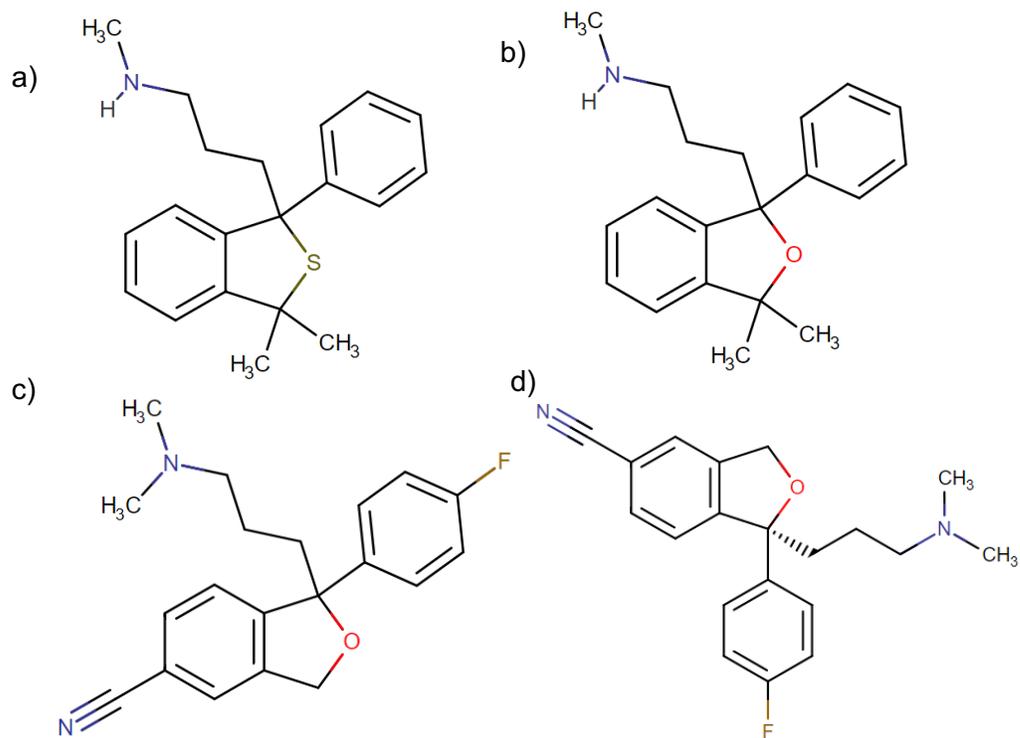


Figura 10: Fármacos derivados de melitracem: a) talsupram y b) talopram precursores de citalopram; y los fármacos que poseen registro sanitario vigente en Chile, pertenecientes al grupo de los isobenzofuranos como: c) citalopram (racemato); d) escitalopram (isómero S de citalopram) (30,52).

anexo 20: Derivados de trametalina

Figura 11: Antidepresivos derivados de trametalina.

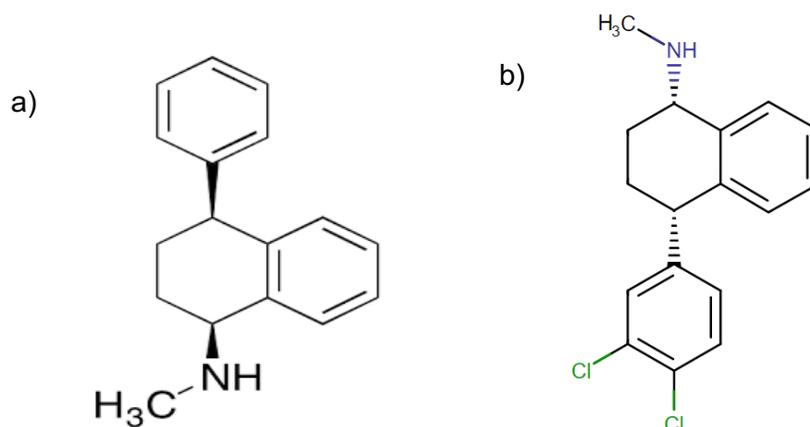


Figura 11. Fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, derivados de trametalina (a), y su representante vigente en Chile: (b) sertralina (30,52).

anexo 21: fluvoxamina

Figura 12: fluvoxamina.

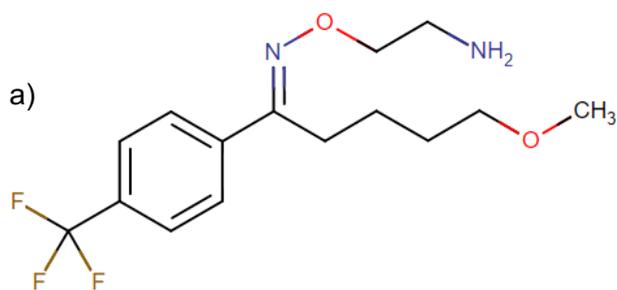


Figura 12. a) fluvoxamina, representante de la familia estructural de los trifluorometilbenzeno, cuenta con registro vigente para su comercialización en Chile (52).

anexo 22: algunos datos FC de los ISRS.

Tabla 19. Resumen de características farmacocinéticas de los ISRS.

Nombre	Absorción		Distribución		Metabolismo	Eliminación	
	BD	Inicio de actividad	VD (L/kg)	UP (%)		T _{1/2} (días)	excreción
fluoxetina	<90	2 semanas	20-42	< 95	Hepático: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A5 Metabolito: norfluoxetina.	2-6 días. Met: 4-16 días.	Renal.
paroxetina	30-60	6 semanas	Dato no disponible.	<95	Hepático: CYP2D6, CYP3A4 Met: no	17.3 h	Renal: 64
citalopram	80	1-2 semanas	12	80	Hepático: CYP2C19 y CYP3A4 Met: no	35 h	Renal: 23 Heces: 10
escitalopram	80	1-2 semanas	12-26	56	Hepático: CYP2C19 y CYP3A4 Met: no	27-32 h	Renal:25
sertralina	44	2 semanas	20	98	Hepático: CYP3A4 y CYP2B6 Met: no	26 -36 h	Renal: 50
fluvoxamina	53	Desde 2 semanas.	25	80	Hepático Met: no	15.6 h	Renal: 85
vortioxetina	75	2 semanas	2600	98-99	Hepático: CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 y CYP2B6 Met: no	66h	Renal: 59

Tabla 20. Tabla que resume algunos datos relevantes de los ISRS disponibles en el mercado chileno. BD: biodisponibilidad; VD: volumen de distribución; UP: unión a proteínas; T_{1/2}: vida media de eliminación (14,28,32).

anexo 23: tabla de datos clínicos de los ISRS.

Tabla 20. Otros datos clínicos relevantes sobre ISRS.

Nombre	Presentación (mg) / vía adm.	Dosis inicial (mg/ día)	Titulación (mg/ día)	Dosis obj. inicial (mg/ día)	Dosis máxima (mg/ día)	Efectos adversos más comunes de los antidepresivos.								
						Agitación	Convulsiones	Sedación	Hipotensión	Ef. colinérgicos	Ef. Tracto digestivo	↑ de peso	Ef. Sexuales	Ef. Cardíacos
Fluoxetina	20 /VO	20	10-20 c/4sem	20-40	60-80	+	0/+	0/+	0	0	3+	0/+	3+	0/+
Paroxetina	20 /VO	20	10-20 c/2sem	20-40	50-60	+	0	0/+	0	0/+	3+	0	3+	0
Citalopram	20 /VO	20	10 c/2sem	20-40	60	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
Escitalopram	10-15-20 /VO	10	10 c/2sem	10-20	20	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
Sertralina	50-100/VO	50	50-100 c/2sem	50-150	200	+	0	0/+	0	0/+	3+	0	3+	0
Fluvoxamina	100/VO	50	10 c/2sem	50-100	150	0	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
Vortioxetina	5-10-20/VO	10	10 c/2 sem	10-20	20	0/+	0	0/+	0	0	3+	0/+	3+	0

Tabla 20. Otros aspectos clínicos relevantes de los ISRS(13,14,28). Datos de dosis varían según cada paciente, por eso la importancia de titular hasta la dosis correcta para disminuir efectos adversos y sobredosificación/toxicidad. Importancia para la comparación de efectos adversos; 0/+ : mínimo; +: leve; 2+: moderado; 3+, moderadamente grave; 4+, grave. (13,16,19,52)

anexo 24: tabla de frecuencia de efectos adversos

Tabla 21a. Efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los ISRS.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Fluoxetina(89)	Vortioxetina (90)	Paroxetina.(91)
Trastornos de sangre y sistema linfático.	PF: equimosis. R: petequias, purpura.	No hay datos disponibles.	No hay datos disponibles.
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	F: pérdida de peso	No hay datos disponibles.	No hay datos disponibles.
Trastornos psiquiátricos y Trastornos Sistema Nervioso.	MF: insomnio (19%), nerviosismo (13%), somnolencia (12%), ansiedad (12%).	F: sueños anormales, mareos (7-9%).	MF: somnolencia (23%), mareos (13%), insomnio (13%).
	F: labilidad emocional, mareos, temblores, disminución de la libido.	FNC: insomnio, agitación, agresividad, dolor de cabeza, síndrome serotoninérgico.	F: temblores, nerviosismo, ansiedad, parestesia, disminución de la libido, sensación de estar drogado.
	PF: acatisia, ataxia, alteraciones del equilibrio, bruxismo, despersonalización, euforia, hipertonia, aumento de la libido, mioclonía, reacción paranoide, intentos de suicidio.		
	R: pensamientos anormales, como delusión.		
Trastornos oculares	F: visión anormal. PF: midriasis.	R: midriasis.	F: visión borrosa.
Trastornos del oído y del laberinto.	No hay datos disponibles.	No hay datos disponibles.	No hay datos disponibles.
Trastornos cardiacos	F: palpitaciones. PF: arritmias, hipotensión.	No hay datos disponibles.	F: palpitaciones
Trastornos vasculares.	PF: vasodilatación	PF: enrojecimiento.	F: vasodilatación.
Trastornos. Respiratorios, torácicos y mediastínicos	F: bostezos. R: edema en laringe.	No hay datos disponibles.	F: bostezos.
Trastornos gastrointestinales	MF: nauseas (22%), diarrea (11%), anorexia (10%).	MF: náuseas (20- 32%), diarrea (7-10%).	MF: nauseas (26%), boca seca (18%), constipación (14%), diarrea (12%).
	F: boca seca, dispepsia, constipación, flatulencia, vómitos.	F: dispepsia, anorexia, dolor abdominal, vómitos, flatulencia, trastornos dentales.	F: disminución del apetito, flatulencia, desorden orofaríngeo, dispepsia. .
	PF: disfagia, gastritis, gastroenteritis, melena, ulcera estomacal.	PF: desorden gastrointestinal, disfagia, esofagitis	
	R: hemorragias y úlceras gástricas, sangrado intestinal.		
Trastornos hepatobiliares	No hay datos disponibles.	No hay datos.	No hay datos

Tabla 21: con la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el estudio indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos. .***: variación en su frecuencia de aparición de efectos adversos en pacientes con otras patologías.

Continuación tabla 21a. Efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los ISRS.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Fluoxetina(89).	Vortioxetina (90).	Paroxetina.(91).
Trastornos dérmicos.	F: sudoración, rash, prurito.	F: prurito local o generalizado, hiperhidrosis.	MF: sudoración (11%).
		PF: sudores nocturnos.	
		FNC: angioedema, urticaria, rash.	F: rash.
Trastornos Renales y urinarios	F: desorden de micción.	No hay datos disponibles.	F: frecuencia urinaria, desorden urinario;
	PF: disuria.		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.	PF: impotencia, sangrado ginecológico.	MF: incidencia de disfunción sexual evaluada en mujeres entre 22 y un 34% según variación de dosis (5-20mg/día); en hombres la incidencia esta entre 16-29%.	MF: alteración en la eyaculación (13%), desordenes genitales (10%). Como anorgasmia, impotencia, retraso de eyaculación y orgasmo. En hombres impotencia; en mujeres disminución de libido y perturbación orgásmica.
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración.	MF: dolor de cabeza (21%), astenia (11%).	No hay datos disponibles.	MF: dolor de cabeza (18%), astenia (15%).
	F: síndrome gripal, escalofríos, alteración del sabor, fiebre		
	R: síndrome dolor abdominal, fotosensibilidad,		
Exploraciones complementarias.	No hay datos.	No hay datos disponibles	MF: aumento de peso, anormalidades en el electrocardiograma.
			F: evaluación de función hepática alterada; aumento en ruptura de huesos en mayores de 50 años.
			MR: aumento o disminución de glicemia, pérdida de peso, EEG anormal y presión sanguínea mayor.

Tabla 21: con la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el estudio indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos. .***: variación en su frecuencia de aparición de efectos adversos en pacientes con otras patologías.

Tabla 21b. Efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los ISRS.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Citalopram (92)	Escitalopram (93)	Fluvoxamina (94)	sertralina(95)
Trastornos de sangre y linfáticos	PF: purpura, anemia, epistaxis, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, linfocitopenia, anemia hipocrómica, desorden en la coagulación, sangrado gingival.	PF: hematomas, anemia, sangrado de nariz, moretones, linfadenoma cervical.	R: anemia, cianosis, hematomas, linfadenopatía, trombocitopenia.	R: linfadenopatía.
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	F: aumento o disminución de peso, alteración de los sabores.	F: aumento de peso,	F: aumento de peso, pérdida de peso.	F: anorexia, aumento de apetito, aumento o pérdida de peso.
	PF: aumento de actividad de enzimas hepáticas, sed, aumento de la fosfatasa alcalina, tolerancia a la glucosa alterada. R: hipotiroidismo, bocio, ginecomastia, bilirrubinemia, hipocalemia, obesidad, hipoglicemia, hepatitis, deshidratación, pérdida de sabor.	PF: disminución de peso, hiperglicemia, sed, aumento de bilirrubina, aumento de actividad de las enzimas hepáticas, gota, hipercolesterolemia.	PF: aumento de apetito, pérdida de peso. R: intolerancia al alcohol, deshidratación, obesidad	R: hipercolesterolemia, hipoglicemia.
Trastornos psiquiátricos y Trastornos de sistema Nervioso.	MF: boca seca (20%), sudoración (11%), somnolencia (18%), insomnio (15%).	F: insomnio***, somnolencia***, disminución del apetito, disminución de la libido. Aumento del apetito, letargia, irritabilidad, alteración de la concentración, boca seca, aumento de la sudoración, mareos, sentimiento de cabeza liviana, migraña.	MF: somnolencia (26%), agitación (16%), insomnio (14%), mareos (15%), temblores (11%).	MF: insomnio (19%), mareos (11%), somnolencia (13%), dolor de cabeza (21%).
	F: ansiedad, anorexia, agitación, bostezos, alteración de la concentración, amnesia, apatía, depresión, aumento del apetito, depresión agravada, intentos de suicidio, confusión, temblores, parestesia, migraña.		F: alteraciones del sabor, hipoquinesia, hiperquinesia, depresión, nerviosismo, ansiedad,	F: depresión, despersonalización, pesadillas, ansiedad, agitación, nerviosismo, disminución de libido, bruxismo, parestesia, tremor, hipertonia, disgeusia, alteración en la atención.
	PF: aumento de la libido, reacción agresiva, delirios, dependencia a la droga, despersonalización, alucinaciones, euforia, depresión psicótica, delusión, reacción paranoide, labilidad emocional, reacción de pánico, psicosis. hiperquinesia, vértigo, hipertonia, desorden extrapiramidal, calambres en las piernas, contracción muscular involuntaria, hipoquinesia, neuralgia, distonía, marcha abdominal, hipoestesia, ataxia.	PF: temblores, vértigo, piernas inquietas, contracciones, desequilibrio, tics, síndrome del túnel carpiano, contracción muscular involuntaria, lentitud, coordinación alterada, debilidad, hiperreflexia, aumento del tono muscular, alteraciones del sabor, sabor metálico, nerviosismo, reacción de pánico, agitación, apatía, pérdida de memoria, depresión agravada, cansancio agravado, intentos de suicidio, amnesia, ataques de ansiedad, bruxismo, antojo de carbohidratos, confusión, despersonalización, desorientación, labilidad emocional, sensación irreal, temblores nerviosos, alteraciones en el llanto, depresión, excitabilidad, alucinaciones auditivas, tendencias suicidas.	PF: alteraciones del sueño, agresión, apatía, despersonalización, depresión, dependencia, labilidad emocional, euforia, alucinaciones, hostilidad, reacción maniaca, neurosis, depresión psicótica, alteraciones del libido, intentos de suicidio. trastornos del andar, acatisia, amnesia, ataxia, confusión, accidente cerebro vascular, hiperquinesia, hipertonia, hipoestesia, hipoquinesia, descoordinación, aumento en la salivación, migraña, parestesia, estupor, espasmos.	PF: alucinaciones, animo eufórico, apatía, alteraciones del pensamiento, convulsiones, contracción involuntaria muscular, coordinación anormal, hiperquinesia, amnesia, hipoestesia, desordenes del habla, mareos posturales, migraña.

