

REFLEXIONES ACERCA DE LOS INDICADORES DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO ANDALUZ

Los trastornos depresivos alcanzan una prevalencia anual en nuestro país del 5%, con una prevalencia a lo largo de la vida del 15%¹. Esta prevalencia es más alta en poblaciones en contacto médico, como es el caso de la Atención Primaria (AP) por lo cual es el trastorno psiquiátrico observado con mayor frecuencia en este ámbito. Se estima que para el 2020 la depresión será la segunda causa de discapacidad, sólo superada por las enfermedades cardiovasculares². La prevalencia de suicidio a lo largo de la vida en los pacientes deprimidos se sitúa en torno al 2%³.

El tratamiento de la depresión exige un abordaje no exclusivamente farmacológico, contando las intervenciones psicosociales con un papel crucial, sobre todo para síntomas subdepresivos y depresiones leves, donde los tratamientos farmacológicos tendrían un beneficio escaso⁴. Sin embargo, el tratamiento con antidepresivos presenta una eficacia que se sitúa alrededor del 65%, siendo efectivos tanto en atención especializada como en AP⁵. Por ello, un adecuado manejo de la psicofarmacología de la depresión es esencial.

Existen unos principios básicos en el manejo psicofarmacológico de la depresión⁶:

- 1- A través de un adecuado proceso diagnóstico se debe poner especial atención en el riesgo de suicidio, la bipolaridad, la comorbilidad, la toma concomitante de medicación y las características clínicas especiales (síntomas atípicos, melancolía, síntomas psicóticos, estacionalidad)
- 2- Cuando esté clínicamente indicado se deben realizar pruebas de laboratorio, en las que deben incluirse los test de función hepática y pruebas para determinar el riesgo metabólico.
- 3- El uso de antidepresivos debe ir acompañado de un manejo clínico en el que se incluyan intervenciones psicoeducativas, atención a los problemas de adherencia y técnicas de “self-management”.
- 4- Los pacientes deben ser revisados cada 1 ó 2 semanas desde el inicio del tratamiento farmacológico, pues es el periodo de mayor riesgo.

Dependiendo de la gravedad o el riesgo, esta cadencia puede disminuir hasta las 2-4 semanas.

- 5- La monitorización clínica debe incluir de rutina escalas validadas.
- 6- La elección del antidepresivo debe ser individualizada y basarse en características clínicas que incluyan el perfil sintomático, comorbilidad, perfil de tolerabilidad, respuesta previa, potenciales interacciones, preferencias del paciente y coste.

Teniendo en cuenta estos puntos vamos a analizar la literatura existente para aclarar el manejo de los pacientes diagnosticados de depresión en el Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA) teniendo en cuenta las guías clínicas, los metanálisis y las revisiones sistemáticas más actuales. Igualmente, vamos a reflexionar cuánto facilitan (o dificultan) esta tarea clínica los indicadores de selección de medicamentos antidepresivos, que desde el Servicio de Asistencia Farmacéutica del Servicio Andaluz de Salud han sido propuestos. Recordemos que estos indicadores, modificados a principios de 2010, son los siguientes:

1.-Selección de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) sobre el total de antidepresivos de segunda generación.

2.-Selección de citalopram, fluoxetina y sertralina sobre el total de antidepresivos ISRS.

En lo que concierne a los **puntos 2, 3, 4 y 5**, está claro que la influencia de los indicadores no modifican su consecución y que las dificultades en su desarrollo pueden venir derivadas de aspectos tales como la accesibilidad a determinadas pruebas complementarias, la presión asistencial y la formación dispar de los profesional de salud mental (tanto facultativos como no facultativos) El análisis de estos aspectos sobrepasa la finalidad de este documento.

