



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Utilización y consumo de venlafaxina liberación
extendida en pacientes ambulatorios del Servicio de
Salud Mental de un hospital de cuarto nivel de
atención en Lima, Perú**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Carlos MEDINA SALDIVAR

ASESORES

Jesús Victoria RUMICHE BRICEÑO DE LAVALLE

Liz Inés ALIAGA TABRAJ

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Medina C. Utilización y consumo de venlafaxina liberación extendida en pacientes ambulatorios del Servicio de Salud Mental de un hospital de cuarto nivel de atención en Lima, Perú [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2017.

64.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
 Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



83

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

"Utilización y consumo de Venlafaxina Liberación Extendida en pacientes ambulatorios del Servicio de Salud Mental de un hospital de cuarto nivel de atención en Lima, Perú"

Que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

CARLOS MEDINA SALDIVAR

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

18 (Dieciocho)

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 27 de diciembre de 2017.

[Firma]
 Dr. Victor Luis Izaguirre Pasquel
 Presidente

[Firma]
 Q.F. Emma Magda Acosta Mápica
 Miembro

[Firma]
 Mg. Luis Alberto Rojas Rios
 Miembro

[Firma]
 Q.F. Maria Rosario Carreño Quispe
 Miembro



"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico - Lima 1 - Perú
 Teléfonos: (511) 328-4737 / (511) 679-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 - Lima 1
 E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



A mis padres, por el espontáneo
milagro de la vida y la motivación
para vivirla.

A mis maestros, por la luz
perenne derramada sobre el
sendero escogido.

Al científico anónimo, quien de
pequeños esfuerzos labra la
grandeza de la humanidad.

A la Mg. Jesus Victoria Rumiche
Briceño por la confianza e
inmensurable apoyo dedicado en el
desarrollo de esta investigación.

A la Dra. Liz Inés Aliaga Tabraj por la
motivación transmitida reflejada en la
trascendencia del Químico
Farmacéutico en el ámbito
hospitalario.

Al Jurado Evaluador, por el tiempo y
dedicación puestos en la evaluación
del presente trabajo.

ABREVIATURAS

ACP:	Facultad Americana de Médicos
APA:	Asociación Americana de Psiquiatría
ATC:	Antidepresivo tricíclico
CGI:	Escala de impresión de mejora clínica global.
DDD:	Dosis diaria definida.
DSM-V:	Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (5 ^{ta} ed.)
FDA:	Food and Drug Administration
HAM-D-21:	Escala de depresión de Hamilton de 21 items.
H.C.:	Historia Clínica
HNERM:	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
IMAO:	Inhibidor de Monoaminoxidasa
IRSN:	Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
ISRS:	Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina
MINSA:	Ministerio de Salud
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PNUME:	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.
TOC:	Trastorno obsesivo-compulsivo.
Venlafaxina XR:	Venlafaxina de liberación extendida 75mg

RESUMEN

Objetivo: Analizar la utilización y consumo de venlafaxina XR en los pacientes psiquiátricos ambulatorios atendidos en el Servicio de Salud Mental del HNERM entre enero 2014 y diciembre 2015. **Metodología:** El estudio fue de tipo descriptivo y transversal. Los datos fueron recolectados de las historias clínicas y registros de dispensación de venlafaxina XR de pacientes ambulatorios del Servicio de Salud Mental del HNERM que consumieron venlafaxina XR 75mg entre enero del 2014 y diciembre del 2015. La utilización de venlafaxina XR se analizó mediante el diagnóstico principal, consumo de antidepresivos previos y estudio prescripción-indicación; mientras que el consumo se analizó a través del cálculo de DDD/1000habitantes/día. **Resultados:** La indicación más frecuente fue el trastorno depresivo recurrente, presente en 35.6% de los pacientes. El 95% de los pacientes usó venlafaxina XR como medicamento de segunda línea, generalmente con una dosis inicial de 75mg/día (71.2%) y máxima de 150mg/día (52.9%). Solo 50% de los pacientes recibieron una prescripción para cuya indicación está aprobada. La dispensación total de venlafaxina XR durante el periodo de estudio fue 5.17×10^{-2} DDD/1000habitantes/día, existiendo un incremento cuatrimestral de 0.4×10^{-2} DDD/1000habitantes/día. **Conclusión:** Venlafaxina XR es utilizado como antidepresivo de segunda línea siendo el principal trastorno psiquiátrico para el cual se prescribe el trastorno depresivo recurrente. Venlafaxina XR es prescrita para indicaciones aprobadas solo en la mitad de pacientes. En el HNERM 0.0517 pacientes de cada 1 000 asegurados fueron tratados con la DDD de venlafaxina.

Palabras clave: Venlafaxina liberación extendida, estudio de utilización de medicamentos, dosis diaria definida.

ABSTRACT

Objective: Analyze the use and consumption of Venlafaxine XR 75mg in psychiatric outpatients from the HNERM Mental Health Service between January 2014 and December 2015. **Methodology:** The study was descriptive and transversal. Data was collected from clinical records and Venlafaxine XR dispensing records in outpatients from the HNERM Mental Health Service that consumed venlafaxine XR 75mg between January 2014 and December 2015. The use of venlafaxine XR was analyzed by main diagnosis, consumption of previous antidepressants and prescription-indication study; while consumption was analyzed by DDD/1000 inhabitants/day. **Results:** The most frequent indication was recurrent depressive disorder, present in 35.6% of the patients. 95% of the patients used Venlafaxine XR as a second line drug, usually with an initial dose of 75mg / day (71.2%) and a maximum dose of 150mg / day (52.9%). Only 50% of the patients received a prescription for which indication is approved. The total venlafaxine XR delivery during the study period was 5.17×10^{-2} DDD / 1000habitants / day, with a quarterly increase of 0.4×10^{-2} DDD / 1000habitants / day. **Conclusion:** Venlafaxine XR is used as a second-line antidepressant, the main psychiatric disorder for which is prescribed is recurrent depressive disorder. At HNERM, 0.0517 out of 1000 insured patients were treated with the DDD of venlafaxine.