Tabla 21: con la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el estudio indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos.***: variación en su frecuencia de aparición de efectos adversos en pacientes con otras patologías.

Continuación tabla 21b parte II. Efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los ISRS.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Citalopram (92)	Escitalopram (93)	Fluvoxamina (94)	sertralina(95)
	R: coordinación anormal, hiperestesia, ptosis, estupor, reacción catatónica, melancolía.			R: coma, coreo atetosis, disquinesia, hiperestesia, alteraciones sensoriales desorden de conversión, dependencia, desorden psicótico, agresión, paranoia, ideación suicida, sonambulismo, eyaculación prematura.
Trastornos oculares	F: acomodación anormal.	F: visión borrosa.	F: problemas en la acomodación.	F: alteraciones visuales.
	PF: sequedad ocular, conjuntivitis, dolor ocular.	PF: conjuntivitis, visión alterada, ojos secos, irritación de ojos, alteraciones visuales, infección ocular, pupilas dilatadas.	PF: visión anormal, ambliopía.	R: glaucoma, alteraciones lagrimales, escotoma, diplopía, fotofobia, hipema, midriasis.
	R: midriasis, fotofobia, diplopía, lacrimación alterada, cataratas.		R: acomodación anormal, blefaritis, conjuntivitis, diplopía, ojos secos, dolor de ojos, alteraciones en la lacrimación, midriasis, fotofobia.	
Tnos del oído y del laberinto.	PF: tinnitus.	F: tinnitus PF: dolor de oído.	PF: hiperacusia. R: sordera, dolor de oído.	F: tinnitus PF: dolor de oídos.
Trastornos cardíacos	F: taquicardia.	F: palpitaciones	F: palpitaciones, síncope.	F: palpitaciones
	PF: bradicardia, angina de pecho, extrasístoles, falla cardíaca, infarto al miocardio, isquemia miocárdica.	PF: taquicardia, bradicardia, ECG alterado,	PF: angina de pecho, síncope, taquicardia.	PF: taquicardia.
	R: accidente isquémico transitorio, fibrilación auricular, paro cardíaco, bloqueo de la rama del haz de His.		R: arritmia, bradicardia, extrasístoles, hemorragia, infarto miocárdico, paro cardíaco.	R: infarto al miocardio, bradicardia, alteraciones Cardiacas.
Trastornos vasculares.	F: hipotensión postural, hipotensión.	F: hipertensión.	PF: hipertensión, hipotensión, desorden vascular periférico, hipotensión postural, vasodilatación.	F: común
	PF: hipertensión, edemas, enrojecimiento, ACV.	PF: enrojecimiento, vena varicosa		PF: hipertensión, enrojecimiento.
	R: flebitis.			R: isquemia periférica.
Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos	F: infección de tracto respiratorio superior, rinitis, sinusitis, tos.	F: rinitis, sinusitis, bronquitis, congestión sinusal, tos, congestión nasal, dolor de cabeza por sinusitis.	F: rinitis.	F: faringitis, bostezos.
	PF: bronquitis, disnea, neumonía.	PF: asma, respiraciones cortas, laringitis, neumonía, traqueítis.	PF: disnea, faringitis y rinitis.	PF: infección de tracto respiratorio superior, rinitis, broncoespasmo, disnea, epistaxis.
	R: asma, laringitis, broncoespasmo, neumonitis, aumento de esputo.		R: asma, tos, epistaxis, hipo, hiperventilación, laringismo, laringitis, alteración de la voz, bostezos.	R: laringoespasmo, hipo, disfonía, hiperventilación, hipoventilación, estridor.

Tabla 21: Con la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el documento revisado indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos. ***: variación en su frecuencia de aparición de efectos adversos en pacientes con otras patologías.

Continuación Tabla 21b. Efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los ISRS.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Citalopram (vs PL)(92)	Escitalopram (93)	Fluvoxamina (94)	sertralina(95)
Trastornos gastrointestinales	MF: náuseas (21%).	MF: náuseas (15%)	MF: náuseas (37%), boca seca (26%), constipación (18%), anorexia (15%).	MF: diarrea (18%), náuseas (24%), boca seca (14%).
	F: diarrea, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, aumento de la salivación, flatulencias.	F: acidez, calambres abdominales, gastroenteritis, diarrea, constipación, indigestión, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, dolor de dientes. .	F: diarrea dispepsia.	F: dolor abdominal, vómitos, constipación, dispepsia, flatulencia
	PF: gastritis, gastroenteritis, estomatitis, eructación, hemorroides, disfagia, gingivitis, esofagitis.	PF: reflujo gastroesofágico, hinchazón, malestar abdominal, dispepsia, aumento de frecuencia para defecar, eructos, gastritis, hemorroides, poliposis gástrica, dificultad para tragar, arcadas.	PF: colitis, disfagia, eructación, flatulencias, gastritis, gastroenteritis, sed.	PF: esofagitis, disfagia, hemorroides, hipersecreción salivar, alteraciones linguales, eructación.
	R: colitis, ulcera gástrica, colecistitis, colelitiasis, ulcera duodenal, reflujo gastroesofágico, glositis, ictericia, diverticulitis, hemorragia rectal, hipo.		R: alargamiento del abdomen, esofagitis, incontinencia fecal, carcinoma gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, gingivitis, glositis, halitosis, hematemesis, hernia, melena, ulceración bucal, hemorragia rectal, estomatitis, tenesmo, decoloración lingual, edema lingual, alteraciones en los dientes.	R: diverticulitis, gastroenteritis, melena, hematoquecia, estomatitis, ulceración lingual, alteraciones dentales, glositis, ulceración
Trastornos hepato biliares	No hay datos disponibles.	No hay datos disponibles.	No hay datos disponibles.	No hay datos disponibles.
Trastornos dérmicos.	F: rash, prurito.	F: rash	MF: aumento de sudoración (11%)	F: edema peri orbital, purpura, alopecia, sudoración fría, piel seca, urticaria.
	PF: fotosensibilidad, urticaria, acné, decoloración de la piel, eczema, alopecia, dermatitis, resequead de la piel, soriasis.	PF: prurito, acné, alopecia, eczema, dermatitis, piel seca, foliculitis, lipoma, forunculosis, labios secos, nódulos de piel.	PF: reacciones de hipersensibilidad cutánea como rash, prurito o angioedema.	PF: dermatitis, dermatitis ampollosa, rash folicular, alteraciones en textura del pelo, olor de la piel anormal.
	R: hipertricosis, disminución de la sudoración, melanosis, queratitis, celulitis, prurito anal.		R: acné, alopecia, piel seca, eczema, forunculosis, maculopapular, rash, psoriasis, urticaria.	
Trastornos Renales y urinarios	F: poliuria.	F: alteraciones en la frecuencia urinaria, infección del tracto urinario.	F: alteración en la frecuencia urinaria,	PF: nocturia, retención urinaria, poliuria, polaquiuria, alteración en la micción.
	PF: frecuencia de micción alterada, incontinencia urinaria, retención urinaria, disuria.	PF: urgencia urinaria, calculo renal, disuria, sangre en la orina.	PF: disuria, alteraciones en la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria.	R: oliguria, incontinencia urinaria, Vacilación urinaria.
	R: edema facial, hematuria, oliguria, pielonefritis, calculo renal, dolor en riñón			

Tabla 21: Con la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el documento revisado indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos. ***: variación en su frecuencia de aparición de efectos adversos en pacientes con otras patologías.

Tabla 21b. Efectos adversos reportados en los estudios pivotaes de los ISRS.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Citalopram (vs PL)(92)	Escitalopram (93)	Fluvoxamina (94)	sertralina(95)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.	F: en hombres impotencia y alteraciones en la eyaculación; en mujeres, amenorrea.	MF: en hombres trastornos en la eyaculación (9%) *** F: en hombres impotencias, en mujeres disminución de libido y anorgasmia, calambres menstruales, alteración en la menstruación,	F: alteraciones en la eyaculación, PF: alteraciones en la eyaculación, impotencia, metrorragia	MF: alteraciones en la eyaculación (14%). F: disfunciones sexuales, disfunción eréctil.
	PF: en mujeres galactorrea, dolor de pechos, aumento del tamaño de los pechos, hemorragia vaginal.	PF: menorragia, neoplasma en pecho, inflamación pélvica, síndrome premenstrual, manchado entre menstruaciones.	R: amenorrea, dolor de pecho, dismenorrea, lactación femenina, menorragia, vaginitis.	PF: hemorragia vaginal, disfunción sexual femenina. R: menorragia, vulvovaginitis atrofica, balanopostitis, flujo genital, priapismo, galactorrea.
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración	F: artralgia, mialgia, fatiga, fiebre.	F: dolor de cabeza ***artralgia, mialgia, síntomas similares a la influenza, fatiga, alergia, dolor en extremidades, fiebre, sofocos, dolor de pecho.	MF: dolor de cabeza (22%), F: dolor, astenia, dolor abdominal.	MF: fatiga (10%). F: mialgias, dolor de pecho.
	PF: sofocos, rigidez, intolerancia al alcohol, síncope, síntomas similares a la influenza, artritis, debilidad muscular, dolor esquelético.	PF: edema en extremidades, tercianas, pecho obstruido, dolor de piernas, astenia, síncope, malestar general, anafilaxis, caídas, rigidez mandibular, calambre muscular, rigidez muscular, artritis, debilidad muscular, dolor de espalda, artropatía, dolor de mandíbula, rigidez articular.	PF: daño accidental, reacción alérgica, dolor de pecho, tercianas, fiebre, síndrome gripal, dolor, palidez, edema periférico, bronquitis, herpes simple, herpes zoster, neumonías, sinusitis, artralgia, artrosis, dolor de espalda, mialgias, miastenia, dolor de cuello, tétano.	PF: malestar, tercianas, pirexia, astenia, sed, osteoartritis, debilidad muscular, dolor de espalda, torsión muscular.
	R: fiebre del heno (rinitis alérgica), bursitis, osteoporosis.		R: escalofríos, fiebre, edema de cara, sentimiento de resaca, rigidez en el cuello, sobredosis, dolor de pelvis, parosmia, pérdida de sabor, dolor biliar, hepatitis, ictericia, dolor de huesos, artritis, calambres en piernas, fractura patológica, artritis reumatoide.	R: alteraciones óseas, hernia, fibrosis en el sitio de inyección, menor tolerancia a la droga, trastornos del andar.
Exploraciones complementarias.	Prolongación QT, disminución protombina, abortos espontáneos.	Sin variaciones de peso, ni en los signos vitales, ni variaciones en ECG.	alteración en la evaluación de función hepática y renal	función hepática alterada

Tabla 22: Con la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el documento revisado indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos. .***: variación en su frecuencia de aparición de efectos adversos en pacientes con otras patologías.

anexo 25: fármacos IRSN

Figura 13. Algunos fármacos IRSN.

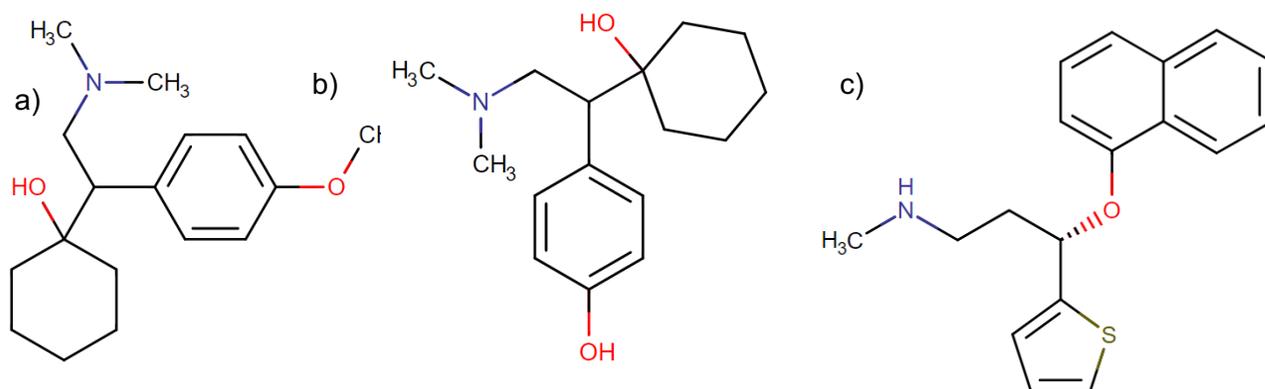


Figura 13 a) venlafaxina; b) desvenlafaxina; c) duloxetina (52).

anexo 26: Algunos datos FC de los IRSN

Tabla 22. Resumen de características farmacocinéticas de los ISRS.

Nombre	Absorción		Distribución		Metabolismo	Eliminación	
	BD	Inicio de actividad	VD (L/kg)	UP (%)		T _{1/2} (h)	Excreción
Venlafaxina	92%	2-4 sem	7.5	27	Hepático: CYP2D6, CYP3A4, CYP 2C19 and CYP 2C9 Met: O-desmethylvenlafaxine	5h	Renal: 87
Desvenlafaxina	80%	2-4 sem	3.4	30	Hepático: CYP3A4 Met: no	11.1h	Renal: 69
Duloxetina	50%	2-4 sem	1620	< 90	Hepático: CYP1A2 y CYP2D6 Met: no	12 h	Renal: 70

Tabla 22: Resumen de datos relevantes de los IRNS disponibles en el mercado chileno. BD: biodisponibilidad; VD: volumen de distribución; UP: unión a proteínas; T1/2: vida media de eliminación(13,16,52).

Anexo 27: tabla de datos clínicos de los IRSN

Tabla 23: Algunos datos clínicos relevantes sobre IRNS.

Nombre	Presentación (mg) / vía adm.	Dosis inicial (mg/día)	Titulación (mg/día)	Dosis objetiva inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Efectos adversos más comunes de los antidepresivos.								
						Agitación	Convulsiones	Sedación	Hipotensión	Ef. colinérgicos	Ef. Tracto digestivo	↑ de peso	Ef. Sexuales	Ef. Cardiacos
venlafaxina	20 /VO	37,5-75	37,5 - 75 c/semana	75-50	225 - 375	0/+	0	0	0	0	3+	0	3+	0/+
Desvenlafaxina	50-100/VO	50-100	50-100 /semana	100-150	150 - 200	0/+	0	0	0	0	0/+	0	3+	0/+
Duloxetina	30-60/ VO	30-60	30 / 1-2 semana	60	120	+	0	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+

Tabla 23. Otros aspectos clínicos relevantes de los IRNS disponibles en el mercado chileno. Datos de dosis varían según cada paciente, por eso la importancia de titular hasta la dosis correcta para disminuir efectos adversos y sobredosificación/toxicidad (13,16,19,52). Importancia para la comparación de efectos adversos; 0/+, mínimo; +, leve; 2+, moderado; 3+, moderadamente grave; 4+, grave.