Con respecto al **punto 1** existen varios aspectos a analizar:

- a) **Riesgo de suicidio.** El riesgo de comportamiento suicida con los diferentes antidepresivos, parece similar⁷. No parece existir un aumento de suicidios consumados⁸ ni de intentos de suicidio con ISRS ni ningún otro antidepresivo en adultos⁹. En niños y adolescentes existe un incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos autolíticos, aunque el riesgo absoluto es muy bajo. Existe una reducción absoluta del riesgo de 0.7%, que se corresponde

con un NNH de 143. Con el único antidepresivo, en el que se ha observado un aumento significativo de este riesgo en esta población es con venlafaxina¹⁰.

En este sentido los indicadores no irían en contradicción con la recomendación de la mayoría de las guías actuales, donde otros criterios y no éste deberán ser tenidos en cuenta para la elección del antidepresivo^{4,6,11,12}.

- b) **Comorbilidad.** La guía NICE 2009^{13,14} y la guía de la ACP de 2008¹² indican que no existe evidencia que apoye el uso de un antidepresivo específico para pacientes con algún problema crónico de salud determinado. Aunque la primera recomienda el uso de los ISRS como primera línea y, entre ellos, consideran el citalopram y la sertralina de elección, cuando exista posibilidad de interacción con otros agentes.

Tampoco existe suficiente evidencia de que, para tratar la depresión con otra patología mental comórbida, existan antidepresivos específicos recomendados¹¹.

Con respecto a este apartado los indicadores tampoco entrarían en conflicto.

- c) **Características clínicas especiales.** En este punto habría que analizar 3 circunstancias:

- Síntomas atípicos: Existe una limitada evidencia de que los IMAO podrían ser más efectivos en estos pacientes¹⁵, aunque por sus potenciales interacciones y efectos adversos no se aconsejen como agente de primera línea^{4,6,11,12}.
- Depresión melancólica: Igualmente existe evidencia de cierta superioridad de los antidepresivos tricíclicos (ATC) con respecto a los ISRS^{16,17}. Sin embargo las recomendaciones son similares al apartado anterior^{4,6,11,12}.
- Depresión con síntomas psicóticos: Como en el apartado anterior existe cierta evidencia de una superioridad mayor para los ATC frente a los ISRS¹⁸. Sí existe una evidencia más sólida para aconsejar su combinación con antipsicóticos^{4,6,11,12}.

La mayoría de las guías^{4,6,11,12} señalan que no existe una evidencia sólida para variar las recomendaciones generales en base al subtipo de

depresión o a características como el sexo, la edad o la raza. Sin embargo, los pacientes con cuadros depresivos con estas características son los que presentan menores respuestas al placebo y en los que intervenciones más enérgicas van a ser necesarias¹⁹, que no pueden restringirse al uso de ISRS exclusivamente.

Con respecto a este punto, los indicadores no facilitarían el manejo de los episodios depresivos con características clínicas especiales. Son pacientes que por su gravedad, suelen ser referidos al ámbito especializado, tras uno o dos ensayos insatisfactorios con ISRS. En estas circunstancias el cambio de agente, cuando no de grupo, suele ser clínicamente imprescindible.

En el **punto 6** debemos analizar varios aspectos:

a) **Perfil de tolerabilidad.** Aunque el perfil de efectos adversos es similar entre los antidepresivos de segunda generación, existen diferentes frecuencias de efectos adversos específicos, que pueden ser clínicamente relevantes e influir en la elección del antidepresivo²⁰.

Podemos decir que la fluoxetina es la que provoca con mayor frecuencia síntomas gastrointestinales, y los ISRS en general con respecto a otros agentes que no inhiben la recaptación de serotonina. La fluvoxamina presenta una mayor frecuencia de náuseas, la paroxetina de diaforesis y, junto con la mirtazapina, de sedación y ganancia de peso²⁰. Con respecto a la función sexual, paroxetina y fluoxetina tienen peor tolerancia y mirtazapina, trazodona, bupropion y agomelatina menor afectación a este nivel⁶. Paroxetina y venlafaxina se asocian a una mayor frecuencia de síndrome de discontinuación²¹. En líneas generales y en base a una menor tasa de abandono del tratamiento, escitalopram y sertralina parecen ser los antidepresivos mejor tolerados de entre todos los de segunda generación²².