Keywords: Venlafaxine extended-release, drug utilization study, daily defined dose.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
	1.1 Objetivos	2
II.	GENERALIDADES	3
	2.1 Antecedentes	3
	2.2 Marco teórico	8
	2.2.1 Venlafaxina liberación extendida	8
	2.2.1.1 Propiedades químicas	8
	2.2.1.2 Propiedades farmacológicas	10
	2.2.1.3 Indicaciones terapéuticas	14
	2.2.2 Trastorno depresivo mayor	15
	2.2.3 Trastornos de ansiedad	21
III.	PARTE EXPERIMENTAL	28
	3.1 Tipo de estudio	28
	3.2 Lugar y periodo de estudio	28
	3.3 Materiales	28
	3.4 Población	29
	3.4.1 Criterios de inclusión	29
	3.4.2 Criterios de exclusión	29
	3.5 Metodología	29
	3.5.1 Utilización de venlafaxina XR	29
	3.5.1.1 Características de la muestra	30
	3.5.1.2 Estudio de la prescripción	30
	3.5.1.3 Resultado del tratamiento	30

3.5.2 Consumo de venlafaxina XR	31
3.5.2.1 Estudio de consumo	31
3.6 Análisis estadístico	33
IV. RESULTADOS	34
4.1 Utilización de venlafaxina XR	34
4.1.1 Características de la muestra	34
4.1.2 Estudio de la prescripción	46
4.1.3 Resultados del tratamiento	48
4.2 Consumo de venlafaxina XR	51
4.2.1 Estudio de consumo	51
V. DISCUSIÓN	53
VI. CONCLUSIONES	64
VII. RECOMENDACIONES	65
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
IX. ANEXOS	80

I. INTRODUCCIÓN

Los estudios de utilización de medicamentos tienen como fin primordial el brindar información relevante al equipo de salud sobre el uso de fármacos y sobre si este es racional o no. Con esta información la prescripción, dispensación y administración pueden lograr de manera mucho más efectiva el objetivo terapéutico, exponiendo en menor grado al paciente a las reacciones adversas del medicamento y a un menor costo tanto para el paciente como para el Estado. Ahora, si bien los estudios de utilización pueden realizarse sobre cualquier medicamento en casi todas las circunstancias, existen características que hacen discernir sobre cuál de ellos requiere un estudio en mayor o menor profundidad.

Venlafaxina XR es un medicamento antidepresivo de segunda línea utilizado en el tratamiento de trastornos depresivos y de ansiedad que por ser de uso crónico y prolongado, por contar con un perfil de seguridad riesgoso en determinados pacientes y por ser relativamente costoso frente a los demás antidepresivos comúnmente utilizados, requiere de un estudio de utilización, puesto que de utilizarse de manera indiscriminada podría generar inconvenientes tanto en el ámbito clínico como económico. Este trabajo de investigación tiene como finalidad establecer las bases de futuros estudios de investigación farmacoepidemiológicos a través de la descripción de la utilización y consumo de venlafaxina XR en pacientes asegurados tratados en el Servicio de Salud Mental del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

1.1 Objetivos

Objetivo general

- Analizar la utilización y consumo de venlafaxina XR en los pacientes psiquiátricos ambulatorios atendidos en el Servicio de Salud Mental del HNERM entre enero 2014 y diciembre 2015.

Objetivos específicos

- Identificar la principal indicación para la que se prescribe venlafaxina XR.
- Describir la utilización de venlafaxina XR en función a su prescripción como antidepresivo de segunda línea, su dosis inicial y dosis máxima.
- Calcular el porcentaje de prescripciones para las cuales venlafaxina XR ha sido prescrita en una indicación aprobada.
- Calcular el consumo de venlafaxina XR en los pacientes psiquiátricos ambulatorios atendidos en el Servicio de Salud Mental del HNERM entre enero 2014 y diciembre 2015.

II. GENERALIDADES

2.1 Antecedentes

En marzo del 2015, Dutta et al. publicaron un estudio de utilización de antidepresivos en el que comparaban los patrones de prescripción realizados en un Hospital Docente de Tercer Nivel y en Consultorios Privados, ambos ubicados en la ciudad de Dehradun, India. Se describió el patrón de uso de medicamentos para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor para ambos centros de salud y se observó las principales diferencias. En el hospital docente se observó un mayor uso de antidepresivos (encabezado por los antidepresivos tricíclicos), seguido del uso de ansiolíticos y antipsicóticos; mientras que en los consultorios privados se observaron un mayor uso de antidepresivos (principalmente venlafaxina en su forma de liberación inmediata), seguido del uso de ansiolíticos y finalmente de antipsicóticos. Los autores atribuyeron el uso de determinados antidepresivos a los factores socioeconómicos que presentaban sus pacientes ^[1].

Annemans et al. realizaron, en 2014, un análisis costo-efectividad de los principales antidepresivos usados como primera línea para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor en Bélgica. Dicho análisis se realizó desde el punto de vista sanitario (gastos en el tratamiento farmacológico y asistencia médica) y el punto de vista social (pérdidas económicas relacionadas a la productividad laboral del paciente). De dicho estudio se concluyó que venlafaxina era uno de los medicamentos con mejor índice costo-efectividad sanitario (superado únicamente y por muy poco por escitalopram), siendo potencialmente una muy buena opción como tratamiento de primera línea para la depresión ^[2].

Goodman et al. desarrollaron en el año 2013 un estudio de utilización de medicamentos para venlafaxina liberación inmediata, centrándose en el aspecto económico (estudio de costos), en el cual se buscaba describir el patrón de prescripción del medicamento y las repercusiones que podría tener el intercambio de la prescripción del producto original por su forma genérica [3].

Memon y Patel por su parte, evaluaron y publicaron en el año 2013 un estudio prospectivo sobre el patrón de uso de medicamentos antidepresivos en pacientes psiquiátricos de hospital de tercer nivel ubicado en Ahamedabad, India. En dicho estudio se determinó que la patología más frecuente para el uso de antidepresivos era el trastorno depresivo mayor, para el cual, los fármacos más utilizados eran los antidepresivos tricíclicos (principalmente Imipramina), seguido de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (Setralina) y quedando al final los antidepresivos atípicos (mirtazapina) y los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (Venlafaxina liberación inmediata y duloxetina). Según el estudio, la preferencia por los antidepresivos se basó en motivos principalmente socioeconómicos [4].

Banerjee et al. condujeron en el año 2011 un estudio de utilización de antidepresivos en el oeste de Nepal, dentro del cual se enfocó no solo en venlafaxina, sino en los demás antidepresivos utilizados en la localidad. Dicho estudio tuvo como objetivo describir y analizar los resultados terapéuticos, las pautas terapéuticas de los grupos antidepresivos usados y la comparación entre los medicamentos genéricos y los de marca. Del estudio se observó que en este país existía una mayor frecuencia de prescripción de antidepresivos

típicos (ej. fluoxetina) que los antidepresivos más novedosos (ej. Venlafaxina) [5].

En el año 2011, Lahon, Hetty, Paramel y Sharma condujeron un estudio en un hospital de tercer nivel en la localidad de Pondicherry, India, en el cual evaluaron los patrones de prescripción de medicamentos psiquiátricos realizados en dicho nosocomio. El estudio reveló diversas características relacionadas al uso de antidepresivos, dentro de los cuales cabe resaltar el uso predominante de duloxetina (un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina y noradrenalina similar a venlafaxina) y la evaluación positiva que se hizo a los patrones de prescripción de antidepresivos basados en los indicadores de prescripción de la OMS [6].

Sicras-Mainar et al. realizaron en el 2010 un estudio de utilización de venlafaxina en Badalona, España, comparando dicho medicamento en combinación con citalopram versus escitalopam, centrándose en las consecuencias clínicas y económicas [7].