Tabla 24. Efectos adversos reportados los estudios pivotaes de los IRSN.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	venlafaxina(96)	Duloxetine(97)	desvenlafaxina(98)
Trastornos de sangre y sist linfático.	PF: equimosis, hemorragia gastrointestinal.	PF: anemia, linfadenopatía. Aumento de colesterol en sangre. R: leucopenia, trombocitopenia.	No hay datos disponibles.
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	F: aumento del colesterol sérico, pérdida de peso.	F: disminución de apetito, disminución de peso, aumento de peso.	MF: disminución del apetito.(5%)* ,
	PF: aumento de peso.	PF: deshidratación, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de apetito.	F: aumento de peso, pérdida de peso, disgeusia.
		R: dislipidemia, hipertrigliceridemia.	R: hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos y Trastornos Sistema Nervioso.	MF: boca seca (10%), dolor de cabeza (30%).	MF: insomnio (11%).	MF: insomnio (9%)*, mareos (13%)*, somnolencia (4%)*, dolor de cabeza (10%).
	F: alteraciones del sueño, disminución de la libido, mareos, hipertonia, insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, tremor, confusión, despersonalización.	F: ansiedad, agitación, ansiedad, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas/sueños anormales, alteración del sueño, mareos, somnolencia, tremor, disgeusia, letargo, parestesia/hipoestesia.	F: ansiedad, nerviosismo, sueños anormales, tremor, alteraciones de atención, parestesia, disgeusia, alteraciones del orgasmo, anorgasmia.
	PF: apatía, alucinaciones, mioclonía, agitación, alteraciones en la coordinación y equilibrio.	PF: apatía, bruxismo, desorientación/confusión, irritabilidad, cambios de humor, inquietud, intentos de suicidio, tensión. alteraciones en la coordinación, alteraciones en la atención, disquinesia, hipersomnia, mioclonías	PF: despersonalización, hipomanía, bruxismo, sincope.
	R: acatisia, inquietud psicomotora, reacción maniaca, convulsiones.	R: suicidio, manía, presión del habla. disartria	R: convulsiones, distonía.
Trastornos oculares	F: trastornos de la acomodación, midriasis, alteraciones visuales.	F: visión borrosa.	F: visión borrosa, midriasis,
Trastornos del oído y del laberinto.	PF: tinnitus.	F: vértigo. PF: dolor de oído.	F: vértigo, tinnitus.
	F: palpitaciones.	F: palpitaciones.	
Trastornos cardíacos	PF: taquicardia.	PF: fibrilación atrial, enfermedad arterial coronaria, infarto al miocardio, taquicardia. R: bloqueo de rama derecha, falla cardíaca y falla cardiaca congestiva.	F: palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares.	F: Hipertensión, vasodilatación como sofocos.	F: sofocos.	F: vasodilatación, hipertensión sofocos.
	PF: hipotensión postural, sincope.	PF: enrojecimiento, hipotensión ortostática, entumecimiento periférico. R: crisis hipertensiva, flebitis.	PF: hipotensión ortostática, entumecimiento periférico.

Tabla 25: con la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el documento revisado indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos. .***: variación en su frecuencia de aparición de efectos adversos en pacientes con otras patologías.

Continuación Tabla 25. Frecuencia de aparición de efectos adversos expresados en los estudios de tipo pivotaes de los fármacos IRSN.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	venlafaxina(96)	Duloxetina(97)	desvenlafaxina(98)
Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos	F: bostezos.	F: bostezos. PF: presión en la garganta. R: edema faríngeo.	F: bostezos. PF: epistaxis.
	MF: náusea (20%).	MF: náuseas (20%), boca seca (15%), constipación (11%).	MF: náuseas (22%), boca seca (11%), constipación (10%),
	F: pérdida de apetito, constipación, vómitos, PF: bruxismo, diarrea.	F: diarrea, vómitos, dolor abdominal y flatulencia. PF: disfagia, eructos, gastritis, halitosis, síndrome de intestino irritable, estomatitis. R: estomatitis aftosa, colitis, estenosis esofágica, úlcera gástrica, gingivitis, hematoquecia, alteraciones del vaciamiento gástrico, melena.	F: vómitos, diarrea
Trastornos Hepatobiliares.	No hay datos disponibles.	R: esteatosis hepática.	No hay datos disponibles.
Trastornos dérmicos.	MF: sudoración (12%). PF: rash, alopecia.	F: sudoración, prurito, rash. PF: acné, alopecia, sudoración fría, eccema, eritema, moretones, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad, úlcera dérmica. R: dermatitis exfoliativa, equimosis, hiperqueratosis.	MF: hiperhidrosis (10%)*. F: rash PF: alopecia. R: angioedema
	F: variaciones en la orina. PF: retención urinaria, polaquiuria.	PF: disuria, urgencia miccional, nocturia, vacilación urinaria, incontinencia urinaria, disminución del flujo de orina, alteraciones del olor en la orina. R: nefropatía.	F: vacilación urinaria. PF: retención urinaria. R: proteinuria.

Tabla 25: con la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*: el documento revisado indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos. ***: variación en su frecuencia de aparición de efectos adversos en pacientes con otras patologías.

Continuación Tabla 25. Frecuencia de aparición de efectos adversos expresados en los estudios de tipo pivotaes de los fármacos IRSN.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	venlafaxina(96)	Duloxetina(97)	desvenlafaxina(98)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.	F: trastornos en la eyaculación y orgasmos en hombres, anorgasmia, disfunción eréctil, desordenes menstruales asociados a aumento de sangrado o sangrado irregular.	F: Alteraciones del orgasmo/anorgasmia, disminución de la libido, disfunción eréctil, eyaculación retardada, alteraciones en la eyaculación,	F: en hombres: disminución de libido, retraso en la eyaculación*, disfunción eréctil*,
	PF: alteraciones en el orgasmo femenino.	PF: síntomas menopáusicos.	PF: en hombres: anorgasmia*, alteraciones en la eyaculación*, disfunción sexual; en mujeres: anorgasmia.
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración.	F: astenia, tercianas.	F: fatiga, tercianas, rigores, dolor musculoesquelético,	F: fatiga, astenia, tercianas, sensación de nerviosismo, irritabilidad,
	PF: alteración del sabor, reacción de fotosensibilidad.	PF: edema, edema periférico, alteraciones del sentido, sensación de calor y/o frío, sintomatología similar a influenza, malestar, sed, gastroenteritis, laringitis, rigidez muscular, torsión muscular	PF: síndrome de abandono de tratamiento, hipersensibilidad,
		R: edema facial, lentitud, diverticulitis, debilidad muscular.	

Tabla 25: con la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el documento revisado indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos. .***: variación en su frecuencia de aparición de efectos adversos en pacientes con otras patologías.

anexo 29: fármacos antagonistas del receptor 5HT.

Figura 14. Fármacos antagonistas del receptor de serotonina (RIMA).

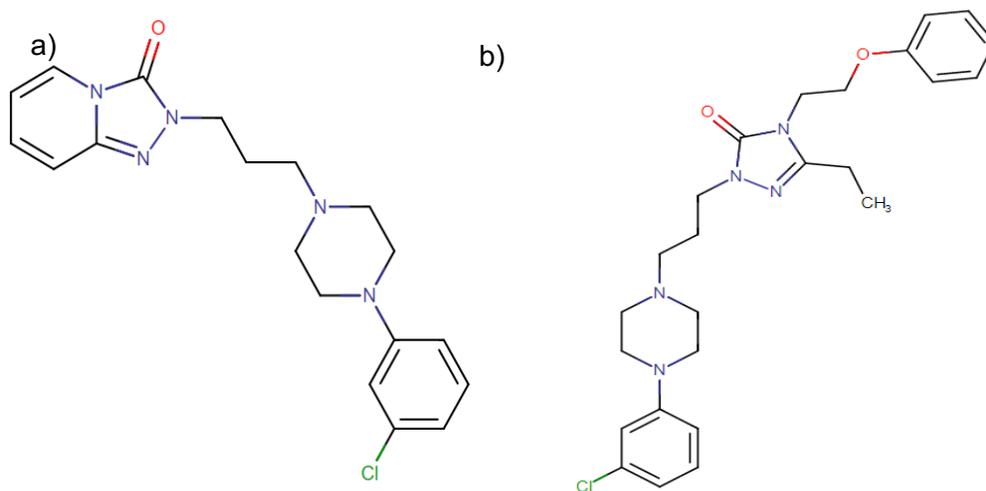


Figura. 14. representantes del grupo de antagonistas del receptor de serotonina que corresponden a la familia de las triazolopiridinas. a) trazodona con registro vigente en Chile; b) nefazodona, actualmente sin registro sanitario en el ISP vigente, ni disponible para comprar en el mercado chileno por aumento de incidencia en daño hepático severo (29,30,52).

Anexo 30: Algunos datos FC de trazodona y nefazodona.

Tabla 26. Algunos datos farmacocinéticos de trazodona y nefazodona.

Nombre	Absorción		Distribución		Metabolismo	Eliminación	
	BD	Inicio de actividad	VD (L/kg)	UP (%)		T _{1/2} (h)	Excreción
Trazodona	63-91	2 semanas	0.84	93	Hepático: CYP3a4 Met: mCPP	3-6 Met: 5 -9	Renal: 75%
Nefazodona	20	2 semanas	0.65	99	Hepático: CYP3a4 Met: mCPP	2-4 Met: 5-9	Renal: 55%

tabla 26. Tabla resumen de datos relevantes de trazodona y nefazodona; biodisponibilidad; VD: volumen de distribución; UP: unión a proteínas; T_{1/2}: vida media de eliminación(13,16,52).

anexo 31: tablas de datos clínicos RIMA.

Tabla 27. Otros datos clínicos relevantes sobre antidepresivos atípicos de este grupo.

Nombre	Presentación (mg) / vía adm.	Dosis inicial (mg/ día)	Titulación (mg/ día)	Dosis obj. inicial (mg/ día)	Dosis máxima (mg/ día)	Efectos adversos más comunes de los antidepresivos.								
						Agitación	Convulsiones	Sedación	Hipotensión	Ef. colinérgicos	Ef. Tracto digestivo	↑ de peso	Ef. Sexuales	Ef. Cardiacos
Trazodona	25-100-150	150	50 c/3 a 4 días	150-300	400	0	0	3+	0	0	2+	0/+	0/+	0/+
Nefazodona	50-100-150-200-250.	100-200	100-200/sem	100-200	600	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+

Tabla 27. Otros aspectos clínicos relevantes de los IRNS. Datos de dosis varían según cada paciente, por eso la importancia de titular hasta la dosis correcta para disminuir efectos adversos y sobredosificación/toxicidad. Importancia para la comparación de efectos adversos; 0/+, mínimo; +, leve; 2+, moderado; 3+, moderadamente grave; 4+, grave(13,16,19,52).

anexo 32: tabla de frecuencias de efectos adversos RiMA

Tabla 28. Frecuencia de aparición de efectos adversos expresados en los estudios de tipo pivotaes de los fármacos triazolpiridínicos.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Trazodona.(99)	Nefazodona. (100)
Trastornos de sangre y sistema linfático.	No hay datos disponibles.	PF: equimosis, anemia, leucopenia, y linfadenopatía.
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	F: disminución del apetito, aumento/pérdida de peso.	F: edema periférico, sed. PF: pérdida de peso, gota, deshidratación, aumento de los niveles de lactato deshidrogenasa, aumento de aspartato aminotransferasa y de alanina aminotransferasa R:hipercolesterolemia, hipoglicemia.
Trastornos psiquiátricos y Trastornos Sistema Nervioso.	MF: mareos/aturdimiento (19-28%), somnolencia (24-49%), fatiga (11%), dolor de cabeza (10-20%), insomnio (15%), nerviosismo (12%).nerviosismo, (14%). F: hostilidad, confusión, disminución de la concentración, desorientación, estados de exaltación, descoordinación, tremor, parestesia., disminución de libido.	MF: somnolencia (25%), mareos (17%), insomnio (11%) F: aturdimiento, confusión, alteraciones de la memoria, parestesia, sueños anormales, disminución de la concentración, ataxia, descoordinación, alteración en respuesta psicomotora, tremor, alteraciones del sabor, PF: hipertonia, disminución de libido, vértigo, contracciones, despersonalización, alucinaciones, intentos de suicidio, apatía, euforia, hostilidad, pensamientos suicidas, trastornos de la marcha, pensamiento anormales, disminución de la atención, desrealización, neuralgia, reacción paranoide, disartría, aumento de libido, suicidio, mioclonía. R: hiperquinesia, aumento en la salivación, accidente cerebrovascular, hiperestesia, hipotonía, ptosis, síndrome neuroléptico maligno, pérdida de sabor.
Trastornos oculares	F: visión borrosa, irritación de ojos.	F: visión borrosa, alteraciones en la visión, campo visual alterado, dolor de ojo. PF: resequedad ocular, alteración de la acomodación, diplopia, conjuntivitis, midriasis, queratoconjuntivitis, fotofobia. R: glaucoma, ceguera nocturna.
Trastornos del oído y del laberinto.	No hay datos disponibles.	F: tinnitus. PF; dolor de oído, hiperacusia. R: sordera.
Trastornos cardiacos	F: sincope, taquicardia (p. ambulatorio).	PF: taquicardia, sincope, extrasistoles ventricular, angina de pecho. R: bloqueo AV, falla cardiaca congestiva,
Trastornos vasculares.	F: hipotensión, hipertensión,	F: hipotensión postural, vasodilatación, PF: hipertensión, R: hemorragia, palidez, venas varicosas.

Tabla 28: con la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el documento revisado indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos. .***: variación en su frecuencia de aparición de efectos adversos en pacientes con otras patologías.

Continuación Tabla 28. Frecuencia de aparición de efectos adversos expresados en los estudios de tipo pivotaes de los fármacos triazolpiridínicos.

Clasificación de órganos sistema MedDRA	Trazodona.(99)	Nefazodona. (100)
Trastornos. Respiratorios, torácicos y mediastínicos	F: congestión nasal	F: faringitis, tos, disnea, bronquitis.
		PF: asma, neumonía, laringitis, alteración de la voz, epistaxis, hipo,
		R: hiperventilación, bostezos.
Trastornos gastrointestinales	MF: boca seca (15-33%), náuseas / vómitos (11%)	MF: boca seca (25%), náuseas (22%), constipación (14%).
	F: constipación. Alteraciones gastrointestinales, diarrea (hospitalario).	F: diarrea, aumento del apetito, náuseas y vomito, gastroenteritis.
		PF: eructación, absceso periodontal, alteración de exámenes de función hepática, gingivitis, colitis, gastritis, ulceración bucal, estomatitis, esofagitis, ulcera péptica, hemorragia rectal.
		R: glositis, hepatitis, disfagia, hemorragia gastrointestinal, moniliasis oral, colitis ulcerativa.
Trastornos. hepatobiliares	No hay datos disponibles.	No hay datos disponibles.
Trastornos dérmicos.	F: edema autonómico, trastornos dérmicos.	F: prurito, rash.
		PF: piel seca, acné, alopecia, urticaria, rash maculopapular, rash vesicular biliar, eczema.
Trastornos Renales y urinarios	No hay datos disponibles.	F: alteración en la frecuencia urinaria, infección del tracto urinario, retención urinaria.
		PF: cistitis, urgencia urinaria, poliuria, incontinencia urinaria, hematuria, nocturia, calculo renal.
		R: oliguria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.	No hay datos disponibles.	F: vaginitis, impotencia.
		PF: dolor de pechos. Metrorragia, amenorrea, hemorragia vaginal, agrandamiento de senos, menorrea, alteraciones de la eyaculación.
		R: aumento de tejido fibroide uterino, hemorragia uterina, anorgasmia.
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración.	F: dolor/malestar musculoesquelético. Malestar,	MF: dolor de cabeza 36%
		F: astenia, infecciones, síndrome de gripe, tercianas, fiebre, rigidez del cuello.
		PF; artralgia, reacción alérgica, malestar, reacción de fotosensibilidad, edema facial, sensación de resaca, distensión abdominal, hernia, dolor pélvico, halitosis, artritis, tenosinovitis, rigidez muscular, bursitis.
		R: celulitis, contractura tendinosa.

Tabla 28: con la clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido; los efectos adversos son catalogados según aparición, siendo MF: Muy frecuentes (> 1/10); F: frecuentes (> 1/100, < 1/10); PF: Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); R: Raras (> 1/10.000, < 1/1.000); MR: Muy raras (< 1/10.000); FNC: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*: el documento revisado indica de manera descriptiva no cuantitativa la frecuencia de aparición de efectos adversos. .***: variación en su frecuencia de aparición de efectos adversos en pacientes con otras patologías.

Tabla 29: Datos y resúmenes de las publicaciones revisadas con respecto a la efectividad de los medicamentos antidepresivos.