La paroxetina se ha asociado con un mayor riesgo de malformaciones cardíacas durante el embarazo²³.

La exclusión de la paroxetina de los indicadores ha sido motivada por su perfil de efectos adversos y por su potencial teratogenicidad. Sin embargo, la fluoxetina presenta un amplio abanico de efectos adversos

igualmente y ha permanecido en el numerador. La exclusión de la fluvoxamina, parece debida a su perfil de efectos adversos, aunque no ha sido explicada su retirada del numerador de los indicadores.

Los indicadores entorpecerían una prescripción individualizada, teniendo en cuenta el perfil clínico general de cada paciente y las preferencias de éste a la hora de “elegir” el posible efecto adverso que peor o mejor toleraría. Sabiendo que uno de los principales problemas en el tratamiento de la depresión es el abandono del mismo (se han llegado a contabilizar una media del 48% tras 6 a 8 meses de tratamiento²⁴) este no debería ser un aspecto a soslayar a la hora de elegir el antidepresivo. Por ello, tanto la guía NICE⁴, como la de la ACP¹², recomiendan tener en cuenta las preferencias del paciente.

- b) Potenciales interacciones.** Existe gran variabilidad farmacocinética y farmacodinámica; no sólo entre antidepresivos de diferentes grupos, sino entre los ISRS²⁵.

La mayoría de los fármacos antidepresivos se metabolizan o tienen efecto inhibitorio sobre algunas isoenzimas del citocromo P450. Este efecto explica alguna de las importantes interacciones farmacológicas que pueden producir.

El CYP1A2 es inhibido por la fluvoxamina y está implicado en interacciones con la teofilina, cafeína, clozapina y otros antipsicóticos atípicos.

El CYP2D6 es inhibido por la fluoxetina y la fluvoxamina y en menor medida por la sertralina y citalopram, con potenciales interacciones con la codeína, haloperidol, zuclopentixol, risperidona y los ATC.

El CYP2C es inhibido por la fluoxetina, fluvoxamina y la sertralina, interaccionando así con la warfarina, fenitoína y tolbutamida.

El CYP3A4 es inhibido por fluoxetina y fluvoxamina, pudiendo aumentar los niveles de la carbamazepina, valproato y alprazolam.

La paroxetina y la sertralina también inhiben la glicoproteína-p, con lo que pueden aumentar los niveles de la digoxina, ciclosporina, calcio antagonistas y algunos antineoplásicos.

Los ISRS en su conjunto están asociados a aumento en el riesgo de hemorragia digestiva alta, sobre todo en combinación con anticoagulantes y AINE²⁶.

La guía NICE de 2009¹³ valorando los potenciales interacciones realiza una serie de indicaciones:

No ofertar ISRS cuando se tomen AINE, AAS (en estos casos se recomienda el uso profiláctico de gastroprotectores; si no es posible otra alternativa) anticoagulantes o triptanes. Considerar en estas circunstancias el ofertar mirtazapina, mianserina, trazodona, reboxetina o moclobemida.

No ofertar fluvoxamina cuando se tome teofilina, clozapina, metadona o tizamidina. Pautar en su lugar citalopram o sertralina. Igualmente, ofertar sertralina cuando se tome flecainida o propafenona, aunque también puede considerarse el uso de mirtazapina o moclobemida.

Si se toma atomoxetina, utilizar ISRS, excepto fluoxetina o paroxetina.

La guía de la CANMAT de 2009⁶ establece una lista de antidepresivos de segunda generación con un mínimo o bajo potencial de interacciones: citalopram, escitalopram, mirtazapina, venlafaxina y desvenlafaxina. También especifica aquéllos con mayor potencial: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, selegilina, sertralina y moclobemida.