Khandker et al. publicaron en el 2008 un trabajo que evaluaba la utilización de venlafaxina y el impacto económico que generaba la rotación de medicamentos antidepresivos (SSRI a Venlafaxina o Venlafaxina a SSRI). Los resultados apuntaron que el cambio de terapia hacia un SNRI, en este caso venlafaxina, generó un incremento de costos en farmacia, pero que este se compensa con la disminución de costos de tratamiento general, es decir, costos médicos y farmacéuticos [8].

Chen et al. concluyeron, de un estudio realizado en el 2008 en los Estados Unidos que el número de prescripción de antidepresivos se elevó 380% entre

los años 1991 y 2005. Dicho estudio analizó el incremento del gasto total en antidepresivos y atribuyó su incremento a dos factores primordiales: incremento del número de antidepresivos prescritos y el cambio de la preferencia de uso de antidepresivos, que pasaron del uso de antidepresivos tricíclicos al uso de ISRS y otros antidepresivos, dentro de los cuales figuraban IRSN como venlafaxina ^[9].

En el año 2003, Linden et al. publicaron un estudio observacional de utilización de venlafaxina en pacientes psiquiátricos hospitalizados y ambulatorios pertenecientes a la República Federal de Alemania, enfocándose en el estudio de las dosis prescritas (relacionada con la severidad de la patología y el historial clínico), en los resultados clínicos obtenidos y la incidencia de reacciones adversas reportadas ^[10].

En el año 2001 se publicó un estudio dirigido por Doyle et al., en el cual se realizó una evaluación farmacoeconómica multinacional que comparó la razón costo-eficiencia entre venlafaxina de liberación inmediata frente a antidepresivos selectivos de recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos. El estudio recolectó datos de diversos países (Alemania, Italia, Países Bajos, Polonia, España, Suecia, Suiza, Reino Unido, Estados Unidos y Venezuela) obteniendo como resultado una notable ventaja por parte de la venlafaxina desde un punto de vista económico y terapéutico ^[11].

Einarson et al. publican en el año 1998 un extenso metaanálisis sobre el uso de diversos antidepresivos (entre ellos Venlafaxina liberación inmediata) para el tratamiento de la depresión unipolar. En dicho metaanálisis los autores compararon los fármacos antidepresivos basados en la tasa de éxito del

tratamiento, tasa de discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas al medicamento y tasa de fracasos terapéuticos. Los resultados mostraron la superioridad de venlafaxina liberación inmediata reflejado en su alta tasa de eficacia y baja tasa de fracaso terapéutico ^[12].

De la revisión de los antecedentes se puede concluir que venlafaxina es un antidepresivo que ha sido estudiado en diferentes países con la finalidad de establecer una relación entre su utilización y consumo frente a otros tipos de antidepresivos. Los resultados de estos estudios constituyen evidencia científica que respalda el uso racional de dicho antidepresivo. En el HNERM y en general en el Perú no se dispone datos farmacoepidemiológicos de venlafaxina XR (en el HNERM se dispone únicamente de venlafaxina XR) que reflejen la realidad nacional, por lo que la necesidad de una descripción general de su utilización y consumo para su posterior comparación con otros antidepresivos fue lo que motivó a la realización de la presente investigación.

2.2 Marco Teórico

La presente investigación analiza de una manera amplia la utilización del medicamento antidepresivo venlafaxina liberación extendida 75mg (Venlafaxina XR), ciñéndose en las recomendaciones descritas por la OMS para la realización de estudios de utilización de medicamentos ^[13]. En ese sentido, es preciso aclarar diversos conceptos que serán utilizados para el mejor entendimiento del estudio.

2.2.1 Venlafaxina liberación extendida

Venlafaxina clorhidrato fue el primer fármaco IRSN en ser aprobado por la FDA en 1993. En el año 2001 se publicó la patente de la formulación del medicamento venlafaxina liberación extendida (venlafaxina XR) ^[14], el cual poseía diferencias farmacodinámicas que permitían la administración del medicamento cada 24 horas, en vez de cada 8 horas, simplificando el horario el consumo del medicamento y con ello promoviendo la adherencia del paciente al tratamiento.

2.2.1.1 Propiedades químicas

Venlafaxina clorhidrato es una molécula cuya fórmula empírica es $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$, presenta un peso molecular de 313.87 Da y su nombre IUPAC es **(R/S) -1- [2- (dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil] ciclohexanol**^[14].

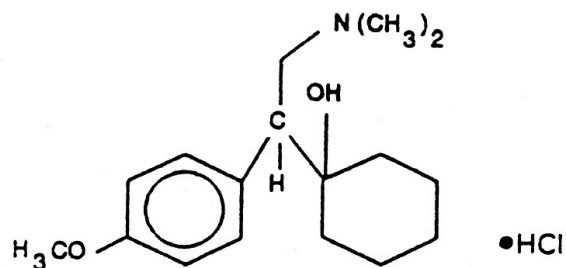


Gráfico N°1. Estructura de venlafaxina clorhidrato

Venlafaxina clorhidrato es un sólido pulverulento cristalino de color blanco. Presenta una buena solubilidad en agua (hasta 572 mg/mL en una solución de 0.2 M de cloruro sódico) y un coeficiente de partición octanol:agua de 0.43, es decir, es relativamente más soluble en agua que en solventes apolares.

La formulación de venlafaxina XR (Effexor XR) está compuesta por la mezcla de una dosis terapéuticamente equivalente de venlafaxina clorhidrato (principio activo), celulosa microcristalina e hidroxipropilmetil celulosa. La mezcla se encuentra en forma de gránulos recubiertos por etilcelulosa e hidroxipropilmetil celulosa, excipientes que permiten la liberación extendida del principio activo. Los gránulos recubiertos, a su vez, se encuentran protegidos por una cápsula dura de gelatina ^[14]. Venlafaxina XR ha sido desarrollada en presentaciones de 37.5 mg, 75 mg y 150 mg. En el mercado peruano están disponibles las presentaciones de 75 mg y 150 mg, mientras que en el HNERM, la única presentación disponible es la de 75 mg.

2.2.1.2 Propiedades farmacológicas

Las propiedades farmacológicas de venlafaxina XR están descritas en los apartados de farmacocinética y farmacodinamia propia de la formulación ^[14,15].

A. Farmacocinética.

a) Absorción

Una única dosis oral de venlafaxina XR puede absorberse hasta en un 92% de la dosis total administrada. La biodisponibilidad absoluta de venlafaxina XR es de 45%. Se recomienda que la administración de venlafaxina XR se realice cada 24 horas, a diferencia de su versión de liberación inmediata, que se administra cada 8 horas.

Al ser una formulación de liberación extendida, es de esperarse que la concentración máxima (C_{max}) de venlafaxina XR en plasma sea menor, mientras que el tiempo máximo (t_{max}) sea relativamente mayor. Para venlafaxina XR, el tiempo en que alcanza la concentración máxima plasmática es de aproximadamente 5.5 horas.

