

Trabajo Fin de Máster

Revisión sistemática de evaluaciones económicas de cinco diferentes antidepresivos para pacientes con trastorno depresivo mayor

Autor Jose Luis Morales García

Máster en Economía de la Salud y del Medicamento

UPF Barcelona School of Management

Curso 2019 – 2021

Mentor Néboa Zozaya González



“Declaro formalmente que he escrito el trabajo presentado de forma independiente. No he usado ningún soporte externo excepto la bibliografía y fuentes citadas en el texto.”

Resumen

Antecedentes: El objetivo del trabajo es identificar qué tratamiento farmacológico es más coste-efectivo para pacientes con trastorno depresivo mayor.

Método: Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo la metodología PRISMA y haciendo uso de las bases de datos PubMed y Google Scholar para identificar evaluaciones económicas publicadas entre los años 2004 y 2021, enfocadas en cinco intervenciones farmacológicas para pacientes con trastorno de depresión mayor, que incorporen en sus resultados años de vida ajustado por calidad (AVAC) o % de remisión, desde la perspectiva del pagador o de la sociedad. El cribado de los artículos identificados se realizó de acuerdo con el criterio PICOS de inclusión y exclusión previamente establecido.

Resultados: Un total de 28 artículos fueron incluidos en la revisión, de los cuales 15 fueron evaluaciones costo-utilidad y 13 costo-efectividad. En ellos se identificaron un total de 100 comparaciones, donde únicamente 12 estudios realizaron una comparación simple, uno a uno. Escitalopram fue el compuesto que presentó un mayor número de comparaciones (41 de las 100), y también el que resultó una opción dominante o coste-efectiva en la mayor parte de ellas, bajo un umbral aceptabilidad coste-utilidad o coste-efectividad de 50.000 dólares americanos por AVAC o % de remisión ganado.

Conclusiones: Escitalopram parece la intervención más coste-efectiva desde ambas perspectivas, aunque se debe considerar que la inclusión de los costos sociales puede alterar las conclusiones de las evaluaciones económicas.

Palabras clave: Revisión sistemática, años de vida ajustado por calidad, AVAC, Remisión, Análisis costo-efectividad, Depresión Mayor.

Abstract

Background: The objective of the study is to identify which pharmacological treatment is more cost-effective for patients with major depressive disorder.

Method: A systematic literature search was carried out following the PRISMA methodology and using the PubMed and Google Scholar databases to identify economic evaluations published between 2004 and 2021, focused on five pharmacological interventions for patients with major depression disorder, that incorporate quality-adjusted life years (QALYs) or % of remission in their results, from society and payer perspectives. The screening of the identified articles was carried out in accordance with the previously established PICOS inclusion and exclusion criteria.

Results: A total of 28 articles were included in the review, which 15 were cost-utility evaluations and 13 were cost-effectiveness. A total of 100 comparisons were identified, only 12 studies performed a simple, one-to-one comparison. Escitalopram was the compound that had the highest number of comparisons (41 out of 100), and the one that was a dominant or the most cost-effective option among all of them, under a cost-utility or cost-effectiveness acceptability threshold of 50,000 US dollars per QALY or % of remission earned.

Conclusions: Escitalopram seems the most cost-effective intervention from both perspectives, although it should be considered that the inclusion of societal costs may alter the conclusions of economic evaluations.

Keywords: Systematic review, quality-adjusted life years, QALY, Remission, Cost-effectiveness analysis, Major Depression

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



Tabla de contenidos

1. Introducción
2. Metodo
3. Resultados
4. Discusión
5. Conclusiones
6. Referencias Bibliograficas
7. Anexos

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad crónica recurrente asociada con una discapacidad significativa, un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud y un aumento de la mortalidad, por lo tanto, es considerado un problema de salud pública que provoca una carga sustancial de enfermedad para los proveedores de atención médica, los pagadores y pacientes alrededor del mundo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el 2030 la depresión será la principal causa de morbilidad a nivel mundial, con más del 4% de la población mundial que lo padece. Cuando solo el componente de discapacidad se toma en cuenta al calcular la carga de morbilidad, los trastornos mentales representan el 25,3% y el 33,5% de los años perdidos por discapacidad en los países de ingresos bajos y de ingresos medios, respectivamente [1].

Según un estudio dirigido por la OMS, que calculó los costos de tratamiento y los resultados de salud en 36 países de ingresos bajos, medios y altos durante los 15 años que van de 2016 a 2030, resultan en una pérdida económica global de un billón de dólares cada año [1]. Esta pérdida se ve reflejada en los hogares empleadores y gobiernos. Donde el sujeto que sufre este trastorno se vuelve menos productivo, lo cual conlleva a no poder trabajar. De acuerdo con un reciente informe elaborado por la Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo (*European Agency for Safety and Health at Work, EU-OSHA*), entre el 50% y el 60% de las ausencias al trabajo que se producen al año están ocasionadas por situaciones de estrés o depresión.[2].

Tomado en consideración la guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión, 2019 por la American Psychological Association (APA) de los Estados Unidos [3], el tratamiento de primera línea para este padecimiento es el uso de antidepresivos de segunda generación (ASG) como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como Escitalopram y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) como Duloxetina y Venlafaxina; Sin embargo sabemos que existe una gran variedad de antidepresivos dentro de ambas clasificaciones, que dificulta su elección. Por lo tanto, es necesario la realización de evaluaciones económicas que permitan deliberar que tratamiento resultar ser más costo-efectivo desde la perspectiva del paciente, así como del pagador.

Adicionalmente se debe tomar en cuenta la existencia de una clasificación adicional, conocida como los antidepresivos atípicos, entre los que encontramos a Mirtazapina y Agomelatina, siendo este antidepresivo el último en ser aprobado entre los antidepresivos evaluados para esta revisión. La Agencia Europea de Medicamento (EMA) aprobó

agomelatina en febrero del 2009 [4], sin embargo, este antidepresivo no fue aprobado por parte de La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas, (coste-efectividad y coste-utilidad) de cinco tratamientos farmacológicos relacionados con el trastorno depresivo mayor (MDD) desde la perspectiva de la sociedad y pagador, con el fin de poder identificar que tratamiento resulta ser más coste-efectivo y determinar si existe una diferencia en los resultados y conclusiones de las evaluaciones económicas tomando en cuenta ambas perspectivas.

Método

Diseño

Para responder al objetivo del estudio, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, la cual fue realizada siguiendo los siguientes pasos: (1) búsqueda de la literatura, (2) selección de estudios, (3) evaluación de la calidad de los estudios, (4) extracción y síntesis de la información, (5) y análisis de los resultados, tomando en cuenta la metodología PRISMA.

Estrategia de Búsqueda

La estrategia de búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH, al igual que palabras claves relacionadas principalmente con el trastorno depresivo mayor y las cinco intervenciones de interés, haciendo uso de las bases de datos PubMed y Google Scholar (Tablas 2A y 2B) y siguiendo los componentes PICOS descritos en la Tabla 1.

Criterio de Elegibilidad

La búsqueda se limitó a trabajos publicados en inglés entre enero de 2004 y 2021, sin restricciones sobre la localización geográfica donde se llevó a cabo el estudio. Se excluyó a pacientes con condiciones de psicosis o esquizofrenia y se excluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Tabla 1 Descripción de los componentes del sistema PICOS

Acrónimo y Componente	Descripción de los componentes
P -Paciente	<ul style="list-style-type: none">• Hombres y mujeres de 18 a 65 años con trastorno depresivo mayor (MDD)• Sin bipolaridad o manías asociadas a la depresión.
I -Intervención	

	<ul style="list-style-type: none"> • Agomelatina • Escitalopram • Venlafaxina • Duloxetina • Mirtazapina
C-Comparación	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier otro Antidepresivo • Sin uso de terapias cognitivas.
O-Resultado	<ul style="list-style-type: none"> • Una medición cuantificable de coste efectividad (% de remisión) • Una medición en términos de AVAC • Una medición en costos para cada una de las alternativas • Una medición en ICER o ICUR de las alternativas evaluadas.
S-Estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos Clínicos Aleatorizados • Ensayos Clínicos • Guías de práctica clínica • Evaluaciones Económicas

MDD: trastorno depresivo mayor; ICER: ratio coste-efectividad incremental; ICUR: ratio coste-utilidad incremental; AVAC: año de vida ajustado por calidad.

Selección y síntesis

Los estudios fueron seleccionados por solo una persona, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión previamente señalados. Una vez en la etapa de cribado, se realizó una revisión del título y resumen de cada registro, con el fin de poder identificar artículos relevantes.

Posteriormente, se realizó la selección y síntesis de los estudios en dos tablas, seleccionando en la primera aquellos estudios que expresaban sus resultados en términos de porcentaje de remisión y en la segunda tabla en AVAC. Con el propósito de poder facilitar la comparación directa de los resultados, se realizó una conversión del componente costo asociado a ICER e ICUR, que fueron expresados en dólares americanos del año 2020, aplicando el tipo de cambio en curso reportado en cada uno de los artículos. El máximo umbral coste-efectividad considerado fue de \$50,000/AVAC ganado, con base al umbral inicial aplicable en los Estados Unidos [5].

Tabla 2A- Elementos de búsqueda en PubMed

PubMed – Revisado el 28 de marzo 2021 (2004- 2021)		
	Términos de búsqueda	Total de Resultados
Padecimiento: Depresión Mayor		
1.	<i>((((((((major depressive disorder*[Title/Abstract]) OR (major depression [Title/Abstract])) OR (Treatment* resistant depression [Title/Abstract])) OR (treatment-resistant depression[Title/Abstract])) OR (TRD[Title/Abstract]) OR Major Depressive Disorder[Title])) OR (treatment of severe depression[Title])</i>	38,363
Intervención: AAP		
2.	<i>((((((((((((agomelatine [Title/Abstract]) OR (duloxetine [Title/Abstract])) OR (escitalopram [Title/Abstract])) OR (venlafaxine [Title/Abstract])) OR (Mirtazapine[Title/Abstract])</i>	9,320
Resultado- AVAC - Costo		
3.	<i>((cost effectiveness[Title/Abstract]) OR (cost benefit[Title/Abstract])) OR (cost utility[Title/Abstract])) OR (cost effective[Title/Abstract])) OR (economic evaluation*[Title/Abstract])) OR (analysis, cost[Title/Abstract])) OR (quality adjusted life year[Title/Abstract]))) OR (quality of life[Title/Abstract])) OR (QOL[Title/Abstract])) OR (cost-effectiveness[Title/Abstract])) OR (cost-benefit[Title/Abstract])) OR (cost-utility[Title/Abstract])) OR (Cost-effectiveness[Title]))) OR (Budgetary[Title])) OR (Direct Costs[Title])) OR (Pharmacoeconomics[Title])</i>	367,571

Combinación		
		Total de Resultados (identificados/ elegibles)
	1 AND 2 AND 3	182/ 31

Tabla 2B -Elementos búsqueda en Google Scholar

Google Scholar – Revisado el 02 abril 2021 (Periodo de búsqueda 2004 al 2021)		
	Términos de búsqueda	Total de Resultados (identificados/ elegibles)
1	<i>Escitalopram OR depressive OR disorder "cost-effectiveness"</i>	2950 / 3
2	<i>Mirtazapine OR depressive OR disorder "cost-effectiveness"</i>	2360 / 2
3	<i>Venlafaxine OR depressive OR disorder "cost-effectiveness"</i>	4230 / 1

Evaluación de la Calidad de los Estudios

La calidad de los estudios incluidos se realizó haciendo uso de la escala de Drummond [6], la cual consta de 10 preguntas, cada una de las cuales es evaluada con una cruz, en caso de que no cumpla o por el contrario con una paloma en caso de que cumpla. Así mismo, se le asignó un puntaje a cada artículo con base en la escala desarrollada por Doran [7], en la

cual se le asignó una calificación de 1 punto a cada pregunta. Si obtuvo de 1 a 3 puntos se considera una calidad baja, de 4 a 7 puntos una calidad promedio y de 8 a 10 puntos una calidad buena.