Autor de la publicación	País/año	Muestra	Metodología	Resumen de los resultados
Schueler et al(58)	Alemania /2010	Cerca de 18 mil pacientes. (70 estudios).	Metaanálisis sobre ensayos controlados aleatorizados, en bases de datos, con reportes sin publicar.	<p>la evidencia vista en esta revisión de estudios que evalúan remisión/respuesta (valores menores a 7 en HAMD y <10 o 12 en MADRS/ disminución de más del 50% en la puntuación) para tratamientos a corto plazo para depresión mayor, indica que: tanto venlafaxina (OR = 2.04, 95% CI 1.74–2.38)/ (OR = 1.97, 95% CI 1.64–2.35) como duloxetina (OR = 1.99, 95% CI 1.65–2.39 / OR = 1.91, 95% CI 1.56–2.34) presentan cifras favorables comparada con placebo.</p> <p>En cuanto a la comparación directa, entre ambos medicamentos, en términos de respuesta, venlafaxina es más efectivo que duloxetina, pero la diferencia no es significativa (OR = 0.75, 95% CI 0.52–1.08); en cuanto a remisión, la muestra fue muy heterogénea como para deducir algo (I² = 54.3%).</p>
Coleman et al. (61)	Australia / 2012	27 ensayos con pacientes diagnosticados con DM.	Revisión sistemática de estudios de tipo placebo-control, midiendo con escala Hamilton.	<p>El estudio muestra una comparación indirecta de efectividad, o variación promedio, considerando la variación promedio en la escala HAMD comparada con placebo, con resultados WMD -9.7 para desvenlafaxina y -10,2 para venlafaxina; Además, indica que hay una diferencia media ponderada vs placebo de -2,8 para desvenlafaxina y -2,6 para venlafaxina, lo que indica una diferencia entre ambos (WMD -0,2) en favor de desvenlafaxina, pero que no es significativa. Además, al medir la comparación bayesiana es de -0,27, en favor de desvenlafaxina también.</p> <p>Con respecto a la respuesta (más del 50% en la disminución de puntaje inicial de escala HAM-D), de todos los estudios, comparada con placebo, la respuesta promedio para venlafaxina fue de 39%, y 40% para desvenlafaxina. Y en las ramas activas de todos los estudios, indican un 50% para desvenlafaxina y 52% para venlafaxina, indicando que no hay una diferencia significativa en cuanto a tasas de respuesta entre ambos tratamientos.</p> <p>Con respecto a remisión (escala de HAM-D < 7), hay un porcentaje de remisión promedio de 23% para desvenlafaxina y 24% para venlafaxina, por lo que tampoco hay una diferencia significativa entre ambos tratamientos con respecto a los rangos de remisión.</p>

Tabla 29: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la efectividad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 29: datos y resúmenes de las publicaciones revisadas con respecto a la efectividad de los medicamentos antidepresivos.

Autor	País /año	Muestra	Metodología	Resumen de los resultados
Undurraga et al. (62)	Chile /2017	89 informes revisados, con más de 15mil pacientes.	Revisión sistemática para comparar ensayos de efectividad entre ATC e ISRS, entre 1982 y 2015, según escalas de depresión estandarizadas, como Hamilton.	Este estudio busca comparar directamente, ATC vs ISRS, pero en la tabla 4, compara 18 medicamentos donde se incluyen grupos de fármacos antidepresivos de interés. Si bien, esta revisión presenta datos considerados como no relevantes estadísticamente, por su escaso número de ensayos considerados, los resultados indican que no hay diferencias significativas en porcentaje de respuesta o de mejora. Con respecto a los ATC, imipramina tiene un % de respuesta promedio de 48.7%, mientras que clomipramina posee un 60.6%, y amitriptilina 66.8%. Al considerar su % de mejoría, el que posee valores mayores es clomipramina con 63.5% promedio, luego amitriptilina con 53.8% y por último imipramina con 47.5%. En el caso de los ISRS, el fármaco que presenta más porcentaje de mejora es citalopram (60.6%) comparado con los otros ISRS, y con el cabeza de serie fluoxetina (53.3%). En cambio, en el caso del porcentaje de respuesta, escitalopram (70%) es el medicamento que muestra mejor perfil que fluoxetina (59.2%) . Pero por su limitado número de ensayos no representan una diferencia significativa entre una opción u otra.
Wang et al. (65)	China /2013	17 ensayos aleatorizados , con 3110 pacientes.	Búsqueda de ensayos aleatorizados en las bases de datos: Pubmed, CCTR, web of science, embase, CBM-Disk y CNKI hasta marzo del 2013, pacientes adultos, con DM y evaluados con escala de Hamilton, Montgomery o impresión clínica.	En este estudio se compara paroxetina y fluoxetina evaluando la respuesta, definida como reducción del 50% del puntaje de escalas de depresión, al final del tratamiento en 16 de los ensayos, donde los resultados indican que son tratamientos comparables en cuanto a su respuesta al final del tratamiento, con OR de fluoxetina versus paroxetina de 1.03, indicando que su efectividad es comparable. En conclusión, fluoxetina se asocia a una mejor efectividad mientras mayor sea el periodo de tratamiento, ya que a mayor periodo de tratamiento su RR no disminuye, mientras que el de paroxetina sí; por lo que mientras el antidepresivo paroxetina, si bien muestra una efectividad mayor a corto plazo, aparenta disminuir a medida que aumenta el periodo de tratamiento.

Tabla 29: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la efectividad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 29: datos y resúmenes de las publicaciones revisadas con respecto a la efectividad de los medicamentos antidepresivos.

Autor de la publicación	País /año	Muestra	Metodología	Resumen de los resultados
Cipriani et al.(67)	Inglaterra /2018	522 ensayos con 116477 participantes.	Revisión sistemática y análisis, buscando en las bases de datos Cochrane, CINAHL, Embase, LILACS, Medline, PsycINFO, y páginas de asuntos regulatorios, desde 1979 hasta 2016, sin restricción de lenguaje.	<p>Esta revisión es actualización, donde se abarcan 21 medicamentos antidepresivos.</p> <p>En primer lugar, en la figura 3, muestra un metaanálisis para la comparación de distintos antidepresivos tanto en efectividad (figura 3A) como en aceptabilidad (figura 3 B), según lo acordado en el estudio anterior.</p> <p>Para los antidepresivos tricíclicos, los estudios indican que el medicamento más efectivos comparado con placebo es amitriptilina (OR 2.13), muy por encima de clomipramina (OR 1.49)</p> <p>Segundo, para los ISRS, el medicamento cabeza de serie fluoxetina (OR 1.52), siendo paroxetina el que lidera en comparación con placebo (OR 1.75) y el menos efectivo citalopram (OR 1.52).</p> <p>En cambio, para los antidepresivos IRSN, duloxetina y venlafaxina poseen una efectividad similar comparada con placebo (OR 1.85 y 1.78 respectivamente), mientras que el fármaco desvenlafaxina posee un OR de 1.49. Y por último los medicamentos trazodona y nefazodona, al ser comparados con placebo, en estos estudios indican que nefazodona sería más efectivo que trazodona, con OR 1.67 y 1.51, respectivamente.</p> <p>Además, este estudio presenta la figura 4, que es una tabla resumen para comparar cabeza a cabeza los distintos medicamentos antidepresivos tanto en efectividad como en aceptabilidad.</p> <p>Para los ATC, al comparar la efectividad de los medicamentos amitriptilina y clomipramina, indican un OR de 1.24 en favor del primer medicamento, pero que no es considerado un resultado significativo.</p> <p>Con respecto a los ISRS y la comparación de éstos vs fluoxetina sobre su efectividad, el único que consideran como resultado significativo, es para escitalopram (OR 1.34), siendo el levemente más efectivo que los otros ISRS; el único que presenta una leve mejoría frente al fármaco escitalopram es el antidepresivo vortioxetina (OR 0.81), pero que es considerado como un valor no significativo.</p> <p>Al revisar estos datos para los medicamentos IRSN, venlafaxina muestra un ventaja no significativa sobre duloxetina (OR 0.96).</p> <p>Y, por último, en el caso de los antidepresivos nefazodona y trazodona, el primero posee una ventaja no significativa sobre el último (OR 1.18).</p>

Tabla 29: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la efectividad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 29: datos y resúmenes de las publicaciones revisadas con respecto a la efectividad de los medicamentos antidepresivos.

Autor de la publicación	País /año	Muestra	Metodología	Resumen de los resultados
(79) Imperadone et al.	Italia /2012	37 estudios, con un promedio de 107 participantes por estudio, siendo mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de depresión.	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados, en los que se compara citalopram vs otros antidepresivos, en las bases de datos Cochrane, MEDLINE, y Embase, desde el inicio hasta 02/2012. Además, investigaron datos desde la FDA, MHRA, EMA, PMDA y la TGA. Sin limitación de edad y tipo de depresión.	<p>Esta investigación revisa toda la evidencia disponible con respecto a la comparación de “citalopram versus cualquier antidepresivo”, sin embargo, para efectos de esta revisión, sólo se tomará en cuenta la información donde compara citalopram con otros medicamentos pertenecientes al grupo de los ISRS.</p> <p>Al medir la efectividad o número de pacientes que responden al tratamiento, de 6 a 12 semanas, según el metaanálisis, no muestra evidencia clara sobre la superioridad o inferioridad de citalopram frente al cabeza de serie fluoxetina (OR 1.03), pero muestra más efectividad que paroxetina (OR 0.65), y una efectividad significativamente menor que escitalopram (OR 1.47).</p> <p>En cuanto a la comparación de efectividad de citalopram en respuesta temprana (1-4 semanas) y seguimiento de respuesta (16 – 24 semanas) no hay evidencia que indique que citalopram es más efectivo que otros ISRS.</p> <p>Por otro lado, la efectividad comparada según los pacientes que remitieron, en fase aguda del tratamiento (6 a 12 semanas), hay evidencia que indica que escitalopram es más efectivo que citalopram (OR 1.94); pero que citalopram es más efectivo que fluoxetina (OR 0.94).</p> <p>Al considerar la evaluación de efectividad como variación media en las escalas evaluadas en comparación al inicio del tratamiento, en fase aguda (entre 6 a 12 semanas), la evidencia indica que citalopram es menos efectivo que escitalopram (SMD 0.16), pero más efectivo que fluoxetina (SMD -0.17).</p> <p>En cuanto a la respuesta temprana, comparado con el medicamento cabeza de serie fluoxetina, hay evidencia que indicaría que citalopram es más efectivo (SMD -0.15).</p>

Tabla 29: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la efectividad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 29: datos y resúmenes de las publicaciones revisadas con respecto a la efectividad de los medicamentos antidepresivos.

Autor de la publicación	País/año	Muestra	Metodología	Resumen de los resultados
Llorca et al. (81)	Reino Unido / 2014	57 estudios de análisis primarios en efectividad, con 18326 pacientes, con edad promedio (43 años), y 65% de participación de mujeres.	Análisis de meta-regresión indirecta comparando vortioxetina vs 7 antidepresivos, en estudios que comparan antidepresivos con placebos, tanto en efectividad y tolerabilidad. Para esto se hizo una revisión sistemática de artículos en MEDLINE, EMBASE, Cochrane y PsycINFO, considerando pacientes depresivos mayores de 18 años,	<p>Esta investigación no compara a vortioxetina con fluoxetina directamente, si no que indica que, según el estudio Cipriani et al (66) escitalopram y sertralina son mejores en algunos aspectos comparados con fluoxetina, por lo que se puede extrapolar con los datos obtenidos por la comparación de vortioxetina con escitalopram y sertralina.</p> <p>Los datos obtenidos indican que, en cuanto a la efectividad, no hay resultados clínicos importantes, con respecto a sertralina y escitalopram, donde el estudio postula que esto lo haría más efectivo que fluoxetina y otros antidepresivos, contando además con un perfil de seguridad más favorable comparado con sertralina.</p> <p>Al revisar los metaanálisis, (fig. 2) sobre la efectividad de los antidepresivos comparados con placebo, tanto escitalopram como sertralina y vortioxetina, muestran valores similares (OR -0.29 a -0.32).</p> <p>Por otro lado, la figura 4, al considerar la comparación de medicamentos antidepresivos con vortioxetina, tanto escitalopram como sertralina poseen valores cercanos a OR -0.1, lo que permite inferir que vortioxetina sería más efectivo que fluoxetina.</p> <p>Por último, se puede considerar algunos datos de efectividad comparado con placebo, con respecto a los IRSN en la figura 2, donde los resultados muestran que duloxetina y venlafaxina son similares al comparar su efectividad versus placebo (OR -0.44 y -0.47 respectivamente), en cambio desvenlafaxina posee un OR -0.37.</p>

Tabla 29: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la efectividad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 29: datos y resúmenes de las publicaciones revisadas con respecto a la efectividad de los medicamentos antidepresivos.

Autor de la publicación	País/año	Muestra	Metodología	Resumen de los resultados
Qin et al. (77)	China /2017	14 estudios, entre 1984 y 2012, con 949 pacientes, sin límites de edad, raza, región o nacionalidad, con diagnóstico de depresión post infarto.	Revisión sistemática en bases de datos como PubMed, EMBASE, Cochrane, Web of science, PsycINFO, WHO international trial Registry y clinicaltrials.gov desde el inicio hasta marzo/2017, con sólo estudios en inglés.	El artículo expresa los resultados de un metaanálisis, de efectividad antidepresiva como variación media en las escalas de evaluación, comparada con placebo al tratar depresión post infarto, de algunos antidepresivos. En la tabla 2, basado en comparación directa de medicamentos, hay datos de sobre los antidepresivos fluoxetina, citalopram, paroxetina y sertralina, donde los resultados apuntan a que el fármaco paroxetina es más efectivo que fluoxetina (OR -0.81), mientras que los medicamentos citalopram (OR -0.15) y sertralina (OR -0,34) son menos efectivo que fluoxetina. En la fig. 3 , es un gráfico de árbol, se puede deducir las mismas ideas del párrafo anterior.
(80) Magni et al.	Italia /2013	171 estudios, considerando en total 24868 pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, en fase aguda de tratamiento antidepresivo (monoterapia).	Revisión sistemática en bases de datos CCDANCTR, MEDLINE EMBASE y PsycINFO, de ensayos controlados aleatorizados, comparando fluoxetina con otros AD, incluyendo pacientes con distintos subtipos de depresión, comparando fluoxetina vs otros antidepresivos, en eficacia y aceptabilidad, desde el inicio hasta 05/2012.	La revisión sistemática compara a fluoxetina vs otros antidepresivos tanto en aceptabilidad como en efectividad. Por efectos de la revisión, solo se considerará la tercera comparación: "fluoxetina vs otros ISRS". Este apartado indica que, en cuanto a efectividad, medidos en respuesta, sertralina es aquel que muestra mayor ventajas frente a fluoxetina (OR 1.37). Con respecto a los otros ISRS comparados con fluoxetina, el antidepresivo paroxetina presenta un OR de 1.23 en su favor con respecto a la reducción del 50% en el puntaje obtenido por escalas de depresión HAM. Mientras que escitalopram y fluvoxamina poseen un perfil muy similar al cabeza de serie. En cambio, citalopram, muestra sólo un estudio que indica un OR de 0.6 a favor de fluoxetina. Con respecto a la evaluación de efectividad, según variación final en las escalas o "end point", sertralina y escitalopram son los medicamentos que muestran mejores resultados al compararlo con el tratamiento con fluoxetina (OR 0.09 y 0.07 respectivamente).

Tabla 29: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la efectividad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

anexo 34: resúmenes de las publicaciones seleccionadas en cuanto a criterios de seguridad en la RRSS.

Tabla 30: Datos y resúmenes de las publicaciones revisadas con respecto a la seguridad de los medicamentos antidepressivos.