Es importante recalcar que los alimentos no afectan la biodisponibilidad de venlafaxina XR de manera significativa.

b) Distribución

Venlafaxina XR, al igual que su presentación de liberación inmediata, presenta un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de entre 27 y 30%. En cuanto a su volumen de distribución, este tiene un valor de 7.5 L/Kg.

c) Metabolismo

El metabolismo de venlafaxina XR es principalmente hepático. La enzima encargada del metabolismo de venlafaxina XR es la CYP2D6. Los principales metabolitos obtenidos a partir de venlafaxina clorhidrato son O-desmetilvenlafaxina (ODV), N-desmetilvenlafaxina y N,O-didesmetilvenlafaxina.

d) Eliminación

Venlafaxina XR, al tener una velocidad de absorción lenta en comparación a su versión de liberación inmediata, el tiempo de vida media de la cápsula de liberación extendida (15 ± 6 horas) es denominado tiempo de absorción media.

Venlafaxina clorhidrato y sus metabolitos se eliminan principalmente a través de la orina (87%), teniendo un clearance o depuración de 1.3 ± 0.6 L/h/Kg.

Tabla N°1. Propiedades farmacocinéticas de venlafaxina liberación inmediata y liberación extendida (XR) ^[15]

		Liberación inmediata	Liberación extendida
ABSORCIÓN	Porcentaje de absorción (%)	92	
	Biodisponibilidad (%)	45	
	Tiempo en que alcanza la máxima concentración plasmática (horas)	2	5.5
DISTRIBUCIÓN	Porcentaje de unión a proteínas (%)	27	
	Volumen de distribución (L/Kg)	7.5	
METABOLISMO	Sistema enzimático	CYP 2D6	
	Metabolitos	O-desmetilvenlafaxina, N-desmetilvenlafaxina, N,O-didesmetilvenlafaxina, entre otros	
ELIMINACIÓN	Tiempo de vida media (horas)	5 ± 2	15 ± 6
	Vía de eliminación	Renal (87%)	
	Depuración (L/h/Kg)	1.3 ± 0.6	

B. Farmacodinamia

Venlafaxina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, además de débil inhibidor de

recaptación de dopamina. Venlafaxina no presenta una afinidad significativa por los receptores colinérgicos muscarínicos, H1-histaminérgicos o α 1-adrenérgicos in vitro.

Venlafaxina tiene la característica particular de presentar acción antidepresiva desde los 75 mg/día, inhibiendo únicamente la recaptación de serotonina. Dicha acción antidepresiva se ve potenciada por la inhibición de la recaptación de noradrenalina desde dosis de 150 mg/día o dosis superiores. Esta característica especial confiere al medicamento una efectividad similar a los antidepresivos tricíclicos, pero con un menor número de reacciones adversas de los mismos ^[16].

2.2.1.3 Indicaciones terapéuticas

Venlafaxina XR no se encuentra incluido dentro del Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales en su versión del 2008, por lo que la información dispuesta en la presente tesis fue obtenida de la agencia regulatoria en Estados Unidos (FDA) a través de la patente ^[14] y el inserto aprobado ^[15], la cual menciona que el uso de venlafaxina XR está aprobado solo en cuatro indicaciones.

A. Indicaciones aprobadas

Los trastornos para los cuales venlafaxina XR tiene aprobación de uso son cuatro ^[14, 15, 17]:

- Trastorno depresivo mayor.
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Trastorno de ansiedad social
- Trastorno de pánico.

B. Indicaciones off-label

Existen registros de utilización de venlafaxina XR para otras patologías no aprobadas, las cuales si bien muestran ciertas ventajas terapéuticas, no cuenta con ensayos clínicos controlados que demuestren de manera rigurosa su efectividad y seguridad. Estas indicaciones, denominadas “off-label” son:

- Bochorno debido a quimioterapia hormonal ^[18]
- Trastorno de estrés postraumático ^[19]
- Dolor neuropático diabético ^[20]

- Trastorno de déficit de atención ^[21]

2.2.2 Trastorno depresivo mayor

2.2.2.1 Generalidades

El trastorno depresivo mayor es un trastorno psiquiátrico de la esfera afectiva que se caracteriza por la presencia de una sensación de tristeza sostenida, disminución de capacidad para sentir placer, irritabilidad y alteraciones tanto somáticas como cognitivas que afectan la funcionalidad de la persona. Estas características, por definición, están presentes en el paciente la mayoría de días, la mayor parte del día, por al menos dos semanas ^[22].

2.2.2.2 Fisiopatología

La fisiopatología de la depresión ha sido ampliamente estudiada, sin embargo datos precisos aún no han sido establecidos. Se sabe que las alteraciones crónicas en la señalización serotoninérgica (5-HT), además de noradrenérgica (NA), dopaminérgica (DA), glutamatérgica y del factor neurotrófico derivado del cerebro están involucradas en el desarrollo de la depresión mayor ^[23]. Esta es la razón por la cual muchos antidepresivos que comparten la característica de elevar los niveles de dichos neurotransmisores tienen actividad antidepresiva (por ejemplo los ISRS)

Se han observado cambios en diferentes áreas cerebrales relacionadas al desarrollo de la depresión mayor ^[24,25], pero de manera general se puede mencionar que las estructuras

neocorticales y límbicas son donde más claramente se observan dichas alteraciones ^[26].

2.2.2.3 Etiología

Al igual que muchos trastornos afectivos, la depresión mayor no tiene una causa específica totalmente clara, sin embargo se conoce de factores tanto genéticos como ambientales que influyen en la aparición e incluso el curso de la enfermedad. Los elementos genéticos van desde presencia de determinados locis en genes no específicos ^[27] hasta alteraciones en genes relacionados al sistema serotoninérgico ^[28].

El medio ambiente también juega un papel crucial en la aparición de depresión mayor. Para empezar, el dolor crónico, las enfermedades discapacitantes y el estrés social han sido vinculados muy fuertemente con el desarrollo de la depresión ^[29]. La soledad, la carga en cuidado de pacientes y eventos negativos en la vida también son factores que influyen en la aparición del trastorno afectivo ^[30].

2.2.2.4 Epidemiología

A nivel mundial la depresión afecta a casi 350 millones de personas. Además, se sabe que el suicidio, que es una de las consecuencias más importantes del trastorno depresivo, tiene cifras de hasta 800 000 personas anualmente en el grupo etario de entre 15 a 29 años ^[31].

En el Perú, se estima que 1.7 millones de personas sufren de síntomas depresivos al menos una vez al año, teniendo una prevalencia aproximada de una persona deprimida por cada 20 habitantes^[32].