Resultados

Resultados de la búsqueda

En la búsqueda de la literatura se identificó inicialmente 188 resultados en total. Después de la eliminación de los artículos por título y extracto, solo fueron revisados 37 artículos. Cabe señalar que, debido al gran número de resultados de la base de datos de Google Scholar, este procedimiento de exclusión no fue realizado. Después de la revisión del texto completo de todos los artículos, 9 artículos fueron excluidos, debido a diferentes razones: uno debido a que la edad de los pacientes no cumplía con el criterio de 18 a 65 años, otros dos fueron rechazados debido a que se trataban de estudios de metaanálisis, otros cuatro fueron rechazados debido a que sus resultados no estaban expresados en AVAC o % de remisión, uno debido a que se trataba de una revisión y otro debido al año en que se llevó a cabo el estudio era previo al año 2004. El número final de estudios incluidos en esta revisión fue de 28 (Figura 1).

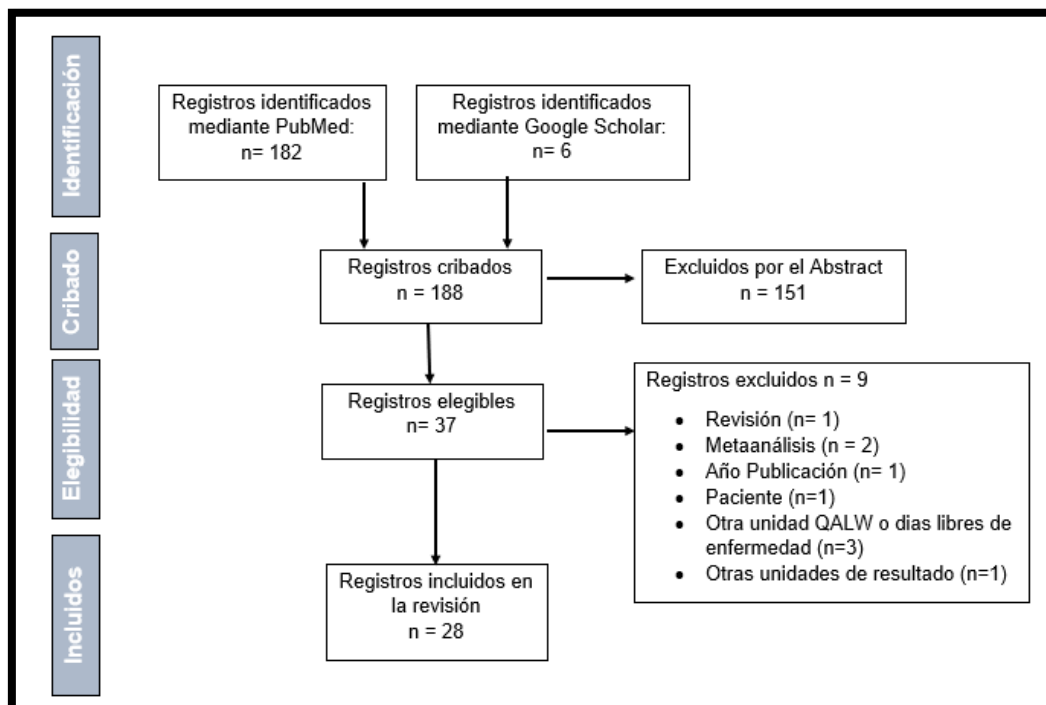


Figura 1- PRISMA -Diagrama de Flujo – Estrategia de Búsqueda

Extracción y listado de datos

Se realizó una clasificación en dos grupos de los estudios incluidos, el primero incluyó quince artículos coste-utilidad (Tabla 1 A) y el segundo trece artículos coste-efectividad (Tabla 1B), los cuales están localizados en el Anexo 1.

Las variables recolectadas para cada uno de los estudios fueron: Autor, País, Año de publicación, perspectiva sociedad o pagador, tipo de intervención, tipo de comparadores, diseño del estudio, horizonte temporal, tasa de descuento, tipo de análisis de sensibilidad, resultados ICER o ICUR, beneficio en AVAC o % remisión, costos y umbral.

Características de los estudios

Ubicación

La mayoría de los estudios incluidos fueron realizados en la Unión Europea, el principal de ellos en UK (14.2%) con cuatro estudios [14,29,30,32], al igual que US (14.2%) con cuatro [8,13,16,34], tres fueron en Suecia [10,11,15], dos fueron en Austria [25,26], dos fueron en Bélgica [19,23], el resto de los trece estudios se realizaron en los siguientes países: Canadá [35], Francia [24], Escocia [17], Japón [20], Singapur [31], Alemania [27], Colombia [33], Italia [9], Países Bajos [12], Dinamarca [28], Grecia [18], Finlandia [21] y Corea del Sur [22].

Perspectiva

Con respecto a la perspectiva, doce estudios (42.8%) aplicaron la perspectiva del pagador [8,9,13,14,16,17,13,17,27,32,23,34], solo cuatro lo hicieron desde la perspectiva de la sociedad [10,11,18,31] y doce estudios utilizaron ambas perspectivas [12,13,19,21,22,23,25,26,28-30,35].

Horizonte temporal

La mayoría de los estudios adoptaron un horizonte temporal de alrededor de 6 meses: diecisiete estudios (60.71%) [8,10-14,23,25,26,28,29-35], seis estudios en 1 año [9,17,19-22], dos fueron en 8 semanas [16,24], dos estudios en 2 años [15,18], un estudio en 16 semanas [25] y un estudio en 70 días [27].

Medidas de resultado

Referente a los resultados reportados, trece estudios (46.4%) usaron el % de alcance del estado de remisión [23-35] y quince estudios utilizaron AVAC [8-22], dentro de los cuales dos adicionalmente incluyeron resultados en días libres de depresión o síntomas [14,16].

Análisis de Sensibilidad

Diez de los artículos utilizaron un análisis univariado [8,9,10,14,17,24-26,32,34], diez usaron un análisis probabilístico [11,13,15,16,18-22,31], seis artículos utilizaron un análisis multivariado [12,28-30,33,35], uno utilizó un análisis univariado y multivariado [23] y uno no fue especificado [27].

Tasa de descuento

Únicamente dos estudios [15,18] hicieron uso de la tasa de descuento de entre 3 y 3.5%.

Calidad de los estudios

Los aspectos descritos e identificados de manera más apropiada en todos los artículos fueron la pregunta (P1), pregunta (P3) y la pregunta (P10). Sin embargo, los problemas que más comúnmente fueron identificados fueron aquellos relacionados con los detalles y justificaciones de los rangos de incertidumbre que usaron, pregunta (P9) y la justificación o descripción de la tasa de descuento anual, pregunta (P7). Los detalles de cada artículo siguiendo la escala de Drummond se encuentran en el Anexo 2 (Tabla 1C).

Intervención

De los 28 estudios seleccionados, se identificó 100 comparaciones entre los medicamentos. Únicamente 12 estudios requirieron de una comparación simple, entre dos medicamentos. Para el resto, fueron 2 comparaciones (n=3), 3 comparaciones (n=7), 6 comparaciones (n=1), 7 comparaciones (n=2), 9 comparaciones (n= 1), 10 comparaciones (n=1) y 22 comparaciones (n=1) por estudio (Tabla 3).

El número de comparaciones extraídas por estudio dependió del número de sustancias activas comparadas, y de otras variables, por ejemplo, tipo de medicamento de patente o genérico, de liberación inmediata o extendida o el tipo de costos incluidos. Las comparaciones pueden ser consideradas desde la perspectiva del tratamiento o comparador, sin embargo, la mayoría de las comparaciones fue realizadas desde la perspectiva del tratamiento.

Dentro de las 100 comparaciones, Escitalopram fue la intervención más evaluada (41 veces), seguida de Venlafaxina (34 veces), incluyendo una intervención como Venlafaxina XR (prolongación extendida), Duloxetina (11 veces), Agomelatina (8 veces) y por último Mirtazapina (6 veces). La comparación más frecuente fue Escitalopram versus Venlafaxina (12 veces), seguido de Escitalopram con Citalopram (11 veces) (Figura 2 a y 2b).