Con respecto a este punto los indicadores tampoco nos facilitan una prescripción individualizada. Dadas las posibles interacciones con medicación de uso tan frecuente como las arriba expuestas, esta dificultad no estaría sólo en el ámbito especializado, sino también en AP.

Otra reflexión que cabría hacerse, al igual que en el apartado anterior, es que siendo la fluoxetina un ISRS con tantas potenciales interacciones y efectos adversos como la paroxetina o la fluvoxamina⁴, a esta primera se la ha dejado en el numerador de ambos indicadores y a otro ISRS con menos potenciales interacciones, como es el escitalopram, no.

- c) **Respuesta previa.** En los pacientes que han sido tratados con éxito con un antidepresivo, éste debería ser el agente de primera elección en caso de recaída⁶, incluso si la respuesta previa favorable ha sido en familiares²⁷.

La guía NICE⁴ señala la necesidad de consensuar la elección del antidepresivo con el paciente y recalca la importancia de las experiencias previas de eficacia y tolerabilidad que haya tenido con algún antidepresivo en particular. Igualmente, la guía de la CANMAT⁶ incluye la respuesta previa a un antidepresivo como uno de los factores clínicos a tener en cuenta en la elección.

Los indicadores en este punto, al restringir los agentes a utilizar, tampoco facilitarían tener en cuenta una respuesta previa satisfactoria como criterio de elección.

- d) **Coste.** Dado que nuestro ámbito de actuación es un sistema sanitario público de recursos limitados, donde debe regir un principio de equidad, la eficiencia de un tratamiento es un factor de gran importancia. La mayoría de guías clínicas resaltan este punto^{4,6,11,12}.

En el desarrollo de los indicadores éste ha sido uno de los factores a tener en cuenta en su elaboración. La fluoxetina, el citalopram y la sertralina se han considerado de elección por ser los de menor coste, con una dosis diaria definida (DDD) de 0.15, 0.27 y 0.29€ respectivamente. El escitalopram, en cambio, tiene una DDD de 0.87€ lo cual ha motivado su exclusión del numerador en los indicadores.

Con respecto al coste de la atención de los pacientes con depresión, no sólo se debería analizar la DDD, sino el consumo de otros recursos sanitarios. Existe un estudio observacional²⁸, que señala un menor consumo de recursos sanitarios, costes de hospitalización y de asistencia sanitaria en general, en pacientes adultos con depresión mayor en tratamiento con escitalopram, en comparación con otros ISRS/IRNS. La evidencia es muy limitada y hasta que no se analicen en profundidad más parámetros de eficiencia, nos tendremos que guiar por la DDD.

Con respecto a la **eficacia/efectividad**, tanto la guía NICE⁴, como la de la ACP¹², señalan que la evidencia existente hasta el momento de realizar estas guías, no justifica la elección de un antidepresivo de segunda generación respecto a otro en base a este parámetro. Sin embargo, se han publicado nuevas evidencias que habría que analizar:

Dos metanálisis de 2008²⁹ y 2009³⁰ señalaron pequeñas diferencias en términos de eficacia de la venlafaxina sobre los ISRS.

Un metanálisis de 2009³¹ encontró pequeñas diferencias de eficacia del escitalopram con respecto a los ISRS e IRNS. Otro de 2010³², en cambio, no encontró diferencias entre citalopram y escitalopram.

Otro metanálisis de 2009²² determinó que, tanto sertralina como escitalopram, eran de elección entre 12 antidepresivos de segunda generación, al demostrar una eficacia y tolerabilidad superiores. Sugieren los autores, que debería considerarse a la sertralina de elección en base a una eficiencia superior al escitalopram. Los mismos autores realizaron dos revisiones sistemáticas en los que se evaluaron ensayos clínicos aleatorizados de sertralina³³ y escitalopram³⁴, encontrando que ambos eran más eficaces que los comparadores. No está claro si las diferencias fueron clínicamente significativas y se previene contra posibles sesgos de publicación.