Autor(es)	País /año.	Muestra	Metodología.	Resumen.
Baune et al (57)	Australia /2017	72 ensayos aleatorizados controlados (3738 pacientes)	Revisión de la literatura en MEDLINE, Embase, Cochrane, CDSR, PsycINFO, midiendo el efecto antidepressivo y placebo en la cognición del paciente.	Este estudio compara cómo afectan los antidepressivos en la función cognitiva, usando escalas asociadas a deterioro cognitivo, como la prueba de sustitución digito-símbolo (DSST), que es la única forma de asociar entre 12 estudios incluidos, para hacer la comparación, donde los resultados favorecen a vortioxetina como uno de los que poseen más puntaje en comparación con placebo, es decir que es el único medicamento que según esta prueba, sus usuarios demuestran mejor función cognitiva en comparación con fluoxetina, sertralina, citalopram y escitalopram. Con respecto a los datos de comparación directa, la tabla 2, muestra la efectividad con respecto a la variación estándar promedio del DSST de forma individual, que para esta tesis será considerado el deterioro cognitivo como un efecto adverso debido al uso de terapia antidepressiva. De esta tabla se infiere que vortioxetina es más efectivo que todos los ISRS, incluido el cabeza de serie fluoxetina (SMD 0.578 a favor de vortioxetina), pero el único resultado considerado como significativo estadísticamente es al compararlo con escitalopram (SMD 0.579).
Schueler et al(58)	Alemania /2010	Cerca de 18mil participantes, con 70 estudios analizados.	Metaanálisis sobre ensayos controlados aleatorizados, en bases de datos, incluyendo reportes sin publicar.	En cuanto a la tolerabilidad o discontinuación de tratamiento por eventos adversos, los resultados de la comparación directa entre algunos medicamentos IRSN indican que duloxetina tiene una mayor tasa de abandono comparada con el cabeza de serie (OR 1.79, 95% CI 1.16–2.78), lo que haría al medicamento venlafaxina mejor tolerado por los pacientes con respecto a sus efectos adversos. Como conclusión, venlafaxina presenta mejor perfil que duloxetina, pero no por su efectividad, ya que no hay una diferencia significativa entre estos medicamentos, si no que por la seguridad del tratamiento al ser mejor tolerado por los pacientes

Tabla 30: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la seguridad del tratamiento antidepressivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 30: resúmenes de publicaciones revisadas con respecto a la seguridad de los medicamentos antidepresivos.

Autor(es)	País /año.	Muestra	Metodología.	Resumen.
Wang et al. (65)	China /2013	17 ensayos aleatorizados, que incluían los criterios, con 3110 pacientes.	Búsqueda de ensayos aleatorizados en las bases de datos: Pubmed, CCTR, web of science, embase, CBM-Disk y CNKI hasta marzo/2013, pacientes con más de 18 años, con diagnóstico de depresión.	El estudio compara paroxetina y fluoxetina Los resultados indican que, de 6 a 10 semanas(OR 0.74 a las 6 semanas y 0,85 en 8-10 semanas), al evaluar el abandono de tratamiento por el motivo que sea, entre fluoxetina vs paroxetina, muestra una pequeña ventaja de fluoxetina sobre paroxetina (OR 0.95), pero considerada como no significativa estadísticamente.
Llorca et al. (81)	Reino unido /2014	57 estudios sobre efectividad y tolerabilidad, con 18326 pacientes, con edad promedio de 43 años, con un 65% de participación de mujeres.	Análisis de meta-regresión indirecta Para esto se hizo una revisión sistemática de artículos en MEDLINE, EMBASE, Cochrane y PsycINFO, considerando pacientes depresivos mayores de 18 años.	Estudio que compara vortioxetina vs 7 antidepresivos, en estudios que comparan antidepresivos con placebos, tanto en efectividad (cambio en la línea base a los 2 meses (MADRS/HAM-D) y tolerabilidad (abandono de tratamiento por evento adverso). Esta investigación no compara a vortioxetina con fluoxetina directamente, si no que indica que, según el estudio Cipriani et al (66) escitalopram y sertralina son mejores en algunos aspectos comparados con fluoxetina, por lo que se puede extrapolar con los datos obtenidos por la comparación de vortioxetina con escitalopram y sertralina, además proporciona datos sobre algunos antidepresivos IRSN. Con respecto a la tolerabilidad de los antidepresivos, la figura 3, es un metaanálisis de antidepresivos vs placebo, según el abandono de tratamiento por eventos adversos. Para el caso de los IRSR, vortioxetina es el que obtiene una valoración más favorable (OR 1.58), mientras que escitalopram y sertralina muestran una diferencia mayor (OR 2.36 y 5.25 respectivamente). En el caso de los antidepresivos IRSN, duloxetina es el que presenta un mejor perfil en la comparación con placebo según abandono de tratamiento (OR 2.10), comparado con el cabeza de serie venlafaxina (OR 3.39) y desvenlafaxina (OR 2.84). Por último, la figura 5, indica que al comparar escitalopram y sertralina con vortioxetina, presentan un OR cercano a 0.5 en favor de vortioxetina; por lo tanto, se concluye que vortioxetina muestra un perfil más tolerable que escitalopram y sertralina.

Tabla 30: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la seguridad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 30: resúmenes de publicaciones revisadas con respecto a la seguridad de los medicamentos antidepresivos.

Autor(es)	País /año	Muestra	Metodología	Resumen
Davies et al (60)	Inglaterra /2019	24 estudios con muestras desde 3 a 1367 pacientes según estudio.	Revisión sistemática de las bases de datos pubmed, Medline, Google scholar, y psycinfo.	<p>Estudio encargado de evaluar la variación media a través de auto reporte de efectos adversos. Si bien el estudio no tiene cifras resolutivas con respecto a que medicamento antidepresivo posee más incidencia al interrumpir el tratamiento, a generar síndrome de discontinuación, en la mayoría de los estudios revisados, el medicamento paroxetina aparece como el de mayor porcentaje (68,3% en promedio), tiene mayor incidencia en la aparición de síndrome de privación, comparado con los otros ISRS, donde el antidepresivo cabeza de serie fluoxetina tiene un 40% en promedio.</p> <p>En algunos estudios sitúan a duloxetina con menor incidencia en este efecto, comparado con venlafaxina (porcentaje promedio de 50% vs 67% para venlafaxina).</p> <p>Con respecto a la severidad de los casos, no hay datos adecuados para compararlos.</p>
Coleman et al. (61)	Australia /2012	27 ensayos identificados con los criterios, con pacientes diagnosticados con DM.	Revisión sistemática de la literatura identificando estudios de tipo placebo-control, midiendo con escala Hamilton.	<p>Con respecto a la tolerabilidad y seguridad de los efectos adversos reportados de venlafaxina y desvenlafaxina, el rango promedio de eventos adversos comparado con placebo fue de 75% para desvenlafaxina y de 82% para venlafaxina, estos datos indican que al analizar su riesgo relativo (RR) (RR 1.01; 0.96, 1.06; p50.70) y su diferencia de riesgo (RD) (RD -0.01; -0.05, 0.03; p50.59), la diferencia entre ambos es mínima, lo que significa que no hay una diferencia significativa entre rangos de eventos adversos entre ambos medicamentos.</p> <p>Considerando las náuseas como un evento adverso común entre ambos medicamentos, el rango de náusea promedio en desvenlafaxina es de 27%, vs el 38% de venlafaxina, sin demostrar diferencias significativas en el riesgo relativo de náuseas entre ambos (RR 0.97; 0.77, 1.22; p50.80), pero con valores considerables por su RD entre ambos medicamentos (RD: -0.07; -0.12, -0.01; p50.02), lo que indica que desvenlafaxina tiene menor incidencia en generar náuseas comparado con los usuarios de venlafaxina.</p> <p>Con respecto al abandono de tratamiento por efectos adversos, los resultados muestran un 9% de incidencia al abandono por parte de los usuarios del medicamento desvenlafaxina y de 16% para venlafaxina. Si bien su diferencia no es estadísticamente significativa, sugiere una ventaja a favor de desvenlafaxina.</p> <p>Por lo que indica que no hay ventaja con respecto a efectividad, pero sí por su seguridad y la incidencia en un efecto adversos como las náuseas y abandono de tratamiento.</p>

Tabla 30: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la seguridad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 30: resúmenes de publicaciones revisadas con respecto a la seguridad de los medicamentos antidepresivos.

Autor(es)	País /año	Muestra	Metodología	Resumen
Hill et al (63)	Inglaterra /2015	238mil pacientes entre 20-64 años con depresión y sin diagnóstico previo de epilepsia. Se descartan pacientes que fueron diagnosticados con episodios de epilepsia o con epilepsia.	Revisión sistemática de la base de datos Qresearch, revisando datos sobre aumento de riesgo de convulsiones en pacientes con diagnósticos de depresión, expuestos a tratamiento con antidepresivos . Entre enero 2000 y julio 2011.	<p>El estudio evalúa el riesgo como cantidad necesaria para causar daño (NNH) y riesgo absoluto según cantidad necesaria a tratar (NNT), asumiendo una relación entre cada droga y el riesgo de convulsiones, donde solo permite comparar los antidepresivos del grupo ISRS.</p> <p>Primeramente, este estudio indica que todos los antidepresivos poseen un riesgo de provocar convulsiones, ya que compara el riesgo de epilepsia/episodios epilépticos asociados a antidepresivos, comparado con no tomar tratamiento, donde hay menos incidencia en episodios convulsivos.</p> <p>En el seguimiento de pacientes en un año y en 5 años, los ISRS muestran variación en los valores obtenidos. En el primer año de seguimiento, el riesgo absoluto por 1000 pacientes es mayor en el caso de citalopram (NNH 1.8), que está por sobre el antidepresivo cabeza de serie fluoxetina (NNH 1.3) y los otros ISRS considerados en el estudio, que son escitalopram (NNH 1.2), paroxetina (NNH 1.0) y sertralina (NNH 0.7).</p> <p>Por otro lado, a los 5 años de seguimiento, tanto paroxetina como citalopram, son los que presentan mayor riesgo (ambos con NNH 7.1), por encima del cabeza de serie (NNH 6.7) y que escitalopram y sertralina (NNH 5.2 y 5.5 respectivamente). Por lo tanto, escitalopram y sertralina no serían asociados a una diferencia significativa en cuanto al riesgo o incidencia de episodios epilépticos /convulsiones.</p> <p>Los que presentan más riesgo de presentar convulsiones en 5 años son trazodona y venlafaxina (NNH 18.8 y 9.9 respectivamente), pero en este estudio, no son comparados con otros medicamentos antidepresivos de su grupo farmacológico.</p>

Tabla 30: Tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la seguridad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 30: resúmenes de publicaciones revisadas con respecto a la seguridad de los medicamentos antidepresivos.

Autor(es)	País /año	Muestra	Metodología	Resumen
Alberti et al. (69)	Italia /2015	276 ensayos revisados, con pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de DM, que toman tratamiento antidepresivo.	Búsqueda en las bases de datos medline, ISI web of science y Cochrane y las referencias de sus artículos. La búsqueda se hace en inglés, con publicaciones hasta 01/2013.	<p>Esta revisión destaca el efecto tanto en insomnio como en somnolencia que producen algunos antidepresivos, presentando un análisis general y uno sobre la sensibilidad de los datos.</p> <p>A corto plazo, y comparado con placebo, los resultados indican que los medicamentos fluvoxamina y sertralina (ambos con OR 2.1 aprox) poseen mayor riesgo de sufrir insomnio que el medicamento cabeza de serie fluoxetina (OR 2 aprox). En cambio, los fármacos citalopram y escitalopram serían más seguros, debido a que poseen una menor incidencia (OR 1,5 a 1,7 aprox).</p> <p>En cambio, para los IRSN, sería duloxetina, venlafaxina poseen una incidencia similar (OR 1.7- a.9 aprox) con una incidencia mucho mayor del medicamento desvenlafaxina (OR 2.1).</p> <p>Por otro lado, la incidencia de somnolencia a corto plazo comparada con placebo, al ordenar los antidepresivos de menor a mayor sería: escitalopram, citalopram, fluoxetina, sertralina, venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina, paroxetina y fluvoxamina. (OR de 1,9 a 4.8).</p> <p>Por otra parte, al separar la evidencia y considerar estudios aleatorizados, doble ciego y con placebo como control, la evidencia indica que citalopram está más asociado a inducir insomnio (OR 2.2), comparado con fluoxetina (OR 1.9). En el caso de la incidencia en somnolencia, fluvoxamina y sertralina fueron menos asociados al insomnio de lo que causan en realidad (OR aproximado de 1.6 y 1.8 respectivamente). Además, fluvoxamina es el único que, comparado con placebo, no muestra diferencias significativas en cuanto al insomnio.</p> <p>En cambio, la evidencia indica que, en los estudios basados en monoterapia, tanto fluoxetina como duloxetina son los que más presentan incidencia en casos de insomnio.</p> <p>Por otra parte, con respecto a las tasas de incidencia en episodios de somnolencia, en los resultados generales, el medicamento menos seguro sería fluvoxamina (OR 5.3 aprox); por otro lado, los fármacos (citalopram, paroxetina, escitalopram), tienen mayor incidencia (OR 2.7 – 3) comparado a fluoxetina y sertralina (OR 2). En el caso de los antidepresivos IRSN, tanto duloxetina, desvenlafaxina y venlafaxina tienen una incidencia similar (OR cercano a 3).</p> <p>En conclusión, al hacer una visión general de los resultados, la incidencia de insomnio en medicamentos, de mayor a menor sería: desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y venlafaxina, información consistente con los conocimientos de sus mecanismos de acción, ya que la recaptación de serotonina y norepinefrina tiene una relación inversa con la duración del sueño. Pero no se explica como desvenlafaxina genera más insomnio que venlafaxina que es una mezcla racémica.</p>

Tabla 30: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la seguridad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 30: resúmenes de publicaciones revisadas con respecto a la seguridad de los medicamentos antidepresivos.

Autor(es)	País /año	Muestra	Metodología	Resumen
Cipriani et al.(67)	Inglaterra /2018	522 ensayos con 116477 participantes,	Revisión sistemática y análisis, buscando en las bases de datos Cochrane, CINAHL, Embase, LILACS, Medline, PsycINFO, y páginas de asuntos regulatorios de varios países, desde 1979 hasta 2016, sin restricción de lenguaje.	<p>Esta revisión es una continuación del estudio anterior, mucho más actualizado, ya que abarca un total de 21 medicamentos antidepresivos. Primero, en la figura 3, muestra un metaanálisis para la comparación de distintos antidepresivos tanto en efectividad (figura 3 A) como en aceptabilidad (figura 3 B), según lo acordado en el estudio anterior.</p> <p>Con respecto a la aceptabilidad, los medicamento que presentan datos significativos al compararlos con placebo y del interés de la tesis, son para fluoxetina OR 0.88, y para clomipramina OR 1.30 (en favor del placebo). Para los demás medicamentos, los datos se consideran como “no significativos”, pero se puede tener ciertas nociones sobre la tasa de abandono de tratamiento.</p> <p>Además, este estudio presenta la figura 4, que es una tabla resumen para comparar cabeza a cabeza los distintos medicamentos antidepresivos tanto en efectividad como en aceptabilidad.</p> <p>Para los ATC, al comparar la aceptabilidad de los medicamentos amitriptilina y clomipramina, indican un OR de 0.79 en favor del primer medicamento, pero que no es considerado un resultado no significativo.</p> <p>Con respecto a los ISRS y la comparación de estos vs fluoxetina en cuanto al abandono de tratamiento, no hay resultados significativo, pero indican que tanto escitalopram como vortioxetina presentan ventaja al compararlos con el cabeza de serie (OR 0.87 para escitalopram y 1.46, en favor de vortioxetina).</p> <p>Además, el medicamento que menos aceptabilidad demuestra es fluvoxamina (OR 0.82 en favor de fluoxetina).</p> <p>Por otra parte, para los medicamentos IRSN, venlafaxina muestra un ventaja no significativa sobre duloxetina (OR 1.18) con respecto a tasa de abandono de tratamiento.</p> <p>Y en el caso de los antidepresivos nefazodona y trazodona, el primero posee una ventaja no significativa sobre el ultimo (OR 0.98).</p>

Tabla 30: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la seguridad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 30: Resúmenes de publicaciones revisadas con respecto a la seguridad de los medicamentos antidepresivos.