Tabla 3. Número de comparaciones extraídas por cada uno de los 28 artículos

Comparaciones por estudio (a)	Numero de estudios (b)	Total de comparaciones a X b
1 comparación	12	12
2 comparaciones	3	6
3 comparaciones	7	21
6 comparaciones	1	6
7 comparaciones	2	14
9 comparaciones	1	9
10 comparaciones	1	10
22 comparaciones	1	22
TOTAL	28	100

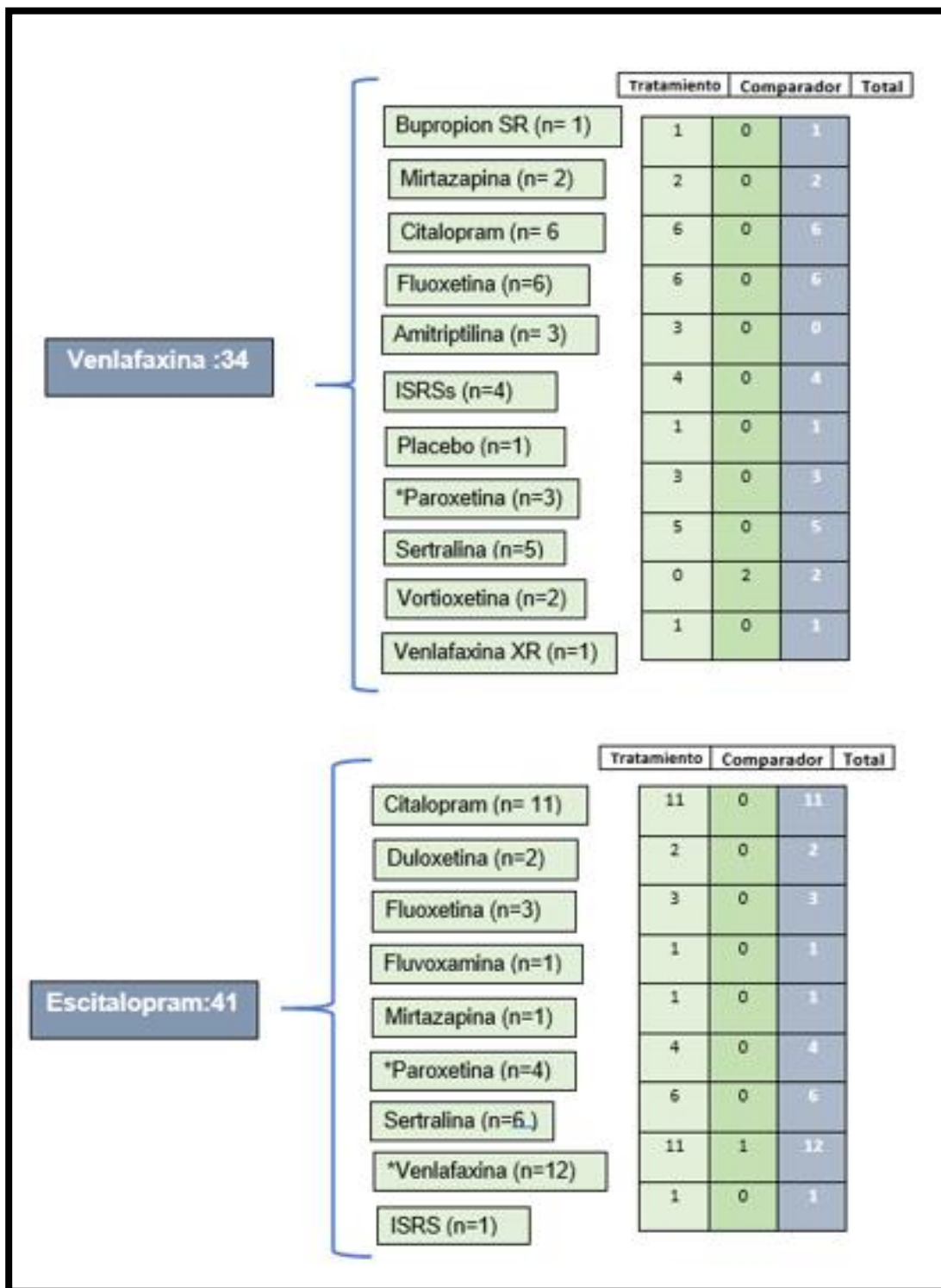


Figura 2.a -Medicamentos participantes en las 100 comparaciones extraídas de los 28 artículos
 *Incluye Venlafaxina XR (Liberación Prolongada) o Paroxetina CR (Liberación Controlada)

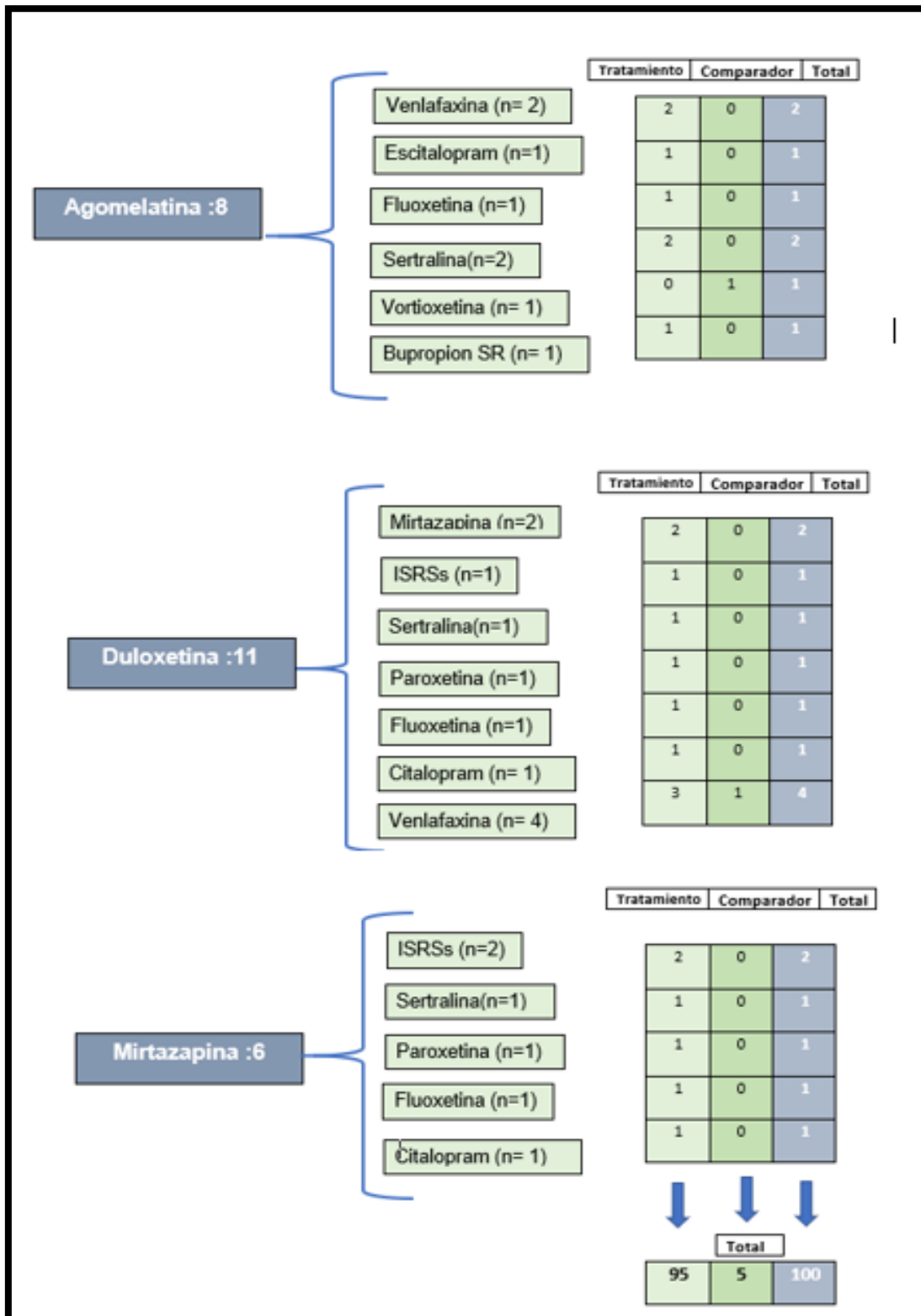


Figura 2.b -Medicamentos participantes en las 100 comparaciones extraídas de los 28 artículos

Resultados en términos de ICER y ICUR

De los 5 tratamientos evaluados, Escitalopram es el compuesto que presentó un mayor número de comparaciones obtenidas (41 de las 100). La mitad de ellas se realizaron frente a Venlafaxina (12 comparaciones) y frente a Citalopram (11 comparaciones) (Tabla 4 y Tabla 5). Utilizando como umbral de coste-utilidad o coste-efectividad un valor de \$50.000 por AVAC o % de remisión ganado, Escitalopram fue una opción dominante frente a Citalopram, Fluvoxamina, ISRS, Fluoxetina, Mirtazapina, Duloxetina y Paroxetina, sin embargo, en ciertas comparaciones (5 de las 12) resultó ser una opción coste-efectiva frente a Venlafaxina y (2 de las 6) frente Sertralina. Únicamente hubo 1 comparación en el cual fue dominada frente a Venlafaxina.

Para Venlafaxina, el segundo compuesto con mayor número de comparaciones obtenidas (34 de las 100). Utilizando como umbral de coste-utilidad o coste-efectividad un valor de \$50.000 por AVAC o % de remisión ganado, Venlafaxina en su mayoría resultó ser una opción dominante frente a Sertralina, Fluoxetina, Duloxetina, Citalopram, Paroxetina y Duloxetina, así como una opción coste-efectiva ante Amitriptilina, ISRS y Mirtazapina. Sin embargo, frente a Bupropion SR (1 de las 34) no resultó ser coste-efectiva y ante Vortioxetina fue dominada (2 de las 34). Duloxetina, con la tercera posición en el número de comparaciones (11 de las 100), resultó ser dominante frente a Citalopram, Fluoxetina, Paroxetina. En otras comparaciones (2 de las 11) resultó ser coste-efectiva ante ISRS y Sertralina y resultó dominado frente a Mirtazapina y Venlafaxina.

Referente al tratamiento con Agomelatina, de las 8 comparaciones evaluadas, Agomelatina resultó dominante frente a Sertralina, Fluoxetina y Vortioxetina con base a los estudios Maniadakis¹⁸ y Soini²¹. Utilizando como umbral de coste-utilidad o coste-efectividad un valor de \$50.000 por AVAC o % de remisión ganado, Agomelatina resultó ser coste-efectivo en comparación con Venlafaxina (marca y genérico), Escitalopram (genérico) y Bupropion SR. Por último, Mirtazapina fue el compuesto con menos comparaciones obtenidas (6 de las 100). En el cual resultó ser dominante ante Sertralina, Paroxetina, Fluoxetina y Citalopram y únicamente una comparación resultó ser costo-efectiva ante ISRS.

Por lo tanto, después del análisis realizado Escitalopram resulta ser el tratamiento más coste-efectivo entre los 5 tratamientos para ambas perspectivas. Sin embargo, es importante destacar que únicamente en uno de los 28 estudios evaluados, Agomelatina fue dominante ante Escitalopram (marca) y coste-efectivo frente Escitalopram (genérico), aunque estos resultados pueden señalar una clara tendencia a favor de Agomelatina, es necesario contar con un mayor número de estudios, que realicen comparaciones uno a uno con Agomelatina, para poder así dar una conclusión definitiva. Adicionalmente se debe

considerar el hecho de que Agomelatina no cuenta con la aprobación de la FDA, por lo que su uso solo se encuentra disponible en Europa, a partir del 2009.