2.2.2.5 Sub-clasificación

El DSM-V describe de manera concisa la sub-clasificación del trastorno depresivo mayor basándose en la recurrencia y la severidad del cuadro^[22], dicha clasificación se presenta a continuación:

Tabla N°2. Sub-clasificación del trastorno depresivo mayor con sus respectivos códigos CIE-10

F32	Episodio depresivo	
	F32.0	Leve
	F32.1	Moderado
	F32.2	Severo
	F32.3	Con cuadro psicótico
	F32.4	En remisión parcial
	F32.5	En remisión total
	F32.9	No especificado
F33	Trastorno depresivo recurrente	
	F33.0	Leve
	F33.1	Moderado
	F33.2	Severo
	F33.3	Con cuadro psicótico
	F33.41	En remisión parcial
	F33.42	En remisión total
	F33.9	No especificado

2.2.2.6 Tratamiento

El tratamiento del trastorno depresivo puede abordarse de muchas maneras. Cada país elabora guías terapéuticas que se adaptan a su realidad, las cuales sirven de guía para los prescriptores.

La mayoría de guías dividen el tratamiento de la depresión en tres fases significativas: Fase aguda, fase de continuación y fase de mantenimiento.

A. Fase aguda

Esta fase se caracteriza porque los pacientes presentan síntomas del trastorno depresivo en su máxima intensidad. El objetivo de la terapia es disminuir la intensidad de los síntomas procurando alcanzar la remisión total de los mismos.

Con respecto a la farmacoterapia, diversas guías terapéuticas afirman que la mayoría de antidepresivos, es decir, ISRS, IRSN, ATC, IMAO, mirtazapina y bupropión, tienen el mismo efecto terapéutico ^[33-40], por lo que no existe una ventaja desde este punto de vista al momento de seleccionar uno como medicamento inicial. Sin embargo cada guía menciona ciertas recomendaciones en la elección del antidepresivo basadas en las siguientes variables:

- Preferencia y percepción del paciente
- Antecedentes de respuesta a antidepresivos previos (si es que los hubiera consumido)
- Perfil de seguridad y tolerabilidad del medicamento

- Comorbilidades del paciente
- Interacciones medicamentosas
- Costo del tratamiento.

Las guías norteamericanas, si bien no recomiendan específicamente un antidepresivo como primera línea, sí recomiendan en uso de los ATC e IMAO como segunda línea [33-37]. Las guías europeas prefieren recomendar el uso de ISRS como primera línea, no guiados por su efectividad, sino porque este grupo de antidepresivos tiene un mejor perfil de seguridad y menos reacciones adversas que otros antidepresivos como ATC, IMAO y IRSN [38]. Las guías terapéuticas peruanas son más específicas con respecto al antidepresivo a elegir. Sin bien las guías nacionales también hacen mención de la igualdad en cuanto a eficacia entre antidepresivos, estas recomiendan el uso de ISRS como primera línea para el tratamiento del trastorno depresivo, enfocándose principalmente en sertralina y en fluoxetina, dejando a la mirtazapina, IMAO y ATC para los casos más severos o particulares [39,40]. La decisión de preferir a la fluoxetina y principalmente a la sertralina en las guías nacionales responde a un motivo de accesibilidad al medicamento, puesto que dichos medicamentos se encuentran mucho más disponibles en el mercado peruano que los demás ISRS. En caso de escogerse venlafaxina XR como tratamiento, sea de primera o segunda línea, las guías

recomiendan iniciar con una dosis de entre 37.5 y 75 mg una vez al día, escalándose la dosis de ser necesario, cuidando de no sobrepasar los 225 mg por día. El HNERM dispone únicamente de la presentación de venlafaxina XR 75 mg, así que es a partir de esta dosis que se empieza a escalar.

B. Fase de continuación

Existe la probabilidad de que en los meses siguientes a la remisión de la fase aguda del trastorno depresivo mayor, el paciente vuelva a experimentar una recaída y nueva exacerbación de los síntomas, estableciéndose lo que se denomina “recurrencia del trastorno depresivo”. Para evitar este tipo de problemas, las guías terapéuticas recomiendan la continuación de la farmacoterapia algunos meses luego de que la fase aguda ha sido tratada. De manera general se plantea la administración del mismo medicamento en las mismas dosis, aunque el tiempo de la terapia varía entre guías. Algunas recomiendan una duración de entre 4 y 9 meses ^[33-37,39] mientras que otras recomiendan 6 meses ^[38, 40].

C. Fase de mantenimiento

La fase de mantenimiento está dirigida a pacientes que cursan un cuadro de depresión refractaria o que presenten síntomas que deterioran de manera severa las funciones sociales, cognitivas o laborales del paciente (incapacidad para trabajar, múltiples intentos de suicidio, etc). En esta fase se

administra la terapia antidepresiva por un tiempo prolongado, el cual dependiendo de la severidad del cuadro, puede consistir de entre dos años hasta tratamiento permanente ^[39].

2.2.3 Trastornos de ansiedad

2.2.3.1 Generalidades

La ansiedad es una reacción fisiológica normal que se desata frente a la anticipación de peligro o amenaza, la cual está muy relacionada con la emoción del miedo. Los trastornos de ansiedad se caracterizan porque la persona experimenta cuadros de ansiedad excesivos y duraderos más allá de lo normal, los cuales causan un deterioro objetivo en la vida del paciente, tanto en el aspecto fisiológico como social.

2.2.3.2 Fisiopatología

Los trastornos de ansiedad y sus síntomas están relacionados con alteraciones tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico. A nivel central se describen irregularidades relacionadas con neurotransmisores tales como norepinefrina, serotonina, ácido gammaaminobutírico (GABA), neuropéptido Y, galanina y dopamina ^[41]; mientras que a nivel periférico, los síntomas apreciables de la ansiedad son provocados en gran proporción por alteraciones en la inervación autonómica simpática ^[41,42] dando como resultado los clásicos síntomas tales como palpitaciones, taquicardia, hipertensión arterial, nerviosismo, temores, sudoración,

nauseas, tensión muscular, alteración del sueño, falta de concentración, entre otros.

2.2.3.3 Etiología

La etiología de los trastornos de ansiedad es muy compleja y abarca tanto factores genéticos como psicosociales. Normalmente estos elementos están acompañados de diversos factores de riesgo tales como los mencionados a continuación ^[43]:

- Timidez o comportamiento inhibido en la infancia.
- Sexo femenino.
- Dificultades económicas.
- Estar divorciado o viudo.
- Haber estado expuesto a eventos estresantes en infancia o adultez.
- Tener parientes cercanos con trastornos de ansiedad.
- Historial de padres con trastornos mentales.
- Elevados niveles de cortisol en saliva por las tardes.

Es importante mencionar que los trastornos de ansiedad también podrían estar siendo provocados por condiciones médicas no diagnosticadas o el abuso de sustancias inductoras de ansiedad.

2.2.3.4 Epidemiología

La prevalencia de trastornos de ansiedad es muy variada según diversos estudios realizados en diferentes poblaciones. Se estima que en países occidentales, la prevalencia fluctúa entre 13.6 y

28.8% [44]. En el Perú se estima que existe al menos una prevalencia de 7.9% de personas con trastornos de ansiedad en general, dentro de los cuales el trastorno de ansiedad generalizada representa el 0.2% y el trastorno de fobia social el 1.4% [45].