Enlazando con este apartado hay que señalar un reciente metanálisis de 2010³⁵, en donde se analizaron datos de ensayos clínicos, tanto publicados como no publicados por la empresa productora de la reboxetina, concluyéndose que dicho agente no sólo no era superior al placebo y a otros comparadores en términos de efectividad, sino que tenía un perfil de efectos adversos claramente desfavorable y subestimado. Dicho trabajo ha acarreado una polémica considerable, planteándose que las revistas de impacto deberían exigir la revisión de las bases de datos completas de los ensayos clínicos pendientes de publicar.

La mayoría de estas evidencias han sido analizadas por la guía de la CANMAT⁶, que, aunque es una guía de consenso, ofrece una buena y actualizada revisión de la literatura y facilita recomendaciones muy operativas para la práctica clínica. Coincide en señalar que no existe una evidencia sólida para preferir un agente de segunda generación con respecto a otro. Sin embargo, existen pequeñas diferencias, aunque clínicamente relevantes, en términos de eficacia, tolerabilidad y seguridad, que deben de tenerse en cuenta.

La mayor parte de las guías recientes^{4,6,11,12} coinciden en señalar, que la elección del antidepresivo no debe venir motivada por sólo un factor (eficacia/efectividad, seguridad, coste, etc.) sino por una combinación de los mismos, siempre adaptada a las características y preferencias del paciente.

Otro aspecto fundamental a considerar es el de la estrategia a seguir cuando un primer ensayo terapéutico no ha sido efectivo. Éste es un aspecto de gran importancia clínica, pues 2/3 de los pacientes no responden completamente con el primer antidepresivo pautado³⁶.

La guía de la NICE⁴ establece que los ISRS son los agentes de primera elección y que, cuando éste no ha sido efectivo, se debe optar por otro ISRS u otro antidepresivo de segunda generación mejor tolerado. Posteriormente, si la respuesta no ha sido satisfactoria, se debería considerar un antidepresivo de un grupo diferente, que sea bien tolerado. También se contemplan, si estos ensayos no han sido efectivos, estrategias de potenciación con litio, antipsicóticos atípicos (aripiprazol, olanzapina, risperidona o quetiapina) o combinación con mianserina o mirtazapina.

La guía de la ACP¹² no determina ninguna preferencia entre 12 diferentes agentes de segunda generación; determinando que tanto los ISRS como los IRNS o los IRND (bupropion) podrían ser de primera elección. Así, cuando un primer ensayo no sea efectivo, determinan que no existe evidencia para sustituirlo por un agente específico de estos 12.

La guía de la CANMAT⁶ propone que deberían ser de primera elección todos los antidepresivos de segunda generación (incluyendo también a la mianserina) Dicha guía establece que si este primer ensayo no ha sido efectivo puede cambiarse por otro antidepresivo de segunda generación, no hallando diferencias entre el cambio inter o intragrupo. Dan gran importancia a las estrategias de potenciación con otros agentes (aripiprazol, litio, olanzapina, risperidona) que consideran de primera línea, sobre la combinación de antidepresivos o el cambio a otro antidepresivo con mayores efectos adversos (ATC o IMAO)

CONCLUSIONES:

- 1- La prescripción de un antidepresivo debería ser individualizada y basarse en factores tales como la tolerabilidad, el perfil de potenciales interacciones, la respuesta previa a un antidepresivo, las preferencias del paciente y el coste.
- 2- Los indicadores parecen haberse desarrollado primando la eficacia y, sobre todo, la eficiencia, pero su adecuación a factores tales como la tolerabilidad o el perfil de potenciales interacciones ha sido errática. La preferencia del paciente y la respuesta previa no han sido tenidos en cuenta en su desarrollo.
- 3- La propuesta de los mismos indicadores tanto para AP como para atención especializada no está justificada, dado el mayor porcentaje de pacientes no respondedores en este ámbito y la necesidad de utilizar una mayor diversidad de antidepresivos y de otros agentes en estrategias de potenciación.
- 4- Al igual que la evidencia va desarrollándose año tras año y que las exigencias clínicas no admiten, en muchos casos, la demora de contar con pruebas de gran solidez, se deberían revisar estos indicadores de prescripción periódicamente. Corremos el grave riesgo de empobrecer la atención sanitaria de un colectivo vulnerable.