Tabla 4 - Resumen de los resultados de las evaluaciones económicas en terminos de AVAC (Coste -utilidad), Convertidos en US , 2020

Comparador	Referencia	*Δ Costo (Actual)	ICUR (Δ Costo/ Δ AVAC)	ICUR (Δ US/ Δ AVAC 2020)	Comentarios
A: Escitalopram B:Citalopram	Sullivan,2004	-. 47 (US)	-47,000	-65,294	Pagador Escitalopram dominante
	Nuijten,2012	126(EUR)	7553	10,641	Pagador Escitalopram es coste efectivo
	Nuijten,2012	-.1992(EUR)	-120,000	-169,062	Sociedad Escitalopram Dominante
	Annemans,2014	-.118(EUR)	-7,866	-10,953	Pagador Escitalopram dominante
	Annemans,2014	-.1,591(EUR)	-106,066	-147,699	Sociedad Escitalopram Dominante
	Mencacci, 2013	-.6.8(EUR)	-7	-10	Pagador Escitalopram dominante
A: Escitalopram B:Venlafaxina	Nordstrom, 2010	-.5270(SEK)	-219,864	-30,483	Sociedad Escitalopram Dominante
	Nordstrom, 2012	-.1,760(SEK)	-203,687	-27,583	Sociedad Escitalopram Dominante (Venlafaxina XR)
	Nuijten,2012	103(EUR)	16,636	23,437	Pagador Escitalopram es coste efectivo (Venlafaxina XR)
	Nuijten,2012	-.263(EUR)	-42,419	-59,762	Sociedad Escitalopram Dominante (Venlafaxina XR)
	Sullivan,2004	-.336(US)	-67,200	-93,356	Pagador Escitalopram dominante (Venlafaxina XR)
	Sullivan,2004	-.722(US)	-48,133	-86,868	Pagador Escitalopram dominante
	Maniadakis,2013	-.34(EUR)	-3,090	-5,226	Sociedad Escitalopram dominante (Escitalopram Generico)
	Maniadakis,2013	-.11(EUR)	-1,000	-1,691	Sociedad Escitalopram Dominante (A y B son genericos)
	Maniadakis,2013	65(EUR)	5,909	9,995	Sociedad Escitalopram es Coste Efectivo (Venlafaxina Generica)
	Maniadakis,2013	42(EUR)	3,818	6,418	Sociedad Escitalopram es Coste Efectivo
	Annemans,2014	16(EUR)	6,352	8,845	Pagador Escitalopram es coste efectivo

Tabla 4 Continua

	Annemans,2014	-.258(US)	-86,000	-119,756	Sociedad Escitalopram Dominante
A: Escitalopram B:Sertralina	Armstrong , 2007	-.420(US)	-41,976	-58,314	Pagador Escitalopram dominante
	Sullivan,2004	-.359(US)	-59,833	-83,122	Pagador Escitalopram dominante
	Annemans,2014	-.37(EUR)	-4,625	-6,440	Pagador Escitalopram dominante
	Annemans,2014	-.829(EUR)	-103,625	-144,300	Sociedad Escitalopram Dominante
	Maniadakis,2013	-.264(EUR)	-6,900	-11,617	Sociedad Escitalopram Dominante (Escitalopram Generico)
	Maniadakis,2013	-.214(EUR)	-10,700	-18,099	Sociedad Escitalopram Dominante (A y B son genericos)
	Maniadakis,2013	-.138(EUR)	-6,900	-11,671	Sociedad Escitalopram Dominante (Sertralina Generica)
	Maniadakis,2013	-.188(EUR)	-9,400	-15,900	Sociedad Escitalopram Dominante
	Mencacci, 2013	32.1(EUR)	4,395	6,684	Pagador Escitalopram es coste efectivo
A: Escitalopram B:Paroxetina	Mencacci, 2013	8.5(EUR)	1,080	1,642	Pagador Escitalopram es coste efectivo
	Sullivan,2004	-.549(EUR)	-61,000	-84,743	Pagador Escitalopram dominante (Paroxetina CR)
	Sullivan,2004	-.494(EUR)	-54,888	-76,252	Pagador Escitalopram dominante (Paroxetina-Generica)
	Annemans,2014	-.50(EUR)	-5,555	-7,735	Pagador Escitalopram dominante
	Annemans,2014	-.902(EUR)	-100,222	-139,561	Sociedad Escitalopram Dominante
A: Escitalopram B:Duloxetina	Nordstrom, 2010	-.5,020(SEK)	-20,083	-2,784	Sociedad Escitalopram Dominante
	Annemans,2014	-.128(EUR)	-21,333	-29,706	Pagador Escitalopram dominante
	Annemans,2014	-.843(EUR)	-140,500	-195,649	Sociedad Escitalopram Dominante
A: Escitalopram B:Fluoxetina	Annemans,2014	-.104(EUR)	-6,500	-9,051	Pagador Escitalopram dominante
	Annemans,2014	-.1,360(EUR)	-85,000	-188,364	Sociedad Escitalopram Dominante

Tabla 4 Continua

	Sullivan,2004	-.143(US)	-28,833	-40,055	Pagador Escitalopram dominante (Fluoxetina-Generica)
	Maniadakis,2013	-.177(EUR)	-11,062	-18,711	Sociedad Escitalopram Dominante (Escitalopram Generico)
	Maniadakis,2013	-.122(EUR)	-7,625	-12,897	Sociedad Escitalopram Dominante (A y B son genericos)
	Maniadakis,2013	-.46(EUR)	-2,875	-4,863	Sociedad Escitalopram Dominante (Fluoxetina Generica)
	Maniadakis,2013	-.101(EUR)	-6,312	-10,676	Sociedad Escitalopram Dominante
A: Escitalopram B: Mirtazapina	Annemans,2014	-.5(EUR)	-1,250	-1,740	Pagador Escitalopram dominante
	Annemans,2014	-.387(EUR)	-96,750	-134,726	Sociedad Escitalopram Dominante
A: Venlafaxina B: Sertralina	Maniadakis,2013	-.253(EUR)	-28,111	-47,549	Sociedad Venlafaxina Dominante (Venlafaxina Generico)
	Maniadakis,2013	-.203(EUR)	-22,555	-38,151	Sociedad Venlafaxina Dominante (A y B son genericos)
	Maniadakis,2013	-.180(EUR)	-20,000	-33,829	Sociedad Venlafaxina Dominante (Sertralina Generico)
	Maniadakis,2013	-.230(EUR)	-25,555	-43,226	Sociedad Venlafaxina Dominante
	Annemans,2014	-.53(EUR)	-10,600	-14,760	Pagador Venlafaxina dominante
	Annemans,2014	-.571(EUR)	-114,200	-159,026	Sociedad Venlafaxina dominante
	Sullivan,2004	363(US)	-40,333	-56,031	Pagador Sertralina dominante
	Sullivan,2004	-.23(US)	-23,000	-31,952	Pagador Venlafaxina XR dominante
	Soini,2016	-.127(EUR)	-50,800	-61,979	Pagador Venlafaxina dominante
	Soini,2016	-.670(EUR)	-268,000	-326,980	Sociedad Venlafaxina dominante

Tabla 4 Continua

A: Venlafaxina B: Fluoxetina	Sullivan,2004	579(US)	-64,333	-89,373	Pagador Fluoxetina Generica es dominante
	Sullivan,2004	193(US)	-193,000	-268,122	Pagador Fluoxetina Generica es dominante
	Annemans,2014	-.120(EUR)	-9,230	-12,852	Pagador Venlafaxina dominante
	Annemans,2014	-.1,360(EUR)	-104,615	-145,678	Sociedad Venlafaxina dominante
	Maniadakis,2013	-.166(EUR)	-33,200	-56,157	Sociedad Venlafaxina Dominante (Venlafaxina Generico)
	Maniadakis,2013	-.111(EUR)	-22,200	-37,551	Sociedad Venlafaxina Dominante (A y B son genericos)
	Maniadakis,2013	-.88(EUR)	-17,600	-29,770	Sociedad Venlafaxina Dominante (Fluoxetina Generico)
	Maniadakis,2013	-.143(EUR)	-28,600	-48,376	Sociedad Venlafaxina Dominante
	Lenox-Smith,2009	44.24(GBR)	20,109	37,334	Pagador Venlafaxina es costo efectiva
A: Venlafaxina B: Amitriptilina	Lenox-Smith,2009	42.74(GBR)	13,356	24,796	Pagador Venlafaxina es costo efectiva
A: Venlafexina B: Paroxetina	Sullivan,2004	173(US)	-28,833	-40,055	Pagador Paroxetina CR es dominante
	Sullivan,2004	-.213(US)	-53,250	-73,976	Pagador Venlafaxina XR es dominante
	Sullivan,2004	228(US)	-38,000	-52,790	Pagador Paroxetina generico es dominante
	Sullivan,2004	-.158(US)	-39,500	-54,874	Pagador Venlafaxina XR es dominante
	Annemans,2014	-.66(EUR)	-11,000	-15,317	Pagador Venlafaxina dominante
	Annemans,2014	-.585(EUR)	-97,500	-135,770	Sociedad Venlafaxina dominante
A: Venlafexina B: Citalopram	Sullivan,2004	675(US)	-48,214	-66,980	Pagador Citalopram es dominante
	Sullivan,2004	289(US)	-72,250	-100,372	Pagador Citalopram es dominante
	Nuijten,2012	23(EUR)	2,190	3,085	Pagador Venlafaxina XR es coste efectivo
	Nuijten,2012	-.1,729(EUR)	-164,666	-231,990	Sociedad Venlafaxina XR es Dominante

Tabla 4 Continua

	Annemans,2014	-.134(EUR)	-11,166	-15,548	Pagador Venlafaxina dominante
	Annemans,2014	-.1,333(EUR)	-111,083	-154,685	Sociedad Venlafaxina dominante
A: Venlafaxina B: Venlafaxina XR	Sullivan,2004	-.386(US)	-38,600	-53,624	Pagador Venlafaxina XR dominante
A: Venlafaxina B: Mirtazapina	Annemans,2014	-.21(EUR)	-21,000	-29,242	Pagador Venlafaxina dominante
	Annemans,2014	-.129(EUR)	-129,000	-179,635	Sociedad Venlafaxina dominante
	Benedict,2009	69(GBR)	7,666	14,650	Pagador Venlafaxina XR es costo efectivo
A: Venlafaxina B: Duloxetina	Annemans,2014	-.144(EUR)	-48,000	-66,841	Pagador Venlafaxina dominante
	Annemans,2014	-.585(EUR)	-195,000	-271,541	Pagador Venlafaxina dominante
A: Venlafaxina B: ISRSs	Trivedi,2004	60(US)	12,610	17,843	Pagador Venlafaxina XR es costo efectivo
	Benedict,2009	99(GBR)	14,142	27,025	Pagador Venlafaxina XR es costo efectivo
A: Venlafaxina B: Vortioxetina	Soini,2016	110(EUR)	-4,400	-5,368	Pagador Vortioxetina dominante
	Soini,2016	719(EUR)	-28,760	-35,089	Sociedad Vortioxetina dominante
	Choi,2005	50,130(KRW)	-3,826,717	-4,986	Pagador Vortioxetina dominante
	Choi,2005	623,229(KRW)	-47,574,732	-61,990	Sociedad Vortioxetina dominante
A: Venlafaxina B: Placebo	Sobocki,2008	266(SEK)	4,795	719	Pagador Venlafaxina es coste-efectivo
	Sobocki,2008	136(SEK)	2,473	371	Sociedad Venlafaxina es coste-efectivo
A: Venlafaxina B: Bupropion SR	Soini,2016	-.18(EUR)	3,000	3660	Pagador Bupropion SR es costo efectiva
	Soini,2016	-.238(EUR)	39,666	48395	Sociedad Bupropion SR es costo efectiva
A: Duloxetina B: Venlafaxina	Nordstrom, 2010	-.250(SEK)	250,000	34,661	Sociedad Duloxetina es coste efectivo
	Benedict,2009	-.42(GBR)	-21,000	-40,131	Pagador Duloxetina dominante