2.2.3.5 Sub-clasificación

Los trastornos de ansiedad descritos en el DSM-V y el CIE-10 son diversos, diferenciándose tanto en la sintomatología como en el tratamiento indicado. En la tabla N°3 se observa la clasificación oficial de los trastornos de ansiedad en general.

Tabla N°3. Sub-clasificación de los trastornos de ansiedad con sus respectivos códigos CIE-10

F40	Trastornos de ansiedad fóbica
F40.0	Agorafobia
F40.1*	Trastorno de ansiedad social (fobia social)
F40.2	Fobias específicas (aisladas)
F40.8	Otro trastorno de ansiedad fóbica
F40.9	Trastorno de ansiedad fóbica sin especificación
F41	Otros trastornos de ansiedad
F41.0*	Trastorno de pánico
F41.1*	Trastorno de ansiedad generalizada
F41.2	Trastorno mixto de ansiedad-depresión
F41.3	Otro trastorno mixto de ansiedad
F41.8	Otro trastorno de ansiedad especificado
F41.9	Trastorno de ansiedad sin especificación
F06.4	Trastorno de ansiedad debido a otra condición médica
F93.0	Trastorno de ansiedad por separación
F94.0	Mutismo selectivo

*La utilización de venlafaxina XR, según la FDA, está aprobado únicamente en estos trastornos ^[15].

Para fines del estudio, en la tabla N°4 se describen los tres trastornos para los cuales la utilización de venlafaxina XR ha sido aprobada, los cuales si bien están incluidos dentro de trastornos de ansiedad, se diferencian principalmente por su cuadro clínico.

Tabla N°4. Características clave de los trastornos de ansiedad para los cuales se indica venlafaxina XR

Trastorno	Características específicas
Trastorno de ansiedad generalizada	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de una marcada ansiedad/preocupación, la cual es incontrolable y es desencadenada por diversas actividades o eventos (Ej. dificultades en el colegio o trabajo). • Acompañada de intranquilidad y tensión muscular.
Trastorno de ansiedad social (Fobia social)	<ul style="list-style-type: none"> • Existe un intenso e injustificado miedo a eventos o situaciones sociales en las cuales el paciente percibe que podría ser observado o juzgado. • El paciente evita encontrarse en esas situaciones.
Trastorno de pánico	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio inesperado y agudo de ataques de ansiedad intensos sin un desencadenante aparente. • Preocupación constante por parte del paciente frente a la ideación del próximo ataque de pánico, trayendo consigo cambios de estilos de vida negativos (Ej. Evitamiento de toda circunstancia que podría desencadenar el ataque de pánico).

2.2.3.6 Tratamiento

Teniendo en cuenta que los cuadros psiquiátricos de los trastorno de ansiedad son diferentes entre sí dependiendo de la etiología y la sintomatología, los tratamientos disponibles para el tratamiento de las mismas también suele ser diferente. De manera general los trastornos de ansiedad son tratados mediante psicoterapia y farmacoterapia ^[46]. La preferencia o complementariedad de uno sobre otro dependerá principalmente del paciente y del trastorno a tratar.

A continuación se mostrará de manera resumida las recomendaciones mencionadas por las principales guías internacionales y nacionales para el tratamiento de los tres trastornos de ansiedad que tienen como indicación aprobada venlafaxina XR.

Trastorno de pánico

Según la Guía Práctica para el Tratamiento de Pacientes con Trastornos de Pánico publicada por la American Psychiatric Association, este trastorno se aborda usando tanto psicoterapia como farmacoterapia. Se recomienda el uso de ISRS, IRSN, ATC e incluso las benzodiazepinas como terapia monofarmacológica inicial en la ausencia de comorbilidades relacionadas a trastornos del estado de ánimo, especialmente en aquellos pacientes que no tienen tiempo o recursos suficientes para acceder a psicoterapia. La guía

también recomienda la aplicación de terapia cognitivo conductual como tratamiento de primera línea ^[47].

La APA menciona de manera específica para venlafaxina XR que la dosis inicial del medicamento debería ser 37.5 mg/día, mientras que la dosis usual debería encontrarse entre 150 a 225 mg/día ^[47].

La utilización de venlafaxina XR frente a otros antidepresivos como tratamiento de primera línea no está desestimada (ya que clínicamente genera un efecto bastante similar), sino que estará basado en los siguientes criterios de elección:

- Preferencias del paciente.
- Riesgos y beneficios individuales.
- Historial de tratamientos pasados.
- Presencia de comorbilidades médicas o condiciones psiquiátricas.
- Disponibilidad del tratamiento.
- Costo del tratamiento.

Trastorno de ansiedad social

El trastorno de ansiedad social o fobia social usualmente responde de manera adecuada al uso de antidepresivos tales como los ISRS y los IMAO. Los principales ISRS aprobados son paroxetina, sertralina y fluvoxamina. Otros medicamentos también empleados para el tratamiento son las benzodiacepinas (clonazepam) y betabloqueadores (atenolol, nadolol o propranolol).

Venlafaxina XR también ha sido aprobada para el tratamiento de la fobia social, teniendo una dosificación recomendada de 75mg/día administrada en una sola dosis. El inserto menciona que no existe evidencia sobre el incremento de la eficacia a dosis mayores a la recomendada ^[15].

Los criterios para la elección del antidepresivo también influirán enormemente en el tratamiento. Estos criterios son los mismos explicados en el tratamiento de trastornos de pánico.

Trastorno de ansiedad generalizada

Se recomienda tanto la utilización de psicoterapia (terapia cognitivo conductual, terapia cognitiva o terapia de relajación aplicada) como primera línea de tratamiento para pacientes con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada.

Los antidepresivos también forma parte de las opciones de primera línea para el tratamiento. La FDA ha aprobado el uso de ISRS (escitalopram y paroxetina) y IRSN (duloxetina y venlafaxina) para mejorar el cuadro clínico de los pacientes adultos. Cabe mencionar que también es usual utilizar sertralina y fluoxetina para el tratamiento, sin embargo estos antidepresivos no han sido aprobados por la FDA en la actualidad.

La dosificación de venlafaxina XR usualmente es 37.5 mg/día como dosis inicial, mientras que la dosis ideal es 75 mg/día. Dependiendo de la severidad, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 225 mg/día ^[15].

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Tipo de estudio

La investigación desarrollada fue de tipo descriptivo y transversal.

3.2 Lugar y periodo de estudio

Las actividades pertinentes a la investigación se realizaron en la Sala de Archivo de Historias Clínicas y en la Farmacia de Salud Mental del hospital de cuarto nivel de atención "Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins". Para el estudio, se recolectaron datos de pacientes a los que se les dispensó venlafaxina XR en el periodo comprendido entre enero del 2014 y diciembre del 2015.