Bibliografía:

- ¹ Haro JM, Palacín C, Villagut G, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD España. *Med Clin (Barc)*.2006;126:445-451.
- ² Murray C, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
- ³ Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998;172:35-37.
- ⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care: National Clinical Practice Guideline number 90; October. www.nice.org.uk
- ⁵ Aroll B, Elley CR, Fishman T, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD007954.
- ⁶ Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. *Pharmacotherapy. J Affect Disord*. 2009;113:s26-s43.
- ⁷ Schneeweiss S, et al. Variation in the risk of suicide attempts and complete suicides by antidepressant agent in adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:497-506.
- ⁸ Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA. Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:203-207.
- ⁹ Gunnell D, Saperia J, Ashby D. SSRI and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to MHRA's safety review. *BMJ* 2005;330:385.
- ¹⁰ Bridge JA, Axelson DA, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297:1683-1696.
- ¹¹ Malhi GS, Adams D, Porter R, et al. Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:8-26.
- ¹² Qassem A, Snow V, Demberg TD, et al. Using Second generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med* 2008;149:725-733.
- ¹³ National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem.: National Clinical Practice Guideline number 90; October. www.nice.org.uk
- ¹⁴ National Institute for Health Clinical Excellence. Depression with chronic physical health problem: National Clinical Practice Guideline number 91; October. www.nice.org.uk
- ¹⁵ Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, et al. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res* 2006;141:89-101.
- ¹⁶ Guiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD004186.
- ¹⁷ Perry PJ. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants, *J Affect Disord* 1996;39:1-6.
- ¹⁸ Wukstra J, Limer J, Balk FJ, et al. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006;188:410-415.
- ¹⁹ Brown WA. Treatment response in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115: 125-129.
- ²⁰ Gartienher G, Thieda P, Hansen RA, et al. Comparative risk of harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008;31:851-865.
- ²¹ Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, et al. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:291-297.
- ²² Cipriani A, Furukawa A, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-758.
- ²³ Bar-Oz B, Elinarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007;29:918-926.
- ²⁴ Desahuer D, Moher D, Fergusson D, et al. SSRI for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials. *CMJA* 2008;178:1293.
- ²⁵ Stahl SM, Grady MM. Differences in mechanism of action between current and future antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1282-3.
- ²⁶ Locke YK, Trivedi AN, Sighn S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between SSRI and NSAID drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:31-40.
- ²⁷ Depression Guideline Panel. Depression in primary care: Treatment of major depression: clinical practice guideline. AHCPR publication 93-0551, Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; 1993.

-
- ²⁸ Wu EQ, Greenberg PE, Yu AP, et al. Treatment persistence, healthcare utilisation and cost in adult patients with major depressive disorder: a comparison between escitalopram and other SSRI/SNRIs. *J Med Econ* 2009;12:124-135.
- ²⁹ Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, et al. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008;63:424-434.
- ³⁰ Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, et al. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Neurosci* 2009;259:172-185.
- ³¹ Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25:161-175.
- ³² Trkulja V. Is escitalopram really relevantly superior to citalopram in treatment of major depressive disorder? A meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Croat Med J* 2010;51:61-73.
- ³³ Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;:CD006117.
- ³⁴ Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;:CD006532.
- ³⁵ Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and SSRI controlled trials. *Br J Psychiatry* 2010;341:c4737.
- ³⁶ Trivedi MH, Rush AJ, Gaynes BN, et al. Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and practice: STAR(*)D measurement-based care. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2479-2489.