Tabla 4 Continua

A: Duloxetina B: Mirtazapina	Benedict,2009	27(GBR)	2,353	4,496	Pagador Duloxetina es coste efectiva
	Annemans,2014	123(EUR)	-61,500	-85,640	Pagador Mirtazapina dominante
	Annemans,2014	456(EUR)	-228,000	-317,495	Sociedad Mirtazapina dominante
A: Duloxetina B: ISRSs	Benedict,2009	57(GBR)	6,304	12,047	Pagador Duloxetina es coste efectiva
A: Duloxetina B: Sertralina	Annemans,2014	91(EUR)	45,500	63,359	Pagador Sertralina es coste efectiva
	Annemans,2014	14(EUR)	7,000	9,747	Sociedad Duloxetina es coste efectiva
A: Duloxetina B: Paroxetina	Annemans,2014	78(EUR)	26,000	36,205	Pagador Duloxetina es coste efectiva
	Annemans,2014	-.59(EUR)	-19,600	-27,293	Sociedad Duloxetina es dominante
A: Duloxetina B: Fluoxetina	Annemans,2014	24(EUR)	2,400	3342	Pagador Duloxetina es coste efectiva
	Annemans,2014	-.775(EUR)	-77,500	-107,920	Sociedad Duloxetina es dominante
A: Duloxetina B: Citalopram	Annemans,2014	10(EUR)	1,111	1,547	Pagador Duloxetina es coste efectiva
	Annemans,2014	-.748(EUR)	-83,111	-115,733	Sociedad Duloxetina es dominante
A: Mirtazapina B: ISRSs	Benedict,2009	30(GBR)	-15,000	-28,665	Pagador ISRSs es dominante
	Sado,2019	4963(JPY)	903,826(JPY)	9,569	Pagador Mirtazapina es coste efectiva
A: Mirtazapina B: Setralina	Annemans,2014	-.32(EUR)	-8,000	-11,140	Pagador Mirtazapina es dominante
	Annemans,2014	-.442(EUR)	-110,500	-153,873	Sociedad Mirtazapina es dominante
A: Mirtazapina B: Paroxetina	Annemans,2014	-.45(EUR)	-9,000	-12,532	Pagador Mirtazapina es dominante
	Annemans,2014	-.515(EUR)	-103,000	-143,429	Sociedad Mirtazapina es dominante

Tabla 4 Continua

A: Mirtazapina B: Fluoxetina	Annemans,2014	-.99(EUR)	-8,250	-11,488	Pagador Mirtazapina es dominante
	Annemans,2014	-.1,231(EUR)	-102,583	-142,849	Sociedad Mirtazapina es dominante
A: Mirtazapina B: Citalopram	Annemans,2014	-.113(EUR)	-10,272	-14,303	Pagador Mirtazapina es dominante
	Annemans,2014	-.1,204(EUR)	-109,454	-152,417	Sociedad Mirtazapina es dominante
A: Angomelatina B: Venlafaxina	Maniadakis,2013	14(EUR)	547	925	Sociedad Angomelatina es coste efectiva
	Soini,2016	113(EUR)	9,741	11,884	Pagador Angomelatina es costo efectiva
	Soini,2016	354(EUR)	30,517	37,233	Sociedad Angomelatina es costo efectiva
	Maniadakis,2013	37(EUR)	1,446	2445	Sociedad Angomelatina es coste efectiva (Venlafaxina generica)
A: Angomelatina B: Sertralina	Maniadakis,2013	-.215(EUR)	-6,323	-12,695	Sociedad Angomelatina es dominante
	Soini,2016	-.14(EUR)	-992	-1,210	Pagador Angomelatina es dominante
	Soini,2016	-.316(EUR)	-22,411	-27,343	Sociedad Angomelatina es dominante
	Maniadakis,2013	-.166(EUR)	-4,882	-8,257	Sociedad Angomelatina es dominante (Sertralina generica)
A: Angomelatina B: Escitalopram	Maniadakis,2013	-.28EUR	-1,866	-3,156	Sociedad Angomelatina es dominante
	Maniadakis,2013	48(EUR)	3,303	5,587	Sociedad Angomelatina es coste efectiva (Escitalopram generica)
A: Angomelatina B: Fluoxetina	Maniadakis,2013	-.129EUR	-4,300	-7,273	Sociedad Angomelatina es dominante
	Maniadakis,2013	-.74(EUR)	-2,466	-4,171	Sociedad Angomelatina es dominante (Fluoxetina generica)
A: Angomelatina B: Vortioxetina	Soini,2016	223(EUR)	-16,518	-20,153	Pagador Angomelatina es dominante
	Soini,2016	1,073(EUR)	-79,481	-96,972	Sociedad Angomelatina es dominante
A: Angomelatina B: Bupropion SR	Soini,2016	95(EUR)	29,687	36,220	Pagador Angomelatina es coste efectiva

Tabla 4 Continua

	Soini,2016	116(EUR)	36,250	44,227	Sociedad Angomelatina es coste efectiva
*Una diferencia negativa representa ahorro en costo a favor de la terapia A					

Tabla 5 - Resumen de los resultados de las evaluaciones económicas en términos de % de remisión (Coste-efectividad), Convertidos en US , 2020

Comparador	Referencia	*Δ Costo (Actual)	ICER (Δ Costo/ Δ % Remision)	ICER (Δ US/ Δ % Remision 2020)	Comentarios
A: Escitalopram B:Citalopram	Demyttenaere, 2005	-. 93 (EUR)	-1823	-2,945	Pagador Escitalopram dominante
	Demyttenaere, 2005	-. 365 (EUR)	-7156	-11,562	Sociedad Escitalopram dominante
	Fantino, 2007	-. 67 (EUR)	-558	-861	Escitalopram dominante
	Helmes 2004	-.924 (EUR)	-18,480	-30,563	Pagador Escitalopram dominante
	Helmes 2004	-.1369(EUR)	-27380	-45,283	Sociedad Escitalopram dominante
	Sorensen,2007	-.3455 (DKK)	-66,442	-11,817	Pagador Escitalopram dominante
	Sorensen,2007	-.15,387 (DKK)	-295,903	-52,631	Sociedad Escitalopram dominante
	Helmes 2004	-.115 (EUR)	-2,129	-3,521	Pagador Escitalopram dominante
	Helmes 2004	-.636(EUR)	-11,777	-19,477	Sociedad Escitalopram dominante
	Wade ,2005	-.201 (GBP)	-3,792	-7,615	Pagador Escitalopram dominante
	Wade ,2005	-.884 (GBP)	-16,679	-33,494	Sociedad Escitalopram dominante
	Wade ,2005	-.146 (GBP)	-2,920	-5,863	Pagador Escitalopram dominante
	Wade ,2005	-.238(GBP)	-4,760	-9,558	Sociedad Escitalopram dominante
A: Escitalopram B:Venlafaxina	Demyttenaere, 2005	-.28 (EUR)	-7,000	-11,310	Pagador Escitalopram dominante
	Demyttenaere, 2005	-. 62(EUR)	-15,500	-25,043	Sociedad Escitalopram dominante
	Kulp,2005	-.58 (EUR)	2,636	4,239	Escitalopram es Costo efectivo (Venlafaxina XR)
	Sorensen,2007	-.1079 (DKK)	-215,800	-38,383	Pagador Escitalopram dominante (Venlafaxina XR)
	Sorensen,2007	-.1926 (DKK)	-385,200	-68,514	Sociedad Escitalopram dominante (Venlafaxina XR)
	Wade ,2005	-.61 (GBP)	12,000	24,098	Pagador Escitalopram es Costo efectivo
	Wade ,2005	-.53(GBP)	10,600	21,286	Sociedad Escitalopram es Costo efectivo
	Xie,2009	-.331 (SGD)	-15,761	-21,353	Sociedad Escitalopram dominante
A: Escitalopram B:Fluvoxamina	Xie,2009	-.164(SGD)	-3,489	-4,727	Sociedad Escitalopram dominante
A: Escitalopram B:ISRSs	Malone,2007	-.614 (US)	-47,230	-61,962	Pagador Escitalopram dominante (ISRSs generico)

Tabla 5 Continua

A: Escitalopram B: Paroxetina CR	Malone,2007	-.2,021 (US)	-72,178	-94,693	Pagador Escitalopram dominante
A: Escitalopram B: Sertralina	Malone,2007	-.32 (US)	6,400	8,396	Pagador Escitalopram es coste efectivo
A: Venlafexina B: Citalopram	Demyttenaere, 2005	-.194 (EUR)	-2,063	-3,333	Pagador Venlafaxina dominante
	Demyttenaere, 2005	-.674 (EUR)	-7,170	-11,584	Sociedad Venlafaxina dominante
	Sorensen,2007	-.7,984 (DKK)	-83,309	-14,818	Pagador Venlafaxina XR es dominante
	Sorensen,2007	-.11,422(DKK)	-117,752	-20,944	Sociedad Venlafaxina XR es dominante
	Wade ,2005	-.326 (GBP)	-3,165	-6,355	Pagador Venlafaxina es dominante
	Wade ,2005	-.1826(GBP)	-17,728	-35,601	Sociedad Venlafaxina es dominante
A: Venlafexina B: Amitriptilina	Lenox-Smith,2004	-.100(GBP)	-4,761	-10,004	Pagador Venlafaxina dominante
	Machado,2008	550(US)	31,595	39,180	Pagador Amitriptilina es Costo efectivo (Venlafaxina-Marca)
A: Venlafexina B: ISRSs	Lenox-Smith,2004	-.63 (GBP)	-630	-1,323	Pagador Venlafaxina dominante
	Malone,2007	-.2439 (US)	-46,018	-60,372	Pagador Venlafaxina XR dominante (ISRSs generico)
A: Venlafexina B: Fluoxetina	Machado,2008	-.333(US)	3,700	4,588	Pagador Venlafaxina es costo efectivo
	Xie,2009	-.121(SGD)	-2,016	-2,731	Sociedad Venlafaxina es dominante
A: Venlafexina B: Escitalopram	Malone,2007	-.1825(US)	-45,625	-59,857	Pagador Venlafaxina XR dominante
A: Venlafexina B: Paroxetina CR	Malone,2007	-.3846(US)	-56,558	-74,200	Pagador Venlafaxina XR dominante
A: Venlafexina B: Sertralina	Malone,2007	-.1857(US)	-53,057	-69,607	Pagador Venlafaxina XR dominante
A: Duloxetina B: Venlafaxina XR	Baardewijk,2005	-.1867 (CAN)	-46,657	-50,144	Pagador Venlafaxina XR dominante
	Baardewijk,2005	-.4516(CAN)	-112,900	-121,338	Sociedad Venlafaxina XR dominante

*Una diferencia negativa representa ahorro en costo a favor de la terapia A

Discusión

Durante esta revisión sistemática, los resultados sugieren que los costos indirectos, debido a los días de trabajo perdidos o de productividad, tuvieron un gran impacto en el análisis-coste-efectividad, por lo cual las conclusiones o recomendaciones de algunos estudios fueron distintas, cuando se evaluaron desde la perspectiva de la sociedad.