Autor(es)	País /año	Muestra	Metodología	Resumen
(73) Garret et al.	EE. UU. /2018	Revisión de 29 artículos, que incluían 46 casos entre 7 y 81 años (promedio: 40años) de pacientes usando ISRS.	Revisión sistemática de casos reportados sobre bruxismo asociado a pacientes que usan ISRS como tratamiento.	El estudio destaca que los pacientes son más propensos a sufrir dolor mandibular, rechinar de dientes y trismos, pero al calcular un porcentaje de incidencia n° de casos / total , sólo se debe a que hay más casos que se repiten, pero no la frecuencia, debido a que todos obtienen calificación aproximada entre el 43% y el 50% de incidencia en este tipo de eventos adversos, y además son solo asociados a casos estudios. En los ISRS, citalopram es el que muestra menor incidencia con 43%, seguido por escitalopram fluoxetina y paroxetina 46% aprox. En el caso de los IRSN, duloxetina solo presenta dos casos y un 50% de incidencia, mientras que venlafaxina muestra un 46,7% de riesgo de pacientes propensos a eventos asociados a dolor mandibular o bruxismo.
Qin et al. (77)	China /2017	14 estudios, entre 1984 y 2012, considerando 949 pacientes, sin considerar límites de edad, raza, región o nacionalidad, con diagnóstico de depresión post infarto.	Revisión sistemática en bases de datos como PubMed, EMBASE, Cochrane, Web of science, PsycINFO,WHO international trial Registry y clinicaltrials.gov. desde el inicio hasta marzo/2017, considerando sólo estudios en inglés.	En la tabla 3, se evalúa la discontinuación de tratamiento por el motivo que sea, indica que tanto paroxetina (OR 0.32) como sertralina (OR 1.05) muestran ventaja frente a fluoxetina; pero fluoxetina muestra un mejor perfil con respecto a la continuación del tratamiento comparado con citalopram (OR 0.21). Y, por último, presenta la tabla 4, que muestra discontinuación del tratamiento por los efectos adversos, donde fluoxetina presenta más abandono al tratamiento comparado con los otros ISRS, tales como citalopram (OR 3,92), sertralina (OR 0.41) y paroxetina (OR 0.19). Al comparar todos los ISRS, sertralina es el antidepresivo que muestra ventaja sobre todos los ISRS en cuanto a discontinuación de tratamiento por sus efectos adversos.

Tabla 30: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la seguridad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Continuación Tabla 30: resúmenes de publicaciones revisadas con respecto a la seguridad de los medicamentos antidepresivos.

Autor(es)	País /año	Muestra	Metodología	Resumen
(80) Magni et al.	Italia /2013	171 estudios, considerando en total 24868 pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, en fase aguda de tratamiento antidepresivo (monoterapia).	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados, en bases de datos CCDANCTR, MEDLINE EMBASE y PsycINFO, incluyendo subtipos de depresión, comparando según eficacia y aceptabilidad, hasta 05/2012.	<p>Estudio compara fluoxetina con otros AD.</p> <p>En cuanto a la aceptabilidad, o pacientes que abandonan por cualquier razón el tratamiento, el estudio indica que no hay diferencias significativas entre los ISRS, sin embargo, según los metaanálisis, escitalopram tiene una leve diferencia a favor por sobre fluoxetina (OR 1.53).</p> <p>En cuanto a discontinuación del tratamiento por ineficacia y por efectos adversos, el estudio también indica que no hay grandes diferencias entre fluoxetina vs los otros ISRS. Al revisar los metaanálisis, de los estudios revisados acá, consideran que tanto sertralina y escitalopram, presentarían menor abandono de tratamiento por efectos adversos comparado con fluoxetina (OR 1.25 y 1.17 respectivamente). Por otro lado, la comparación de fluoxetina con fluvoxamina no muestra diferencias (OR 1.04), la evidencia indica que tanto citalopram como paroxetina presentan más abandono del tratamiento que fluoxetina (OR 0.64 y 0.85).</p>
(79) Cipriani et al.	Italia / 2012	37 estudios, con un promedio de 107 participantes por estudio, siendo mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de depresión.	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados, en las bases de datos Cochrane, MEDLINE, y Embase, hasta 02/2012. Incluye datos de la FDA, MHRA, EMA, PMDA y la TGA. Sin limitación en el idioma de los artículos, e incluyendo distintos tipos de depresión.	<p>En este estudio se compara citalopram vs otros antidepresivos.</p> <p>Se indica que, al comparar citalopram vs otros ISRS, no hay diferencia con respecto a la aceptabilidad o tasa de abandono de tratamiento.</p> <p>Con respecto a la tolerabilidad o el total de pacientes que sufre algún efecto adverso, no hay evidencia que citalopram sea más o menos asociado a algún evento vs otros ISRS (fluoxetina OR 1.10).</p> <p>Además, al revisar la incidencia en cada efecto adverso común, este estudio indica que, tanto para ansiedad/agitación, constipación, diarrea, boca seca, insomnio, náusea y vómitos, sedación/somnolencia, y deseos o intentos suicidas no hay evidencia que indique que citalopram está asociado a un riesgo mayor vs otros ISRS.</p> <p>Con respecto a otros eventos adversos, los resultados de este estudio dicen que los pacientes que usan citalopram presentan más fatiga en comparación con los usuarios de escitalopram (OR 0.31) y menor número de pacientes con dolor de cabeza comparado con sertralina (OR 0.55).</p>

Tabla 30: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a la seguridad del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Tabla 31: resúmenes de publicaciones revisadas con respecto a los aspectos sociales o de interés del paciente de los medicamentos antidepresivos.

Autor	País /año	Muestra	Metodología	Resumen
Lee et al. (82)	Canadá /2018	17 artículos, con escalas SDS (escala de discapacidad sheehan), WLQ (cuestionario de limitaciones laborales), entre otras.	Revisión sistemática que compara la eficacia de antidepresivos en aspectos subjetivos de funcionalidad laboral y/o medidas de ausencia en el trabajo, utilizando bases de datos tales como MEDLINE, PubMed, Clinicaltrials.gov y googlescholar, desde su origen hasta 28/06/2017, en pacientes diagnosticados depresivos mayores de 18 años.	En los resultados se analizan diversos estudios, donde sólo un ensayo clínico es útil para comparar según grupos farmacológicos. El estudio de Bayes et al/2014, compara sertralina vs fluoxetina, con 6 meses de duración y 231 pacientes, evaluando la funcionalidad en el lugar de trabajo, según escala FSQ (cuestionario de estado funcional), indicando una ventaja de sertralina por sobre fluoxetina. Este estudio no reporta datos en la sección de evaluación de retorno al trabajo. Por lo tanto, indican que sertralina posee una mejora en la funcionalidad en el lugar de trabajo después de 6 meses de terapia, pero el estudio muestra puntuaciones iniciales significativamente más bajas en los pacientes tratados con sertralina frente a los que usaban fluoxetina, lo que indica un mayor deterioro, lo que puede explicar su diferenciación.
(79) Cipriani et al.	Italia/ 2012	37 estudios, con un promedio de 107 participantes por estudio, siendo mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de depresión.	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados, en los que se compara citalopram vs otros antidepresivos, en las bases de datos Cochrane, MEDLINE, y Embase, desde el inicio hasta 02/2012. Además, investigaron datos desde la FDA, MHRA, EMA, PMDA y la TGA. En esta búsqueda no hubo limitación en el idioma de los artículos incluyendo a pacientes con distintos tipos de depresión.	Si bien el estudio es sobre comparar citalopram vs otros antidepresivos, con respecto a los términos asociados al paciente o de interés del paciente, no hay datos disponibles.

Tabla 31: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a los aspectos sociales o de interés del paciente del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

anexo 36: tabla con otros hallazgos no incluidos en la RRSS.

Tabla 32: resúmenes de publicaciones no incluidas en los resultados de la revisión sistemática, pero considerados como hallazgos.

Autor	País /año	Muestra	Metodología	Resumen
Goodwin et al. (78)	Francia /2017	669 pacientes con diagnóstico de depresión, y con monoterapia antidepressiva. Se excluyó a quienes no sentían o sentían muy poco aplanamiento y a quienes no tomaban tratamiento hace más de dos meses.	<p>Investigación vista desde tres paneles internacionales, Canadá, EE. UU. y reino unido, basado en protocolo de un estudio de mercado, por lo que no es una búsqueda clínica, que consistió en una encuesta online hecha entre 10/09 y 8/10 2010.</p> <p>En esta encuesta de aprox 20 minutos, se evalúa primero a los pacientes control, con planeamiento emocional y recuperados sin tratamiento, y segundo para explorar el planeamiento emocional, según dos paneles.</p> <p>El primero, preguntando si estaban diagnosticados con depresión, para luego preguntar si habían recibido tratamiento en los últimos 2 meses y si estaban en remisión o medianamente deprimidos según escala de Hamilton (bajo 12). Luego se les preguntó, "¿ en qué medida sentían los efectos emocionales del antidepressivo a quien estaban tomando tratamiento?", y a los pacientes que respondían "medianamente, moderadamente o severamente", se les pedía contestar un cuestionario entero sobre aplanamiento emocional, , de 26 preguntas: a) 12 sobre estado actual de embotellamiento, b) 8 sobre la relación de su embotellamiento con su estado emocional normal antes de la depresión, c) 6sobre si piensan sobre la asociación del tratamiento antidepressivo con su embotellamiento, y si afecta el continuar o abandonar el tratamiento. Además, se les pidió evaluar su aplanamiento en su vida diaria, desde muy negativo (0) a muy positivo (10) (escala VAS).</p>	<p>El estudio consulta a pacientes con depresión si han experimentado algún tipo de efecto del tipo emocional, tales como adormecido o embotado, con ausencia de pensamientos positivos o con emociones negativas, etc. Según los datos obtenidos, los pacientes hombres sufren más aplanamiento emocional que las mujeres (52% vs 44%). Al evaluar el porcentaje de pacientes que sufrió aplanamiento por los antidepressivos de los grupos farmacológicos ISRS e IRSN, el estudio indica que en el caso de los antidepressivos ISRS, todos poseen valores similares con respecto incidencia en efectos adversos de tipo emocional:</p> <p>citalopram 46%, fluoxetina 47%, sertralina 45%, paroxetina 43%, escitalopram 43%. En cambio, para los IRSN hay diferencias considerables, siendo el más seguro el fármaco cabeza de serie venlafaxina 46% de sus usuarios reportando estos efectos adversos, mientras que los otros fármacos de este grupo son menos seguros, donde duloxetina tendría 75% de incidencia y desvenlafaxina 56%.</p>

Tabla 31: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos no incluidos para la revisión entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemionikos, Embase, PsycINFO.

Continuación tabla 32: resúmenes de publicaciones no incluidas en los resultados de la revisión sistemática, pero considerados como hallazgos.

Siddiqui et al. (76)	India /2011	40 pacientes entre los 19 y 65, usando escitalopram 10mg/día y fluoxetina 20mg/día.	Estudio abierto prospectivo, con pacientes ambulatorios de psiquiatría, para evaluar si escitalopram y fluoxetina causaban algún tipo de coagulopatía en 3 meses de seguimiento.	Con respecto al perfil de coagulación de pacientes que tomaban escitalopram 10mg, no presentan modificaciones importantes que indiquen incidencia en coagulopatías. En el caso de fluoxetina, después de 3 meses de tratamiento recibido, puede variar el tiempo de sangrado, (SD 0.03), único dato del estudio considerado como estadísticamente significativo, pero se considera aún dentro de los rangos normales. Para otros parámetros propuestos por el estudio, no hay datos significativos en ninguno de los antidepresivos nombrados.
(71) Becker et al.	EE. UU. /2009	Análisis de efectos adversos, específicamente frecuencia de insomnio y somnolencia, extraídos desde documentos similares a un prospecto.	Review) Artículo de revista sobre tratamiento para desordenes del sueño asociados a desordenes psiquiátricos.	Alguno antidepresivos presentan efectos sedativos que pueden ser útiles en pacientes con depresión o ansiedad que puedan presentar insomnio. Por otro lado, algunos antidepresivos poseen como efecto secundario insomnio o ansiedad en pacientes sensibles a la estimulación. Según la tabla 1 del artículo, muestra en porcentajes, que tan seguido los pacientes presentan efectos adversos tales como algún tipo de alteración del sueño o ansiedad al recibir tratamiento antidepresivo. Primero, el estudio indica que al comparar trazodona con nefazodona, el primer fármaco tiene menor incidencia en generar insomnio (6 vs 11% respectivamente). En cambio, respecto a la somnolencia, trazodona presenta un 41% vs un 25 de nefazodona. Con respecto a la incidencia en episodios de ansiedad, no hay datos para nefazodona. Al comparar los antidepresivos de tipo ISRS, en % de pacientes que sufren insomnio como efecto adverso, fluoxetina presenta un 16-33% de incidencia, mientras que sertralina tiene un 16-28% y paroxetina 13%. Con respecto al % de ansiedad como EA fluoxetina presenta un 12 – 14%, mientras que el antidepresivo Sertralina un 6%, y paroxetina un 5%, siendo más seguros que el cabeza de serie. Por último, % de somnolencia para este grupo de antidepresivos es: 13-17% para fluoxetina, 13-15% para sertralina, y 23% paroxetina. En conclusión, en los casos donde el paciente presenta insomnio por uso de antidepresivos o ansiolíticos, considerar sus efectos adversos e incidencia en alteraciones del sueño.

Tabla 32: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos no incluidos para la revisión entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

Tabla 32: resúmenes de publicaciones no incluidas en los resultados de la revisión sistemática, pero considerados como hallazgos. .

Bauer et al. (83)	Alemania /2017	no indica cantidad de estudios o participantes en el estudio.	Resumen de la "guía práctica del manejo biológico del trastorno depresivo unipolar", desarrollada por la federación mundial de la sociedad psiquiátrica biológica, que incluye recomendaciones basadas en revisión sistemática de la literatura. La guía se realizó por una recopilación de varias guías internacionales, además de una búsqueda sistemática en la base de datos MEDLINE.	<p>Esta revisión bibliográfica, no muestra valores expresados en números, si no que considera valores preestablecidos con respecto a la incidencia en efectos adversos, por lo que es autodenominada como recomendación clínica, considerando ciertos aspectos al momento de escoger el tratamiento antidepresivo, tales como experiencia previa del paciente con antidepresivos y tratamientos como respuesta, tolerancia y efectos adversos; condición médica actual y el uso de drogas no psiquiátricas; efectos adversos de corto y largo plazo de los medicamentos; toxicidad de la sobredosis en pacientes con riesgo de suicidio; experiencia del Psiquiatra con la medicación; historial de adherencia del paciente al tratamiento; historial de familiares directos a la terapia; preferencias del pacientes y su acceso a ellas.</p> <p>Cuando se trata de comparar a los tratamientos antidepresivos, no hay preferencias claras en cuanto a la efectividad del tratamiento antidepresivo, pero hay ciertas indicaciones que muestran preferencia de un fármaco sobre otro según la experiencia, por ejemplo, que los medicamentos antidepresivos que son más usados en casos de pacientes hospitalizados con depresión más severa son Amitriptilina y clomipramina en el caso de los ATC y venlafaxina en el caso de los IRSN, más que los ISRS.</p> <p>Con respecto a los efectos adversos de los antidepresivos, este documento posee una tabla (tabla 4) que caracteriza cada fármaco y algunos de sus efectos adversos comunes más frecuentes, para clasificarlos según la intensidad; además aporta en cada caso sobre efectos adversos específicos y riesgo de letalidad en caso de sobredosis para cada agente, que nos permite comparar varios grupos de interés como son ATC, ISRS, IRSN y los antidepresivos atípicos trazodona y nefazodona.</p> <p>Para los ATC, tanto amitriptilina como clomipramina presentan fuerte efecto anticolinérgico (+++), mientras que imipramina es moderado (++) . En el caso de los efectos adversos GI/nauseas, tanto imipramina como amitriptilina, indican EA muy bajo o nulo (-), mientras que clomipramina refiere EA leves (+). Por otro lado, clomipramina e imipramina presentan bajos efectos sedativos, mientras que amitriptilina presenta efectos sedativos muy fuertes. En cuanto a insomnio/agitación, imipramina es el que presenta efectos adversos más fuertes (++) , seguido por clomipramina (+) y amitriptilina que indica muy bajo o nulo (-). Al evaluar efectos sobre la disfunción sexual, tanto imipramina como amitriptilina tienen EA leves (+), en cambio clomipramina tiene efecto moderado (++) . Por otro lado, al evaluar la hipotensión ortostática y al aumento de peso, amitriptilina presenta EA más fuertes (+++) comparado con imipramina y clomipramina que presentan intensidad moderada en ambos casos (++) . Al considerar sus efectos adversos específicos, los tres medicamentos ya mencionados, pueden generar cambios en la conducción, reflejado en un ECG y disminuir el umbral epiléptico, y al considerar el riesgo de letalidad por sobredosis, tanto amitriptilina e imipramina presentan un alto riesgo, mientras que clomipramina presenta riesgo moderado.</p> <p>Para el grupo de los ISRS, en el caso de los efectos anticolinérgicos, solo paroxetina y fluvoxamina presentan efectos levemente más intensos que fluoxetina (+). A nivel gastrointestinal, todos los medicamentos de este grupo presentan efectos de intensidad moderada (++) , excepto fluvoxamina (+++). Con respecto a la sedación todos presentan efectos muy leves o nulos, mientras que para la agitación/insomnio, tanto citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina y vortioxetina presentan intensidad moderada (++) , mientras que fluoxetina y fluvoxamina presentan efectos leves (+). Al puntuar la disfunción sexual, indica que tanto citalopram, escitalopram, paroxetina y sertralina presentan intensidad moderada (++) , mientras que vortioxetina y fluvoxamina solo tienen efecto leve (+). Con respecto a la hipotensión ortostática, todos presentan intensidad muy leve o nulo(-). Por otra parte, paroxetina es el único que presenta efectos leves (+) en cuanto a la ganancia de peso, todos los demás muestran efectos nulos o muy leves(-). además, paroxetina es el único, que, según la tabla, presenta efecto adverso específico, que es la actividad inhibitoria del citocromo CYP2D6. Por último, todos los medicamentos ya mencionados, pertenecientes a este grupo farmacológico, presentan riesgo de letalidad bajo en caso de sobredosis.</p>
-------------------	----------------	---	---	---