3.3 Materiales

a) Formato de recolección de datos

Se utilizaron los formatos Anexo N°1 para la recolección de los datos usados en el estudio de utilización, y Anexo N°2 para el estudio de consumo.

b) Historias clínicas

Las historias clínicas, utilizadas como fuente de información, fueron consultadas en la Sala de Archivo de Historias Clínicas del HNERM.

c) Registro de consumo de venlafaxina XR

El registro del número de cápsulas dispensadas por paciente fue consultado a través del software "Sistema de Gestión Hospitalaria", disponible en las computadoras de la Farmacia de Salud Mental en el HNERM.

3.4 Población

Se seleccionó y revisó un total de 104 historias clínicas perteneciente a pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que no presentaban criterios de exclusión descritos a continuación.

3.4.1. Criterios de Inclusión

- Historia clínica de paciente asegurado y registrado en el sistema de ESSALUD-HNERM que fue atendido en el Área de Salud Mental y que recibió la prescripción ambulatoria de venlafaxina XR (con nombre de marca Effexor XR) durante el periodo de estudio.

3.4.2. Criterios de Exclusión

- Historia clínica de paciente que no presenta un diagnóstico definido.
- Historia clínica se encuentre incompleta o no se encuentre disponible para su revisión.
- Historia clínica de paciente que al ingresar al HNERM ya recibía prescripción venlafaxina XR.

3.5 Metodología

3.5.1 Utilización de venlafaxina XR

Se consultó la base de datos de los pacientes a través del software "Sistema de Gestión Hospitalaria", y se seleccionó las historias clínicas de los pacientes ambulatorios que cumplían con los criterios de inclusión.

Se elaboró una lista que contenía el código de asegurado y nombre del paciente y se entregó dicho documento a la Sala de Archivo de Historias Clínicas para su ubicación y extracción.

El personal de la Sala de Archivo de Historias Clínicas proporcionó dichas historias clínicas en físico, las cuales fueron revisadas en el interior de dicho servicio.

Las historias clínicas que presentaban criterios de exclusión al momento de ser revisadas eran descartadas del estudio.

Los datos de las historias clínicas que cumplían los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión fueron extraídos con ayuda del Anexo N°1, los cuales al final de la etapa de recolección de datos se trasladaron a una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2014 para el estudio de utilización de venlafaxina XR.

3.5.1.1 Características de la muestra

Se extrajeron los datos de los pacientes desde la hoja de datos personales dentro de la historia clínica. La definición de las variables se encuentra en el Anexo N°3.

3.5.1.2 Estudio de la prescripción

En el análisis de prescripción se evaluó la relación prescripción-indicación y la posología del medicamento prescrito. Esta información fue extraída de las hojas de evolución del paciente y de las recetas únicas estandarizadas dentro de la historia clínica. El Anexo N°3 detalla las variables e indicadores usados.

3.5.1.3 Resultados del tratamiento

Los resultados del tratamiento y reacciones adversas observados durante la terapia con venlafaxina XR fueron extraídas de las hojas de evolución del paciente dentro de la Historia Clínica (Anexo N°3).

3.5.2 Consumo de venlafaxina XR

3.5.2.1 Estudio de consumo

Para el estudio de consumo de venlafaxina XR se imprimió el registro del número de cápsulas de Venlafaxina XR 75 mg dispensadas a todos los pacientes ambulatorios pertenecientes al Servicio de Salud Mental entre enero 2014 y diciembre 2015. Se accedió a dicho registro a través del software “Sistema de Gestión Hospitalaria” en la Farmacia de Salud Mental. A través de dicho software también se accedió al número total de habitantes asegurados pertenecientes al HNERM, el cual fue usado como variable “N° de Habitantes” en el cálculo.

Se calculó el consumo total de venlafaxina XR durante todo el estudio mediante el cálculo de Dosis Diaria Definida, utilizándose la siguiente fórmula:

$$\text{DDD}/1000\text{hab}/\text{día} = \frac{[\text{N}^\circ \text{ total cápsulas dispensadas} * \text{Potencia (mg)} * 1000]}{[\text{DDD Venlafaxina (mg)} * \text{N}^\circ \text{ días} * \text{N}^\circ \text{ Habitantes}]}$$

- Potencia: Cantidad de principio activo por cápsula de venlafaxina XR (75 mg).
- DDD Venlafaxina: Dosis Diaria Definida del medicamento establecida por la OMS (dosis de mantenimiento por día promedio asumida para un medicamento utilizado para su principal indicación^[48])
- N° días: Número de días (El periodo de estudio comprendió 730 días).

- N° Habitantes: Población total de habitantes asegurados pertenecientes al HNERM entre 2014 y 2015

Para el análisis de la tendencia de consumo de venlafaxina XR se utilizó el Anexo N°2 con el cual se extrajo el número de cápsulas de venlafaxina XR dispensadas mensualmente y se procedió a calcular la Dosis Diaria Definida utilizándose la fórmula indicada anteriormente. En este cálculo se consideró que el valor de “N° total de cápsulas dispensadas” correspondía a la cantidad de cápsulas dispensadas cada cuatro meses (en total seis cuatrimestres desde enero del 2014 a diciembre del 2015) y “N° días” correspondía la suma de días que poseían los 4 meses juntos.

Se elaboró una línea de tendencia considerando el primer cuatrimestre con el valor de 1, el segundo cuatrimestre 2 sucesivamente hasta el último cuatrimestre con el valor de 6, obteniéndose la fórmula de regresión lineal de consumo de venlafaxina XR.

$$y = mx + b$$

- y: DDD/1000hab/día cada cuatrimestre
- x: Número de cuatrimestre
- m: Variación cuatrimestral de DDD/1000hab/día
- b: Constante

3.6 Análisis estadístico

La construcción de la base de datos utilizada en el análisis de uso de venlafaxina XR y consumo de venlafaxina XR, así como la elaboración de la línea de tendencia del consumo de venlafaxina XR, el cálculo de la ecuación lineal y el coeficiente de correlación de dicha línea se realizaron en el software Microsoft Excel 2014.

La base de datos elaborada en Microsoft Excel fue importada al software libre “R” en su versión 3.4.0 para los cálculos estadísticos empleados en el estudio de utilización de venlafaxina XR, entre ellos el promedio, desviación estándar y frecuencia absoluta y relativa. Los gráficos de barra y los histogramas elaborados también se realizaron a través de dicho software libre.

IV. RESULTADOS

4.1 Utilización de venlafaxina XR

4.1.1 Características de la muestra

A. Sexo

El número de pacientes mujeres representó el 76.0% (n=79) del total de la muestra, poco más del triple de hombres, cuyo porcentaje fue 24.0% (n=25).

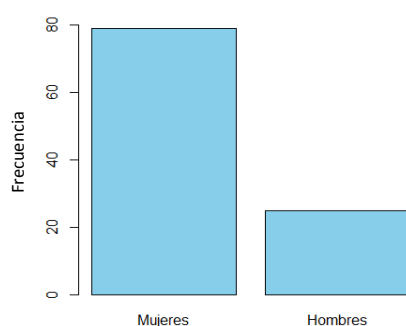


Gráfico N°2. Número de pacientes según sexo

B. Edad

La edad promedio fue de 50.0 años, con una desviación estándar de 15.9 años. El rango etario con mayor número de pacientes fue entre 50 y 60 años, representando el 28.8% (Gráfico N°3).