Para ser más exactos, 9 de las 100 comparaciones cambiaron su resultado correspondiente al cuadrante coste-efectividad, pasando de ser dominantes a ser coste-efectivos. Sin embargo, 1 de las 100 comparaciones resultó no ser coste-efectiva después de que fuera evaluada desde la perspectiva de la sociedad. Es un hecho que, en el caso de la depresión, al tomar como objeto de estudio a la población de 18 a 65 años, en donde el rango de 24 a 40 años puede ser considerado la edad de mayor productividad, esto significa que la pérdida de productividad debe ser un valor a considerar para el análisis de esta enfermedad.

A pesar de las variabilidades en los métodos, los resultados reportados por los modelos identificados fueron ampliamente consistentes. Sin embargo, es importante señalar que algunas excepciones fueron identificadas en algunos tratamientos, para Venlafaxina, se encontró un resultado contradictorio [Malone³⁴], en una comparación con Escitalopram, reportando a Venlafaxina XR como un tratamiento dominante, mientras ocho comparaciones reportaban a Escitalopram como un tratamiento dominante. Si bien esta diferencia se debe principalmente a que la mayoría de los estudios se evaluaron como intervenciones de primera línea, en el estudio de Malone³⁴, se evaluó como intervenciones de segunda línea, en aquellos pacientes que fracasaron su tratamiento de primera línea. Lo que sugiere que el costo-efectividad de las intervenciones evaluadas como primera línea varían sustancialmente en comparación con aquellas intervenciones de segunda línea.

Finalmente, la revisión incluye ciertas limitaciones que deben ser tomadas en cuenta. Primero, no se consideró como criterio de exclusión la diferencia en cuanto a una intervención genérica o de patente, sin embargo, fueron pocos los estudios incluidos que realizaron esta distinción, lo que resulta importante considerar al hacer un análisis coste-efectividad, teniendo en cuenta que hay una mayor tendencia en el número de medicamentos genéricos que entran al mercado.

Segundo, la interpretación de los resultados obtenidos en términos de AVAC o % de remisión van a depender directamente del umbral de aceptabilidad considerado. Si bien, este umbral no siempre está bien definido para cada país, en el caso de Estado Unidos si lo está, tomando en cuenta un umbral de \$50.000 por AVAC ganado. Por lo tanto, las conclusiones obtenidas en este estudio pueden variar con los resultados descritos en cada estudio, debido al tipo de umbral aplicado de acuerdo con el país o región.

Tercero, el alto grado de heterogeneidad en cuanto a los datos de efectividad utilizados en los estudios, donde en su mayoría fueron obtenidos de ensayos clínicos o metaanálisis, debido a la ausencia de estudios observacionales, por lo tanto, estos valores pueden estar fuera de la realidad. Adicionalmente la falta de estudios con un horizonte temporal más amplio limita la fiabilidad a largo plazo de los modelos propuestos para esta enfermedad, sobre todo por los diferentes enfoques para la estimación de la pérdida de productividad, donde los resultados descritos pueden ser dudosos, especialmente en estudios con un horizonte temporal tan corto, el cual es más complicado de observar.

Conclusiones

Esta revisión sistemática indicó que en los últimos 17 años un considerable número de evaluaciones económicas has sido realizadas para evaluar el costo-efectividad y costo-utilidad de los antidepresivos para el tratamiento del desorden de depresión mayor. Tomando en cuenta el umbral de \$50.000 por AVAC o % de remisión ganado, el tratamiento que presentó resultados favorables y consistentes en términos de eficiencia y utilidad fue Escitalopram. Sin embargo, las conclusiones deben ser tomadas con cautela, debido al número tan escaso de evaluaciones publicadas uno a uno que incluya a los nuevos antidepresivos con el fin de mejorar la comparabilidad. Adicionalmente existe la incertidumbre sobre los costos y eficacia en el largo plazo, debido al horizonte temporal tan corto que manejan la mayoría de los estudios, por lo que no parece adecuado extrapolar los resultados y dar una recomendación de uso general.

Por último, la recomendación para futuros estudios es realizar más comparaciones con aquellos antidepresivos que cuenten con la opción genérica y adicionalmente considerar la perspectiva social, especialmente entre poblaciones con depresión donde la pérdida de productividad representa un factor clave y de gran impacto en la evaluación económica. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta los diferentes métodos para estimar los costos indirectos, ya que puede comprometer la validez de los resultados.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Consejo Ejecutivo 130 Reunión, Carga mundial de trastornos mentales y necesidad de que el sector de la salud y el sector social respondan de modo integral y coordinado a escala de país 2017 [internet] who,2011 [citado 22 enero 2021]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB130/B130_9-sp.pdf
2. Salud Mental y Absentismo Laboral Un Binomio por Resolver [Internet]. Infocop. 2009 [citado 22 enero 2021]. Disponible en: http://www.infocop.es/view_article.asp?Id=2244

3. American Psychiatric Association: Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts [Internet]. [USA]: American Psychologist; 2019 [citado 22 enero 2021]. Disponible en <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>
4. Tessmer M. [Agomelatine]. *Med Monatsschr Pharm.* 2009 Aug;32(8):282-8.
5. Sacristán José Antonio, Oliva Juan, Campillo-Artero Carlos, Puig-Junoy Jaume, Pinto-Prades José Luis, Dilla Tatiana et al . ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente en España en 2020?. *Gac Sanit* [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Jun 04] ; 34(2): 189-193
6. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. *Methods for the economic evaluation of health care programs.* Oxford: Oxford University Press; 2005.
7. Doran C. Economic evaluation of interventions to treat opiate dependence: a review of the evidence. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(5):371-93.
8. Armstrong EP, Skrepnek GH, Haim Erder M. Cost-utility comparison of escitalopram and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2007 Feb;23(2):251-8.
9. Mencacci C, Di Sciascio G, Katz P, Ripellino C. Cost-effectiveness evaluation of escitalopram in major depressive disorder in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:87-99.
10. Nordström G, Despiegel N, Marteau F, Danchenko N, Maman K. Cost effectiveness of escitalopram versus SNRIs in second-step treatment of major depressive disorder in Sweden. *J Med Econ.* 2010;13(3):516-26.
11. Nordström G, Danchenko N, Despiegel N, Marteau F. Cost-effectiveness evaluation in Sweden of escitalopram compared with venlafaxine extended-release as first-line treatment in major depressive disorder. *Value Health.* 2012 Mar-Apr;15(2):231-9.
12. Nuijten MJ, Brignone M, Marteau F, den Boer JA, Hoencamp E. Cost-effectiveness of escitalopram in major depressive disorder in the Dutch health care setting. *Clin Ther.* 2012 Jun;34(6):1364-78.
13. Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, MacFall HM. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *CNS Drugs.* 2004;18(13):911-32.
14. Lenox-Smith A, Greenstreet L, Burslem K, Knight C. Cost effectiveness of venlafaxine compared with generic fluoxetine or generic amitriptyline in major depressive disorder in the UK. *Clin Drug Investig.* 2009;29(3):173-84.
15. Sobocki P, Ekman M, Ovanfors A, Khandker R, Jönsson B. The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder. *Int J Clin Pract.* 2008 Apr;62(4):623-32.

16. Trivedi MH, Wan GJ, Mallick R, Chen J, Casciano R, Geissler EC, et al. Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Oct;24(5):497-506.
17. Benedict A, Arellano J, De Cock E, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. *J Affect Disord*. 2010 Jan;120(1-3):94-104.
18. Maniadas N, Kourlaba G, Mougialos T, Chatzimanolis I, Jonsson L. Economic evaluation of agomelatine relative to other antidepressants for treatment of major depressive disorders in Greece. *BMC Health Serv Res*. 2013 May 10;13:173.
19. Annemans L, Brignone M, Druais S, De Pauw A, Gauthier A, Demyttenaere K. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical treatment options in the first-line management of major depressive disorder in Belgium. *Pharmacoeconomics*. 2014 May;32(5):479-93.
20. Sado M, Wada M, Ninomiya A, Nohara H, Kosugi T, Arai M, et al. Does the rapid response of an antidepressant contribute to better cost-effectiveness? Comparison between mirtazapine and SSRIs for first-line treatment of depression in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Jul;73(7):400-8.
21. Soini E, Hallinen T, Brignone M, Campbell R, Diamand F, Cure S, et al. Cost-utility analysis of vortioxetine versus agomelatine, bupropion SR, sertraline and venlafaxine XR after treatment switch in major depressive disorder in Finland. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017 Jun;17(3):293-302.
22. Choi SE, Brignone M, Cho SJ, Jeon HJ, Jung R, Campbell R, et al. Cost-effectiveness of vortioxetine versus venlafaxine (extended release) in the treatment of major depressive disorder in South Korea. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016 Oct;16(5):629-38.
23. Demyttenaere K, Hemels ME, Hudry J, Annemans L. A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium. *Clin Ther*. 2005 Jan;27(1):111-24.
24. Fantino B, Moore N, Verdoux H, Auray JP. Cost-effectiveness of escitalopram vs. citalopram in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Mar;22(2):107-15.
25. Hemels ME, Kasper S, Walter E, Einarson TR. Cost-effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression. *Ann Pharmacother*. 2004 Jun;38(6):954-60.