				<p>Para los antidepresivos del grupo de los IRSN, tanto duloxetina como venlafaxina presentan muy leve o nulo efecto anticolinérgico; a nivel gastrointestinal ambos presentan efectos de intensidad moderada (++) ; no presentan o presentan efectos muy leves en cuanto a la sedación, y ambos presentan EA de intensidad moderada(++) en cuanto a la agitación y/o insomnio. En cuanto a los efectos en cuanto a la sexualidad del paciente, venlafaxina presenta efectos de intensidad moderada vs duloxetina que sólo presenta efectos leves. Ambos presentan efectos muy leves o nulos con respecto a hipotensión ortostática y aumento de peso. Por último, los efectos adversos específicos asociados a su uso, venlafaxina, según esta tabla, presenta mayor riesgo de hipertensión y, tanto duloxetina como fluoxetina presentan riesgo bajo en letalidad por sobredosis. Con respecto a trazodona y nefazodona, ambas muestran un perfil de seguridad similar , con algunas diferencias significativas, tales como: nefazodona presenta mayor intensidad que trazodona en cuanto a sus efectos adversos anticolinérgicos (bajo vs muy bajo/nulo respectivamente); y trazodona presenta efectos adversos de intensidad moderada en cuanto a la disfunción sexual, mientras que nefazodona presenta efectos muy leves o nulos. En cuanto a sus efectos específicos, esta tabla indica que nefazodona presenta efecto inhibitorio en actividad del citocromo P3A4 y trazodona puede causar raramente priapismo. Ambos presentan riesgo bajo de letalidad por sobredosis.</p>
(75) Dell'Osso et al.	Italia /2011	150 artículos que, incluyendo varios grupos de medicamentos, entre ellos ATC y IRSN	Revisión de artículos en Pubmed entre 2000 a 06/2010, solo en inglés, enfocándose en metaanálisis, estudios placebo-control.	<p>El estudio presenta una tabla donde exhibe dosis estándar, usos comunes y efectos adversos principales de algunos medicamentos con efectos noradrenérgicos, donde es posible comparar los antidepresivos del grupo farmacológico ATC y de los IRSN en cuanto a los efectos adversos más comunes.</p> <p>Al comparar la actividad noradrenérgica de amitriptilina e imipramina, con sus metabolitos nortriptilina y desipramina, respectivamente, el primero presenta una afinidad 100 veces mayor por NAT que por SERT, mientras amitriptilina es el que posee más actividad anticolinérgica, desipramina es el que menos la presenta. De todas formas, indican que la toxicidad de los antidepresivos tricíclicos se debe a que generan inhibición de la excitabilidad miocárdica, hipotensión arterial y efectos anticolinérgicos centrales y periféricos.</p> <p>Con respecto a los IRSN, indica que venlafaxina es bien tolerado y que sus efectos adversos desaparecen con la continuación del tratamiento. Los principales efectos adversos son a nivel digestivo (nausea y boca seca), nervioso (mareos, somnolencia e insomnio), urogenital (retraso de la eyaculación), además de sudoración que es un efecto dosis dependiente. Desvenlafaxina en cambio, tiene su diferencia en que no es metabolizada por el CYP2D6 (venlafaxina), por lo que las interacciones podrían ser menores en el caso de desvenlafaxina que es metabolizada por la difosfato glucoronil transferasa, y sus principales efectos adversos son nausea, insomnio, disminución del apetito, fatiga somnolencia y constipación.</p> <p>Con respecto a duloxetina, al compararlo con venlafaxina, muestran igual efectividad al compararla con placebo, y además es un medicamento bien tolerado, y sus efectos adversos más comunes son nausea, boca seca, dolor de cabeza, constipación, mareos y fatiga, pero no muestra riesgo significativo con relación a problemas o disfunciones cardiovasculares, como aumento de presión sanguínea sostenida, prolongación QT o cambios en el electrocardiograma.</p>
(72) Dodd et al.	Australia /2017	Revisión de literatura en 3 meses, por expertos en instituciones asociadas a manejo de depresión mayor en	Un grupo de expertos se enfocó en recomendaciones sobre preocupaciones de seguridad en el uso de antidepresivos	<p>Al ser una revisión bibliográfica, no posee datos cuantitativos, por lo que es considerado como una recomendación ante la elección de tratamiento.</p> <p>El primer dato relevante encontrado es que nefazodona fue discontinuado en 2003 por su propietario, ya que producía eventos adversos hepáticos. Pero se sigue comercializando en formulaciones genéricas, por lo que hay que monitorizar a los pacientes con pruebas de funcionamiento hepático, y discontinuarlo en caso de que la concentración de transaminasas en plasma es 3 veces más alta que lo normal o si hay síntomas de potencial daño hepático.</p> <p>Con respecto a la monitorización de función cardiaca, considerar en los pacientes con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y patologías y antecedentes, en usuarios de ATC y citalopram en altas dosis.</p>

		<p>Canadá y Australia.</p>	<p>como terapia para la DM. Considerando sin fecha de inicio y hasta 01/2016, se revisó la literatura disponible en las bases de datos pubmed, OVID, Medline y las referencias importantes en sus publicaciones, considerando secciones: evaluación, seguimiento, poblaciones especiales, manejo de ventos adversos y manejo de sobredosis.</p>	<p>Por otro lado, en el caso de venlafaxina y desvenlafaxina, al inicio del tratamiento puede haber asociados algunos cambios en la presión sanguínea. El uso de ISRS e IRSN tienen un perfil más seguros en pacientes con CVD, pero no totalmente inocuo, ya que aún hay riesgo en la prolongación de la onda QT.</p> <p>Al considerar otros riesgos, como la hiponatremia, debe ser monitoreado el uso de antidepresivos, especialmente de IRSN y ISRS, y con mayor precaución escitalopram y sertralina, ya que son los que presentan más riesgo; aumenta aún más en pacientes mayores y mujeres. Además, que este efecto no es dosis dependiente.</p> <p>En los casos de disfunción hepática o renal, un estudio indica que, en el caso de citalopram, la disminución de dosis no era segura en pacientes con insuficiencia renal moderada, pero si pudiera ayudar el disminuir la dosis en casos de disfunción hepática o falla renal severa. Así la dosis depende del % de Clearance renal y/o hepático.</p> <p>El uso de antidepresivos y disminución de la densidad ósea también fue considerado, donde según estudios hechos de manera invitro, al evaluar la incidencia en inhibición de formación y función ósea, indican que sertralina > fluoxetina > paroxetina > fluvoxamina > citalopram (estudio con baja evidencia clínica). Además, este parámetro también se asoció a los ATC y otros antidepresivos.</p> <p>Por otro lado, el estudio indica los antidepresivos son seguros en pacientes con comorbilidades endocrinas o autoinmunes.</p> <p>Con respecto a la obesidad, destaca que se asocia a una menor actividad del antidepresivo, y que, si bien los ISRS son asociados a aumento de peso, los ATC son los de mayor cuidado por los riesgos cardiovasculares asociados.</p> <p>Con respecto a efectos adversos comunes, el medicamento vortioxetina, por su efecto en el receptor 5HT3, afecta en menor medida en lo que respecta a disfunción sexual comparado a otros ISRS.</p> <p>Con respecto a cardiotoxicidad como efecto adverso, los antidepresivos nuevos, tienen un mejor perfil, pero algunos son asociados a síncope y arritmias, como por ejemplo citalopram, se indicó que en dosis sobre los 40mg/día prolongaban la onda QT.</p> <p>Otro efecto adverso común es la disfunción hepática, donde indican que los antidepresivos que generan más riesgo son (sólo considerando los de nuestro interés): nefazodona, imipramina, amitriptilina, duloxetina, y trazodona; y los menos riesgosos citalopram, escitalopram, paroxetina y fluvoxamina.</p> <p>Con respecto a la sobredosis por antidepresivos, se evalúa con el FTI (índice de toxicidad fatal) o número de muertes por millón de prescripciones, indica que los que poseen menores cifras, son los ISRS, donde fluvoxamina posee un ITF 1.5, sertralina 0.38 y fluoxetina 0.33.</p>
--	--	----------------------------	---	---

Tabla 32: tabla de los datos más relevantes y el resumen de los documentos incluidos para la revisión con respecto a los aspectos sociales o de interés del paciente del tratamiento antidepresivo, entre los años 2010 y 2019, en bases de datos Cochrane, pubmed, Scielo, Epistemonikos, Embase, PsycINFO.

anexo 37: análisis de hallazgos no incluidos en la RRSS.

Análisis de hallazgos:

El estudio descriptivo Bauer et al (101), indica que las consideraciones deben ir más allá del medicamento y sus variables que afectan al paciente, tales como farmacocinética o seguridad, sino que además al momento de elegir la terapia antidepresiva, hay que considerar muchas variables invisibilizadas, como por ejemplo el uso de drogas no psiquiátricas, alimentación, estado físico, tolerancia del paciente a ciertos efectos adversos, entre otras; considerando no solo la frecuencia o la intensidad del efecto adverso que presenta el paciente, sino también la experiencia del paciente con el tratamiento o con los efectos adversos asociados a la terapia farmacológica. Este estudio, incluye tablas donde compara la severidad de los efectos adversos presentados por los pacientes.

Con respecto a la severidad de efectos adversos , Bauer et al (101), dice en la tabla (tabla 33) que amitriptilina es menos seguro en muchos ámbitos que los medicamentos análogos, y que el fármaco clomipramina es menos seguro en los casos de náuseas (+) que el fármaco cabeza de serie.

Tabla 33: tabla comparativa sobre la intensidad de los efectos adversos en los ATC.

Fármacos	Anticolinérgico	Nausea / G.I.	Sedación	Insomnio / agitación	Disfunción sexual	Hipotensión ortostática	Aumento de peso	Efectos adversos específicos	Toxicidad por sobredosis
amitriptilina	+++	-	+++	-	+	+++	+++	Cambios en ECG, disminución umbral de convulsiones, hiperprolactinemia	alta
imipramina	++	-	+	++	+	++	++	Cambios en ECG, disminución umbral convulsiones,	alta
clomipramina	+++	+	+	+	++	++	++	Cambios en ECG, disminución del umbral de convulsiones.	Moderada

Tabla 33: categorización según intensidad de los efectos adversos producidos por antidepresivos tricíclicos según Bauer et al (101), siendo +++: alto/fuerte, ++: moderado, +: bajo/leve y -: muy bajo/nulo.

Con respecto a la severidad de los efectos adversos y complementando la evidencia revisada, el estudio de Bauer et al (101) presenta una tabla comparativa (Tabla 34) en la que se destaca que fluvoxamina es el fármaco que presenta efectos adversos gastrointestinales más severos; paroxetina genera leves aumentos de peso, y que todos los representantes de este grupo poseen bajo riesgo de letalidad en caso de sobredosis.

En cuanto a la severidad de los síntomas (Tabla 35), el estudio de Bauer et al (101) indica que venlafaxina presenta una seguridad muy similar a duloxetina. Sin embargo, a nivel de funcionalidad sexual venlafaxina muestra un mayor severidad de este efecto adversos en comparación a duloxetina.

Y, por último, con respecto a la severidad de los efectos adversos, el estudio de Bauer et al (101) indica que trazodona y nefazodona presentan un perfil de seguridad similar. Sin embargo, en la severidad de los efectos adversos de tipo anticolinérgicos se encuentra que nefazodona es menos seguro. En cuanto a los efectos adversos asociados a la sexualidad del paciente, trazodona presenta efectos adversos moderados (Tabla 36). Además, según Becker et al (68) trazodona tiene menor incidencia en insomnio (6%) comparado con nefazodona (11%). En relación con la incidencia de somnolencia, trazodona es menos seguro que nefazodona (41% vs 25%).

Tabla 34. tabla comparativa sobre la intensidad de los efectos adversos de los ISRS.

Antidepresivo	Anticolinérgico	Nausea/ Gastrointestinal	sedación	Insomnio/ agitación	Disfunción sexual	Hipotensión ortostática	Aumento de peso	Efectos adversos específicos	Letalidad en sobredosis
Fluoxetina	NR	++	NR	+	NR	NR	NR	NR	baja
Citalopram	-	++	-	++	++	-	-	NR	Baja
Escitalopram	-	++	-	++	++	-	-	NR	Baja
Fluvoxamina	+	+++	NR	+	+	NR	NR	NR	baja
Paroxetina	+	++	-	++	++	-	+	Efecto inhibitorio en CYP2D6.	Baja
Sertralina	-	++	-	++	++	-	-	NR	baja
vortioxetina	-	++	-	++	+	-	-	NR	baja

Tabla 34: categorización según intensidad de los efectos adversos producidos por antidepresivos tricíclicos según Bauer et al (101), siendo +++: alto/fuerte, ++: moderado, +: bajo/leve y -: muy bajo/nulo. NR: no reportada datos.

Tabla 35. tabla comparativa sobre la intensidad de los efectos adversos en algunos IRSN según Bauer et al (101).

antidepresivo	anticolinérgico	Nausea / GI	sedación	Insomnio/ agitación	disfunción sexual	hipotensión ortostática	Aumento de peso	Efectos adversos específicos	Letalidad en sobredosis
Duloxetina	-	++	-	++	+	-	-		baja
Venlafaxina	-	++	-	++	++	-	-	Cambios en ECG, modifica umbral convulsivo, hipertensión	alta

Tabla 35: categorización según intensidad de los efectos adversos producidos por antidepresivos IRSN según Bauer et al (101), siendo +++: alto/fuerte, ++: moderado, +: bajo/leve y -: muy bajo/nulo.

Tabla 36. tabla comparativa sobre la intensidad de los efectos adversos en algunos IRSN según Bauer et al (101).

Antidepresivo	anticolinérgico	Nausea/ gastrointestinal	sedación	Insomnio/ agitación	disfunción sexual	hipotensión ortostática	Aumento de peso	Efectos adversos específicos	Letalidad en sobredosis
Trazodona	-	+	++	-	++	+	+	priapismo	Baja
Nefazodona	+	+	++	-	-	+	+	Efecto inhibitorio en CYP3A4	baja

Tabla 36: categorización según intensidad de los efectos adversos producidos por antidepresivos tricíclicos, siendo +++: alto/fuerte, ++: moderado, +: bajo/leve y -: muy bajo/nulo.

Por otro lado, el estudio descriptivo Del'Osso et al (102), indica que al comparar amitriptilina e imipramina en cuanto a intensidad de los efectos adversos, el primer fármaco nombrado, tiene una afinidad mucho mayor por NAT que por SERT, además de una alta actividad del tipo anticolinérgica, lo que lo haría un tratamiento menos seguro que el medicamento cabeza de serie imipramina, que posee poca actividad anticolinérgica comparado con los fármacos análogos. Y con respecto a los IRSN, Del'osso et al (102), apunta a que el fármaco duloxetina es bien tolerado y no posee un riesgo significativo en cuanto a la funcionalidad cardiovascular, tales como prolongación onda QT o cambios en ECG.

Con respecto a la severidad e incidencia de efectos adversos específicos:

- Becker et al (68), indica que el cabeza de serie fluoxetina, tiene mayor riesgo de generar insomnio (26%) que los fármacos sertralina (22%) y paroxetina (13%). Además, este estudio dice que hay mayor riesgo de sufrir episodios ansiosos en los pacientes que usan fluoxetina (13%) que los pacientes tratados con sertralina o paroxetina (aproximadamente 5%).
- Coagulopatías: Según Siddiqui et al (103), los pacientes tratados con fluoxetina muestran una ligera variación en el tiempo de coagulación (SD 0.03), mientras que no se observan cambios en los pacientes tratados con escitalopram, sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos.
- Aplanamiento emocional: Según Goodwin et al (104) los ISRS presentan en general un incidencia similar de este efecto adverso, siendo así sertralina (45%), citalopram (46%), escitalopram (43%) y paroxetina (43%), casi tan seguros en este parámetro como el cabeza de serie fluoxetina (47%).