26. Hemels ME, Kasper S, Walter E, Einarson TR. Cost-effectiveness analysis of escitalopram: a new SSRI in the first-line treatment of major depressive disorder in Austria. *Curr Med Res Opin.* 2004 Jun;20(6):869-78.
27. Kulp W, von der Schulenburg JM, Greiner W. Cost-effectiveness of outpatient treatment in depressive patients with escitalopram in Germany. *Eur J Health Econ.* 2005 Dec;6(4):317-21.
28. Sørensen J, Stage KB, Damsbo N, Le Lay A, Hemels ME. A Danish cost-effectiveness model of escitalopram in comparison with citalopram and venlafaxine as first-line treatments for major depressive disorder in primary care. *Nord J Psychiatry.* 2007;61(2):100-8.
29. Wade AG, Toumi I, Hemels ME. A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2005 Apr;21(4):631-42.
30. Wade AG, Toumi I, Hemels ME. A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression in the United Kingdom. *Clin Ther.* 2005 Apr;27(4):486-96.
31. Xie F, Despiegel N, Danchenko N, Hansen K. Cost effectiveness analysis of escitalopram compared to venlafaxine and fluvoxamine in treatment of major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2009;13(1):59-69.
32. Lenox-Smith A, Conway P, Knight C. Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(5):311-9.
33. Machado M, Lopera MM, Diaz-Rojas J, Jaramillo LE, Einarson TR. Pharmacoeconomics of antidepressants in moderate-to-severe depressive disorder in Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 2008 Oct;24(4):233-9.
34. Malone DC. A budget-impact and cost-effectiveness model for second-line treatment of major depression. *J Manag Care Pharm.* 2007 Jul;13(6 Suppl A):S8-18.
35. van Baardewijk M, Vis PM, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2005 Aug;21(8):1271-9.

Anexo 1

Estudios Seleccionados (Coste Utilidad y Coste-Efectividad)

Anexo 2

Evaluación de la calidad de las evaluaciones económicas

Tabla 1A- Estudios seleccionados (Costo Utilidad)

Autor , Año , País	Intervención	Comparador(es)	Diseño el estudio	Tasa de descuento, horizonte temporal	Perspectiva	ICUR	Ratio (CU)	Beneficio	Análisis de Sensibilidad	Costo	Umbral Limite
Armstrong , 2007 , US	Escitalopram	Sertralina	Análisis Costo Utilidad	6 meses	Pagador	\$-41,976 / AVAC	\$2280 / AVAC -Escitalopram \$3440 / AVAC - Sertralina	AVAC = 0.40296- Escitalopram AVAC = 0.39268 - Sertralina	Análisis de sensibilidad univariado	Escitalopram = \$ 952 Sertralina = \$ 1372	NA
Mencacci, 2013,Italy	Escitalopram	Citalopram Paroxetina Sertralina	Análisis Costo-Efectividad	1 año	Pagador	<1080 / AVAC -Escitalopram vs Paroxetina <4395 / AVAC - Escitalopram vs Sertralina	NA	AVAC = 0.735- Escitalopram AVAC = 0.724 - Citalopram AVAC = 0.728 - Paroxetina AVAC = 0.728 - Sertralina	Análisis de sensibilidad univariado	€1394- Escitalopram € 1401 - Citalopram € 1385 - Paroxetina € 1362 - Sertralina	NA
Nordstrom, 2010, Suecia	Escitalopram	Venlafaxina y Duloxetina	Análisis Costo-Efectividad	6 meses	Sociedad	Escitalopram domina ambos AD	NA	AVAC = 0.322- Escitalopram AVAC = 0.298 - Venlafaxina AVAC = 0.297 - Duloxetina	Análisis de sensibilidad univariado	€6,714.37- Escitalopram €7,221.02 - Venlafaxina € 7,197.02 -Duloxetina	€22,080 / AVAC - € 33,600 / AVAC
Nordstrom, 2012, Suecia	Escitalopram	Venlafaxina XR	Análisis Costo-Efectividad	6 meses	Sociedad	Escitalopram domina	NA	AVAC = 0.3151- Escitalopram AVAC = 0.3065 - Venlafaxina XR	Análisis de sensibilidad multivariado y probabilístico	€7377.89- Escitalopram €7547.04 - Venlafaxina XR	€22,080 / AVAC - € 33,600 / AVAC
Nuijten,2012,Países Bajos	Escitalopram	Venlafaxina XR y Citalopram	Análisis Costo-Efectividad	26 semanas	Pagador y Sociedad	(Perspectiva Pagador) €16,363 / AVAC -Escitalopram vs Venlafaxina €7553 / AVAC- Escitalopram vs Citalopram (Sociedad) Escitalopram Domina Ambos	NA	0.0062 AVAC -Escitalopram > Venlafaxina XR 0.0166 AVAC -Escitalopram > Sertralina	Análisis de sensibilidad multivariado	(Ahorro de Costos) Escitalopram €1992 vs citalopram Escitalopram €263 vs Venlafaxina XR	€10,000/AVAC - €80,000/AVAC
Sullivan,2004,US	Todos ISRSs (Citalopram,Escitalopram, Paroxetina, Paroxetina CR,Sertralina, Fluoxetina, Venlafaxina y Venlafaxina XR)	NA	Análisis Costo-Efectividad	6 meses	Pagador	Escitalopram Domina todos los AD	NA	Citalopram - 0.340 AVAC Escitalopram - 0.341 AVAC Paroxetina CR - 0.332 AVAC Sertralina - 0.335 AVAC Venlafaxina - 0.326 AVAC Venlafaxina XR - 0.336 AVAC Fluoxetina - 0.335 AVAC	Análisis de sensibilidad multivariado y probabilístico	Citalopram - \$3938 Escitalopram - \$3891 Paroxetina PC - \$4440 Sertralina - \$4250 Venlafaxina - \$4613 Venlafaxina XR - \$4226 Fluoxetina - \$4034	≤ \$50,000/ AVAC
Lenox-Smith,2009,UK	Venlafaxina	Fluoxetina y Amitriptilina	Análisis Costo-Efectividad	8 semanas	Pagador	Venlafaxina domina ambos	NA	Tasa de Remisión (17-item HAM-Ds 7) = DFD (Días libres de depresion) Venlafaxina = 0.0169 AVAC (15 DFD) Fluoxetina = 0.0147 AVAC (13.1 DFD) Amitriptilina = 0.0137 AVAC (12.2 DFD)	Análisis de sensibilidad univariado	Venlafaxina = £199.22 Fluoxetina = £ 154.98 Amitriptilina = £ 156.48	NA
Sobocki,2008,Suecia	Venlafaxina	Placebo	Análisis Costo-Utilidad	2 años	Pagador y Sociedad (Tasa de descuento anual 3%)	(Sociedad) \$18,548 /AVAC - Venlafaxina vs Placebo (Pagador) \$35,968 /AVAC - Venlafaxina vs Placebo	NA	(Sociedad y Pagador) 0.055 AVAC = Venlafaxina	Análisis de sensibilidad probabilístico	(Sociedad) Venlafaxina = \$1020 (Pagador) Venlafaxina = \$2000	\$ 90000 / AVAC
Trivedi,2004,US	Venlafaxina XR	ISRSs	Análisis Costo-Utilidad	8 semanas	Pagador	\$12,610.75 / AVAC -Venlafaxina XR vs ISRSs	\$22,830 / AVAC -Venlafaxina XR \$25,148 / AVAC - ISRSs	Tasa de Remisión (17-item HAM-Ds 7) = DFD (Días libres de depresion) Venlafaxina XR = 4.56 a 9.36 QAD (22.82 DFD) ISRSs = 3.72 a 7.63 QAD (18.61 DFD)	Análisis de sensibilidad probabilístico	Costo por paciente en Remisión Venlafaxina XR - \$1303.94 ISRSs - \$1514.96	NA
Benedict,2009,Escocia	Duloxetina	Venlafaxina XR, Mirtazapina y ISRSs	Análisis Costo-Utilidad	1 año	Pagador	£ 2,353 /AVAC - Duloxetina vs Mirtazapina £ 6,304 /AVAC - Duloxetina vs ISRSs Duloxetina domino Venlafaxina XR	NA	AVAC Duloxetina - 0.665 ISRSs - 0.656 Mirtazapina - 0.0654 Venlafaxina XR - 0.663	Análisis de sensibilidad univariado	Costo Incremental (Costo directo) £- 42 -Duloxetina vs Venlafaxina XR £27 - Duloxetina vs ISRSs £57 - Duloxetina vs Mirtazapina	£ 20,000/AVAC
Maniadiakis,2013,Grecia	Agomelatina	Escitalopram , Fluoxetina , Sertralina y Venlafaxina (Marca y Genericas)	Análisis Costo-Efectividad	2 años	Sociedad (Tasa de descuento anual 3.5%)	€ 547 / AVAC Agomelatina vs Venlafaxina € 1,446 / AVAC Agomelatina vs Venlafaxina Generica € 1,446 / AVAC Agomelatina vs Escitalopram Generico Agomelatina Domina los otros Antidepresivos	NA	AVAC Incremental 0.026 Agomelatina vs Venlafaxina 0.024 Agomelatina vs Sertralina 0.015 Agomelatina vs Escitalopram 0.030 Agomelatina vs Fluoxetina	Análisis de sensibilidad probabilístico	Costo Incremental € 14 Agomelatina vs Venlafaxina € - 25 Agomelatina vs Sertralina €-28 Agomelatina vs Escitalopram €-129 Agomelatina vs Fluoxetina	€ 60,000/AVAC
Annemans,2014,Belgica	Escitalopram	Fluoxetina , Sertralina Venlafaxina,Mirtazapina, Paroxetina, Citalopram , Duloxetina	Análisis Costo-Efectividad	1 año	Pagador y Sociedad	(Pagador) Escitalopram domina todos excepto Venlafaxina (\$6,532 /AVAC) (Sociedad) Escitalopram domina todos	NA	(Pagador y Sociedad) 0.701 Escitalopram el mas alto de los 8 antidepresivos	Análisis de sensibilidad probabilístico	(Pagador) \$ 1257 Duloxetina el mas caro de los 8 antidepresivos (Sociedad) \$ 14,863 Fluoxetina el mas caro de los 8 antidepresivos	€ 30,000/AVAC