Tabla 37: Checklist de los criterios PRISMA para evaluar calidad de los estudios incluidos.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	

Tabla 37: Checklist de los criterios prisma. *Tabla de criterios de evaluación de textos según criterios o checklist PRISMA 2020, Evaluación de calidad de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable.* <http://www.prisma-statement.org/>

Continuación Tabla 37: Checklist de los criterios prisma para evaluar calidad de los estudios incluidos.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

Tabla 37: Checklist de los criterios prisma. *Tabla de criterios de evaluación de textos según criterios o checklist PRISMA 2020, Evaluación de calidad de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable.* <http://www.prisma-statement.org/>

Continuación Tabla 37: Checklist de los criterios prisma para evaluar calidad de los estudios incluidos.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	

Tabla 37: Checklist de los criterios prisma. *Tabla de criterios de evaluación de textos según criterios o checklist PRISMA 2020, Evaluación de calidad de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable.* <http://www.prisma-statement.org/>

Continuación Tabla 37: Checklist de los criterios prisma para evaluar calidad de los estudios incluidos.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Tabla 37: Checklist de los criterios prisma. *Tabla de criterios de evaluación de textos según criterios o checklist PRISMA 2020, Evaluación de calidad de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable.* <http://www.prisma-statement.org/>

Anexo 39: checklist según criterios PRISMA para lectura de abstract.

Tabla 38: Checklist para evaluación de calidad de los abstract incluidos en el estudio.

seccion	Tema	N° Artículo	Checklist Item
TÍTULO	Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática.
FONDO	Objetivos	2	Proporcione una declaración explícita de los objetivos principales o preguntas que aborda la revisión.
MÉTODO	Criterios de elegibilidad	3	Especifique los criterios de inclusión y exclusión para la revisión.
	Fuentes de información	4	Especifique las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos, registros) utilizadas para identificar los estudios y la fecha en que se realizó la última búsqueda en cada uno.
	Riesgo de sesgo	5	Especificar los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.
RESULTADO	Síntesis de resultados	6	Especifique los métodos utilizados para presentar y sintetizar los resultados.
	Estudios incluidos	7	Presentar los resultados de los resultados principales, preferiblemente indicando el número de estudios incluidos y los participantes de cada uno. Si se realizó un metanálisis, informe la estimación resumida y el intervalo de confianza/credibilidad. Si se comparan grupos, indique la dirección del efecto (es decir, qué grupo se ve favorecido).
	Síntesis de resultados	8	Proporcione un breve resumen de las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión (p.ej., riesgo de sesgo del estudio, inconsistencia e imprecisión).
DISCUSIÓN	Limitaciones de la evidencia	9	Proporcionar una interpretación general de los resultados y las implicaciones importantes.
	Interpretación	10	Especifique la fuente principal de financiación para la revisión.
OTRO	Financiación	11	Proporcione el nombre del registro y el número de registro
	Registro	12	Indique el número total de estudios y participantes incluidos y resuma las características relevantes de los estudios.

Anexo 40: tabla con los resultados de evaluación de calidad de los abstract de los estudios incluidos.

Tabla 39: Adaptación de checklist de evaluación de calidad de abstract según criterios prisma.

Seccion	Tema	N° Artículo	pagina donde está ubicado en el texto (pagina).						
			Schueler	Coleman	Cipriani 2018	Alberti	Wang	davies	baune
TÍTULO	Título	1	Y	N	Y	N	Y	Y	Y
FONDO	Objetivos	2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
MÉTODO	Criterios de elegibilidad	3	y	N	N	U	Y	N	Y
	Fuentes de información	4	U	N	Y	N	Y	N	U
	Riesgo de sesgo	5	N	N	N	N	N	N	N
RESULTADO	Síntesis de resultados	6	N	Y	N	N	N	N	N
	Estudios incluidos	7	N	N	Y	N	Y	N	N
	Síntesis de resultados	8	U	U	Y	N	N	N	N
DISCUSIÓN	Limitaciones de la evidencia	9	N	N	N	N	N	N	N
	Interpretación	10	N	N	Y	N	Y	N	Y
OTRO	Financiación	11	N	N	Y	N	N	N	N
	Registro	12	N	N	Y	N	N	N	N

Tabla 39: Tabla de criterios de evaluación de calidad de los abstract de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable. <http://www.prisma-statement.org/>

Continuación Tabla 39: Adaptación de checklist de evaluación de calidad de abstract según criterios prisma

Seccion	Tema	N° Artículo	pagina donde está ubicado en el texto (pagina).			
			Garret	Hill	Imperadone	Qin
TÍTULO	Título	1	Y	N	Y	Y
FONDO	Objetivos	2	Y	N	Y	Y
MÉTODO	Criterios de elegibilidad	3	N	N	Y	Y
	Fuentes de información	4	Y	N	Y	N
	Riesgo de sesgo	5	N	N	Y	N
RESULTADO	Síntesis de resultados	6	Y	N	Y	N
	Estudios incluidos	7	N	N	Y	Y
	Síntesis de resultados	8	Y	N	Y	Y
DISCUSIÓN	Limitaciones de la evidencia	9	N	N	N	Y
	Interpretación	10	Y	N	N	Y
OTRO	Financiación	11	N	N	N	N
	Registro	12	N	N	N	N

Tabla 39: *Tabla de criterios de evaluación de calidad de los abstract de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable.* <http://www.prisma-statement.org/>

anexo 41: tabla con los resultados de la evaluación de calidad según PRISMA 2020 de los estudios incluidos en esta tesis.

Tabla 40: Adaptación de checklist de evaluación de calidad de los estudios incluidos según criterios prisma 2020.

Sección	Tema	N° Artículo	Estudio (página donde está ubicado en el ítem a evaluar).						
			Schueler	Coleman	Cipriani 2018	Alberti	Wang	davies	baune
Título	Título	1	Y (1)	Y(2)	Y(1)	N	N	Y(1)	Y(1)
Fondo	Abstracto	2							
Introducción	Fundamento	3	U(1)	Y(3)	U(2)	Y(1)	Y(2)	Y(1)	Y(1)
	Objetivos	4	Y(2)	Y(3)	Y(2)	Y(1)	U(2)	Y(2)	Y(1)
Método	Criterios de elegibilidad	5	Y(2)	Y(3)	U(2 y 4)	Y(2)	U(3)	Y(2)	Y(3)
	Fuentes de información	6	Y(3)	Y(3)	Y(2)	Y(2)	Y(2)	Y(2)	Y(3)
	Estrategia de búsqueda	7	Y(3)	Y(3)	U(3 y 9)	Y(2)	Y(2)	Y(2)	Y(3)
	Proceso de selección	8	Y(3)	Y(3)	Y(3)	Y(2)	Y(2)	Y(2)	Y(3)
	Proceso de recopilación de datos	9	Y(3)	U(3)	U (9)	Y(2)	Y(2)	Y(2)	Y(3)
	Elementos de datos	10 a	U (2-3)	U(4)	U(7)	Y(2)	N	U(2)	Y(3)
10 b		N	U(4)	U(3)	U(2)	N	N	U(3)	

Tabla 40: Tabla de criterios de evaluación de calidad de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable. <http://www.prisma-statement.org/>

Continuación Tabla 40: adaptación de checklist de evaluación de calidad de los estudios incluidos según criterios prisma 2020

Sección	Tema	N° Artículo	Estudios (página donde está ubicado en el texto).						
			Schueler	Coleman	Cipriani 2018	Alberti	Wang	davies	baune
Método	Evaluar el riesgo de sesgo del estudio	11	U(3)	U(3)	Y(3)	Y(2)	Y(3)	U(2)	Y(3)
	Medidas de efecto	12	Y(3)	Y(4)	Y(3)	Y(3)	U(3)	N	Y(4)
	Métodos de síntesis	13 a	U(3)	Y(4)	U(5)	Y(3)	U(2)	Y(2)	U(4)
		13b	U(3)	Y(3)	Y(3)	Y(2-3)	Y(3)	N	U(3)
		13c	U(4)	Y(4)	Y(3)	Y(4)	U(3)	N	U(4)
		13d	Y (3)	Y(3)	Y(3 y 4)	Y(4-5)	U(3)	Y(2)	Y(4)
		13e	N	Y(4)	Y(5)	Y (3)	U(3)	N	Y(4)
		13f	N	N	Y(4)	Y(2-5)	U(3)	N	N
	Evaluación del sesgo de notificación	14	U(10)	N	Y(3)	N	N	N	N
Evaluación de la certeza	15	U(3, 10)	N	Y(3)	Y(2)	N	N	Y(3)	

Tabla 40: *Tabla de criterios de evaluación de calidad de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020*, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable. <http://www.prisma-statement.org/>

Continuación Tabla 40: adaptación de checklist de evaluación de calidad de los estudios incluidos según criterios prisma 2020

Sección	Tema	N° Artículo	Estudio (Página donde está ubicado en el texto).						
			Schueler	Coleman	Cipriani 2018	Alberti	Wang	davies	baune
Resultados	Selección de estudios	16 a	Y(4)	Y(4)	Y(5)	Y(3)	U(4)	Y(2-3)	Y(4)
		16b	Y(5)	N	N	U(3)	Y(3)	U(2)	N
	Características del estudio	17	U(4-5)	N	Y(5)	N	Y(3)	Y(3)	U(4)
	Riesgo de sesgo en los estudios	18	N	N	Y(5)	Y(5)	Y(3)	N	N
	Resultados de estudios individuales	19	Y(4)	N	Y (3-4)	N	Y(3)	N	U(5-6)
	Resultados de las síntesis	20 a	Y(4)	N	Y(5-6)	Y(2)	Y(3)	N	Y(4-5)
		20b	Y(4)	N	Y(5)	U(3)	Y(3)	Y(3)	Y(6)
		20c	U (3-4)	N	U(9-11)	U(3)	N	N	Y
		20d	U(3)	N	Y(11-12)	N	Y(3)	N	Y(4)
	Sesgos en la presentación de informes	21	N	N	U(8)	N	N	N	N

Tabla 40: *Tabla de criterios de evaluación de calidad de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable.* <http://www.prisma-statement.org/>

Continuación Tabla 40: adaptación de checklist de evaluación de calidad de los estudios incluidos según criterios prisma 2020

Sección	Tema	N° Artículo	pagina donde está ubicado en el texto (pagina).						
			Schueler	Coleman	Cipriani 2018	Alberti	Wang	davies	baune
Resultados	Certeza de la evidencia	22	N	N	Y(3 y 6)	N	N	N	N
Discusión	Discusión	23 a	Y(6)	Y(9)	Y(13)	Y(6)	Y(7)	Y(7)	Y(7)
		23b	Y(2)	Y(10)	Y (8)	Y(6)	Y(7)	Y(8)	Y(9)
		23c	Y(2)	N	N	U(6)	U(7)	N	Y(9)
		23d	Y(6)	Y(10)	N	Y(6)	Y(7)	Y(7)	Y(10)
Otros	Registro y protocolo	24	Y(2)	N	U(4)	Y(2)	N	N	N
		24b	N	N	Y(4)	N	N	N	N
		24c	N	N	Y(4)	N	N	N	N
	Apoyo	25	Y(3)	N	Y(4)	Y(6)	N(8)	N	N
	Intereses contrapuestos	26	Y(14)	Y(10)	Y(10)	Y(6)	N(8)	Y(9)	N
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	N	N	U(3)	N	N	N	N	

Tabla 40: *Tabla de criterios de evaluación de calidad de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020*, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable. <http://www.prisma-statement.org/>

Continuación Tabla 40: adaptación de checklist de evaluación de calidad de los estudios incluidos según criterios prisma 2020

Sección	Tema	N° Artículo	Estudio (página donde está ubicado en el texto).					
			Dell'Osso	Garret	Hill	Cipriani (2012)	Qin	
Título	Título	1	N	Y(1)	N	Y	Y	
Fondo	Abstract	2						
Introducción	Fundamento	3	Y(2)	Y(2)	Y(2)	Y(4)	N	
	Objetivos	4	Y(2)	N	Y(2)	Y(4)	Y(2)	
Método	Criterios de elegibilidad	5	Y(4)	Y(4)	Y(2)	Y(5)	Y(2)	
	Fuentes de información	6	Y(4)	Y(4)	N	Y(5)	Y(2)	
	Estrategia de búsqueda	7	Y(4)	Y(4)	N	Y(5)	Y(2)	
	Proceso de selección	8	N	U(4)	N	Y(6)	N	
	Proceso de recopilación de datos	9	N	N	N	Y(6)	Y(2)	
	Elementos de datos	10 a	N	N	Y(2)	Y(7)	Y(2)	
	10 b	N	U(4)	Y(2)	Y(7)	Y(2)		

Tabla 40: *Tabla de criterios de evaluación de calidad de los abstract de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable.* <http://www.prisma-statement.org/>

Continuación Tabla 40: evaluación de criterios de calidad de los estudios incluidos según criterios prisma 2020

Sección	Tema	N° Artículo	pagina donde está ubicado en el texto (pagina).				
			Dell'Osso	Garret	hill	Cipriani 2012	Qin
Método	Evaluar el riesgo de sesgo del estudio	11	N	U(4)	N	Y(7)	Y(2)
	Medidas de efecto	12	N	N	Y(2)	Y(7)	Y(2)
	Métodos de síntesis	13 a	N	Y(4)	N	Y(7)	Y(2)
		13b	N	N	N	Y(7)	Y(2)
		13c	N	N	N	Y(7)	Y(2)
		13d	N	Y(4)	N	Y(7)	Y(2)
		13e	U(5)	N	N	Y(7)	Y(2)
		13f	N	N	N	Y(7)	Y(2)
	Evaluación del sesgo de notificación	14	N	N	N	Y(7)	N
Evaluación de la certeza	15	N	N	N	N	Y(3)	

Tabla 40: *Tabla de criterios de evaluación de calidad de los abstract de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable.* <http://www.prisma-statement.org/>

Continuación tabla 40: Evaluación de criterios de calidad según prisma 2020

Sección	Tema	N° Artículo	pagina donde está ubicado en el texto (pagina).					
				Garret	Hill	Cipriani 2012	Qin	
Resultados	Selección de estudios	16 a	N	Y(4)	N	N	N	
		16b	N	Y(4)	N	N	N	
	Características del estudio	17	N	Y(4)	N	N	Y(3)	
	Riesgo de sesgo en los estudios	18	N	N	N	Y(15)	N	
	Resultados de estudios individuales	19	N	N	N	Y(15)	Y(3)	
	Resultados de las síntesis	20 a	N	N	N	Y(15)	Y(3)	
		20b	N	N	N	N	Y(3)	
		20c	N	N	N	N	N	
		20d	N	N	N	N	Y(3)	
	Sesgos en la presentación de informes	21	N	N	N	N	N	

Tabla 40: *Tabla de criterios de evaluación de calidad de los abstract de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable.* <http://www.prisma-statement.org/>

Continuación tabla 40: Evaluación de criterios de calidad según prisma 2020

seccion	Tema	N° Artículo	pagina donde está ubicado en el texto (pagina).						
				Garret	Hill	Imperadone	Qin		
Resultados	Certeza de la evidencia	22	N	N	N	N	N		
Discusión	Discusión	23 a	Y(8)	Y(5)	Y(9)	Y(26)	Y(4)		
		23b	Y(8)	Y(5)	Y(9)	Y(26)	N		
		23c	N	N	N	N	N		
		23d	Y(8)	Y(5)	Y(9)	Y(26)	N		
Otros	Registro y protocolo	24	N	N	N	N	N		
		24b	N	N	N	N	N		
		24c	N	N	N	N	N		
	Apoyo	25	N	N	Y(12)	N	N		
	Intereses contrapuestos	26	N	Y(6)	Y(12)	N	N		
	Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	N	N	N	Y(27)	N		

Tabla 40: *Tabla de criterios de evaluación de calidad de los abstract de los estudios revisados en esta tesis según declaración PRISMA 2020, siendo Y = reportado; N = no declarado; U = no se informa claramente; O = no aplicable.* <http://www.prisma-statement.org/>