Tabla 1A- Continua											
Autor , Año , País	Intervención	Comparador(es)	Diseño el estudio	Tasa de descuento, horizonte temporal	Perspectiva	ICUR	Ratio (CU)	Beneficio	Análisis de Sensibilidad	Costo	Umbral Límite
Sado,2019,Japon	Mirtazapina	ISRSs	Análisis Costo-Efectividad	1 año	Pagador	\$7311 / AVAC Mirtazapina vs ISRSs	NA	AVAC Mirtazapina = 0.527 ISRSs = 0.522	Análisis de sensibilidad probabilístico	Mirtazapina = \$832 ISRSs = \$792	\$40,447/AVAC
Soini,2016,Finlandia	Vortioxetina	Agomelatina,Bupropion SR, Sertralina , Venlafaxina XR	Análisis Costo-Utilidad	1 año	Pagador y Sociedad	Vortioxetina dominante	NA	AVAC 0.0134 Vortioxetina vs Agomelatina 0.0166 Vortioxetina vs Bupropion SR 0.0250 Vortioxetina vs Venlafaxina XR 0.0276 Vortioxetina vs Sertralina	Análisis de sensibilidad probabilístico	(Pagador) c-223 Vortioxetina vs Agomelatina c-128 Vortioxetina vs Bupropion SR c-110 Vortioxetina vs Venlafaxina XR c-238 Vortioxetina vs Sertralina (Sociedad) c-1074 Vortioxetina vs Agomelatina c-957 Vortioxetina vs Bupropion SR c-720 Vortioxetina vs Venlafaxina XR c-1390 Vortioxetina vs Sertralina	€ 50,000/AVAC
Choi,2015,Korea del Sur	Vortioxetina	Venlafaxina XR	Análisis Costo-Efectividad	1 año	Pagador y Sociedad	Vortioxetina dominante	NA	AVAC 0.0131 Vortioxetina vs Venlafaxina XR	Análisis de sensibilidad probabilístico y univariado	(Sociedad) Ahorro en Costos -KRW 623,229 Vortioxetina vs Venlafaxina XR (Pagador) Ahorro en Costos -KRW 50,130 Vortioxetina vs Venlafaxina XR	NA

Tabla 1B- Estudios seleccionados (Costo-Efectividad)

Autor , Año , País	Intervención	Comparador(es)	Diseño el estudio	Tasa de descuento, horizonte temporal	Perspectiva	ICER	Ratio (CE)	Beneficio	Análisis de Sensibilidad	Costo	Umbral Límite
Demyttenaere, 2005, Belgica	Escitalopram	Citalopram y Venlafaxina	Análisis Costo-Efectividad	6 meses	Pagador y Sociedad	NA	NA	Tasa de Éxito (MADRS ≤ 12) Escitalopram 62.3% vs 57.2 % citalopram Escitalopram 67 % vs 66.6 % venlafaxina	Análisis de sensibilidad univariado y multivariado	(Pagador) Escitalopram - e93 vs Citalopram Escitalopram - e28 vs Venlafaxina (Sociedad) Escitalopram -c365 Citalopram Escitalopram -c62 Venlafaxina	NA
Fantino, 2007, Francia	Escitalopram	Citalopram	Análisis Costo-Efectividad	8 semanas	Pagador	NA	NA	Tasa de Remisión (MADRS ≤ 12) Escitalopram 56% vs 44 % citalopram	Análisis de sensibilidad univariado	Escitalopram = e96 Citalopram = e163	NA
Helmes, 2004,Austria	Escitalopram	Citalopram	Análisis Costo-Efectividad	6 meses	Pagador y Sociedad	NA	NA	Tasa de Remisión (MADRS ≤ 12) Escitalopram 53.7% vs 48.7 % citalopram	Análisis de sensibilidad univariado	(Pagador- Ahorro de Costos) Escitalopram e924 vs citalopram (Sociedad- Ahorro de Costos) Escitalopram c1369 vs citalopram	NA
Helmes, 2004,Austria	Escitalopram	Citalopram	Análisis Costo-Efectividad	7 meses	Pagador y Sociedad	NA	NA	Tasa de Remisión (MADRS ≤ 12) Escitalopram 64.5% vs 59.1 % citalopram	Análisis de sensibilidad univariado	(Pagador- Ahorro de Costos) Escitalopram c115 vs citalopram (Sociedad- Ahorro de Costos) Escitalopram e636 vs citalopram	NA
Kulp,2005,Alemania	Escitalopram	Venlafaxina XR	Análisis Costo-Efectividad	70 dias	Pagador	NA	NA	Tasa de Éxito (≥ 50% de mejora en MADRS) Escitalopram 77.4% vs 79.6 % Venlafaxina XR	No especificado	Especialista Médico Escitalopram - c138.62 Venlafaxina XR- c196.63	NA
Sorensen,2007, Dinamarca	Escitalopram	Venlafaxina XR y Citalopram	Análisis Costo-Efectividad	6 meses	Pagador y Sociedad	NA	NA	Tasa de Remisión (MADRS ≤ 12) Escitalopram 64.1% vs 58.9 % citalopram Escitalopram 69.1% vs 68.6 % Venlafaxina	Análisis de sensibilidad multivariado	(Pagador-Ahorro de Costos) Escitalopram DKK 3455 vs citalopram Escitalopram DKK 1079 vs Venlafaxina (Sociedad- Ahorro de Costos) Escitalopram DKK 15.387 vs citalopram Escitalopram DKK 1926 vs Venlafaxina	NA
Wade ,2005,UK	Escitalopram	Venlafaxina y Citalopram	Análisis Costo-Efectividad	6 meses	Pagador y Sociedad	NA	NA	Tasa de Remisión (MADRS ≤ 12) Escitalopram 63.5% vs 58.2 % citalopram Escitalopram 68.0% vs 68.5 % Venlafaxina	Análisis de sensibilidad multivariado	(Pagador-Ahorro de Costos) Escitalopram (E201) vs citalopram Escitalopram (E61) vs Venlafaxina (Sociedad- Ahorro de Costos) Escitalopram (E884) vs citalopram Escitalopram represento (E53) vs Venlafaxina	NA
Wade ,2005,UK	Escitalopram	Citalopram	Análisis Costo-Efectividad	6 meses	Pagador y Sociedad	NA	NA	Tasa de Remisión (MADRS ≤ 12) Escitalopram 53.7% vs 48.7 % citalopram	Análisis de sensibilidad multivariado	(Pagador-Ahorro de Costos) Escitalopram (E146) vs citalopram (Sociedad- Ahorro de Costos) Escitalopram (E238) vs citalopram	NA
Xie,2009,Singapur	Escitalopram	Venlafaxina y Fluvoxamina	Análisis Costo-Efectividad	6 meses	Sociedad	NA	NA	Tasa de Remisión (MADRS ≤ 12) Escitalopram 68.1% vs 66 % venlafaxina Escitalopram 64.7% vs 60 % Fluvoxamina	Análisis univariado y probabilístico	Singapur Dolar = 0.7 US Dolar Escitalopram - \$2845 vs Venlafaxina - \$3176 Escitalopram - \$3133 vs Fluvoxamina - \$3297	NA
Lenox-Smith,2004,UK	Venlafaxina	ISRSs y Amitriptilina	Análisis Costo-Efectividad	6 Meses	Pagador	NA	NA	Tasa de Remisión (17-item HAM-Ds 7) Venlafaxina = 45% ISRSs = 35% Amitriptilina = 24 %	Análisis de sensibilidad univariado	Venlafaxina = £ 1285 ISRSs = £ 1348 Amitriptilina = £ 1385	NA
Macahado,2008,Colombia	Venlafaxina	Fluoxetina y Amitriptilina	Análisis Costo-Efectividad	6 Meses	Pagador	\$ 31,595 / % estado de remisión -Venlafaxina vs Amitriptilina	NA	Tasa de Remisión (17-item HAM-Ds 7) Venlafaxina = 73.1% Fluoxetina = 64.1% Amitriptilina = 71.3%	Análisis de sensibilidad multivariado	Venlafaxina = \$1618 Fluoxetina = \$1207 Amitriptilina = \$ 1068	NA
Malone, 2007,US	Venlafaxina	ISRSs generico, escitalopram,paroxetina CR, Sertralina	Análisis Costo-Efectividad	6 Meses	Pagador	NA	NA	Tasa de Éxito (MADRS ≤ 10) Venlafaxina XR - 20.4% Sertralina 16.9% Escitalopram 16.4% ISRSs generico 15.1% Paroxetina CR 13.6%	Análisis de sensibilidad univariado	Venlafaxina XR - \$14,275 Sertralina \$16,132 Escitalopram \$16,100 ISRSs generico \$16,714 Paroxetina CR \$18,121	NA
Baardewijk,2005,Canada	Duloxetine	Venlafaxina XR	Análisis Costo-Efectividad	6 Meses	Pagador y Sociedad	NA	NA	Tasa de Remisión (MADRS ≤ 10) - SFD - Dias libres de sintomas Venlafaxina XR = 57 % (57.03 SFDs) Duloxetine = 53 % (52.72 SFDs)	Análisis de sensibilidad multivariado	(Pagador) Venlafaxina XR = \$11,493/paciente en remisión Duloxetine = \$ 13,360/paciente en remisión (Sociedad) Venlafaxina XR= \$ 35,082/paciente en remisión Duloxetine = \$ 39,598/paciente en remisión	NA

Tabla 1C: Evaluación de la calidad de las evaluaciones económicas utilizando la guía de Drummond

Estudio	¿Pregunta de investigación bien definida?	¿Descripción completa de alternativas?	¿Efectividad del programa establecido?	¿Costos y consecuencias importantes y relevantes para cada alternativa identificada?	¿Costos y consecuencias medidos de manera precisa y adecuada?	¿Costes y consecuencias valorados de forma creíble?	¿Costos y consecuencias ajustados por tiempo diferencial?	¿Se realizó un análisis incremental de costos y consecuencias?	¿Se ha tenido en cuenta la incertidumbre en las estimaciones?	¿La presentación y discusión de los resultados del estudio incluyen todas las cuestiones que preocupan a los usuarios?	Puntaje
Armstrong , 2007	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✓	Promedio
Mencacci, 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	Bueno
Nordstrom, 2010	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Bueno
Nordstrom, 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Bueno
Nuijten,2012	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✓	Promedio
Sullivan,2004	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	Bueno
Lenox-Smith,2009	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✓	Promedio
Sobocki,2008	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Bueno
Trivedi,2004	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	Bueno
Benedict,2009	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	Bueno
Maniadakis,2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Bueno
Annemans,2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Bueno
Sado,2019	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✓	Promedio
Soini,2016	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	Promedio
Choi,2015	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Bueno
Demyttenaere, 2005	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	Bueno
Fantino, 2007	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	Bueno
Helmes, 2004	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	Bueno
Helmes, 2004	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	Bueno
Kulp,2005	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	Promedio
Sorensen,2007	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	Bueno
Wade ,2005	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	Bueno
Wade ,2005	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	Bueno
Xie,2009	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Bueno
Lenox-Smith,2004	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	Bueno
Macahado,2008	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✓	Regular
Malone, 2007	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	Bueno
Baardewijk,2005	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	Bueno