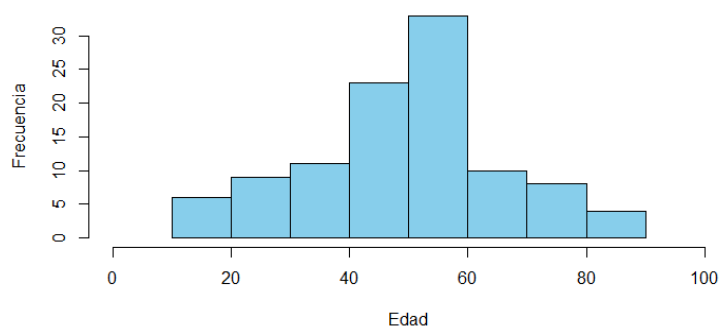


Gráfico N°3. Distribución etaria de los pacientes.

**Tabla N°5. Distribución de pacientes ambulatorios según sexo.
Servicio de Salud Mental del HNERM.
Enero 2014 y diciembre 2015.**

Variable	Mujeres	Hombres
Edad promedio (años)	50.9	47.4
Desviación estándar (años)	16.2	14.7
Edad mínima y máxima (años)	16 y 84	20 y 72
Rango de mayor frecuencia (años)	50 y 60	40 y 60
Porcentaje del rango de mayor frecuencia (%)*	25.3	48.0

*El valor calculado corresponde al porcentaje que representa el rango en el grupo de mujeres y hombres por separado.

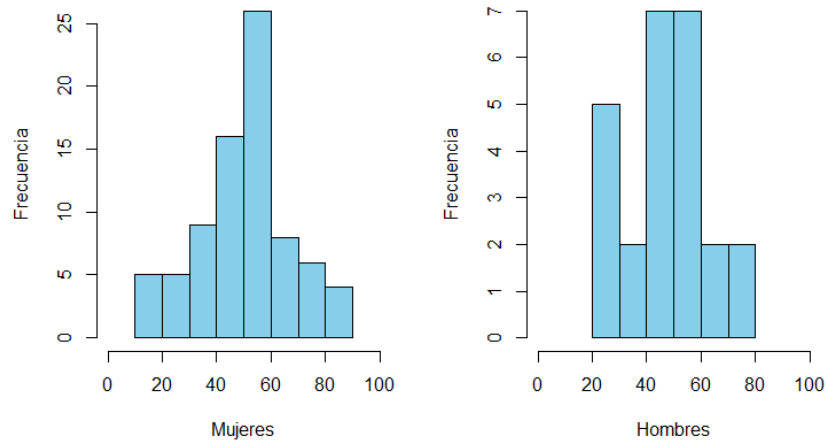


Gráfico N°4. Distribución etaria de pacientes según sexo

C. Diagnóstico principal

Tabla N°6. Diagnóstico principal en pacientes ambulatorios.
Servicio de Salud Mental del HNERM.
Enero 2014 y diciembre 2015.

CIE-10	Diagnóstico	n	%
F33	Trastorno depresivo recurrente	37	35.6
F41	Otros trastornos de ansiedad	23	22.1
F32	Episodio depresivo	12	11.5
F31	Trastorno afectivo bipolar	8	7.7
F34	Trastornos persistentes del estado de ánimo [afectivos]	7	6.7
F25	Trastornos esquizoafectivos	6	5.8
F06	Otros trastornos mentales debido a daños neuronales, disfunciones y enfermedades físicas	2	1.9
F20	Esquizofrenia	2	1.9
F50	Trastornos de la ingestión de alimentos	2	1.9
F60	Trastorno de personalidad específico	2	1.9
F28	Otros trastornos psicóticos no orgánicos	1	1.0
F40	Trastornos de ansiedad fóbica	1	1.0
F42	Trastorno obsesivo-compulsivo	1	1.0
TOTAL		104	100

A continuación se muestran los resultados de diagnósticos más prevalentes dependiendo del sexo.

**Tabla N°7. Diagnóstico principal en pacientes mujeres.
Servicio de Salud Mental del HNERM.
Enero 2014 y diciembre 2015.**

CIE-10	Diagnóstico	n	%
F33	Trastorno depresivo recurrente	28	35.4
F41	Otros trastornos de ansiedad	20	25.3
F31	Trastorno afectivo bipolar	7	8.9
F32	Episodio depresivo	7	8.9
F34	Trastornos persistentes del estado de ánimo [afectivos]	4	5.0
F25	Trastornos esquizoafectivos	3	3.8
F06	Otros trastornos mentales debido a daños neuronales, disfunciones y enfermedades físicas	2	2.5
F50	Trastornos de la ingestión de alimentos	2	2.5
F60	Trastorno de personalidad específico	2	2.5
F20	Esquizofrenia	1	1.3
F28	Otros trastornos psicóticos no orgánicos	1	1.3
F40	Trastornos de ansiedad fóbica	1	1.3
F42	Trastorno obsesivo-compulsivo	1	1.3
TOTAL		79	100

Tabla N°8. Diagnóstico principal en pacientes varones.
 Servicio de Salud Mental del HNERM.
 Enero 2014 y diciembre 2015.

CIE-10	Diagnóstico	n	%
F33	Trastorno depresivo recurrente	9	36.0
F32	Episodio depresivo	5	20.0
F25	Trastornos esquizoafectivos	3	12.0
F34	Trastornos persistentes del estado de ánimo [afectivos]	3	12.0
F41	Otros trastornos de ansiedad	3	12.0
F20	Esquizofrenia	1	4.0
F31	Trastorno afectivo bipolar	1	4.0
TOTAL		25	100

D. Comorbilidades

El 93.3% de los pacientes (n=97) padecían entre 1 y 6 patologías diferente del diagnóstico por el que fue prescrito venlafaxina XR, siendo la media 2.7.

Tabla N°9. Frecuencia de comorbilidades en pacientes ambulatorios. Servicio de Salud Mental del HNERM. Enero 2014 y diciembre 2015

CIE 10	Descripción	n	%
I10	Hipertensión esencial (primaria)	33	31.8
F60	Trastornos específicos de la personalidad	29	27.9
F41	Otros trastornos de ansiedad	23	22.1
F33	Trastorno depresivo recurrente	17	16.4
E03	Otro hipotiroidismo	14	13.5
E14	Diabetes mellitus, no especificada	10	9.6
M79	Otros trastornos de los tejidos blandos, no clasificados en otra parte	10	9.6
E78	Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y otras lipidemias	9	8.7
F43	Reacción al estrés grave y trastornos de adaptación	8	7.7
F34	Trastornos persistentes del estado de ánimo [afectivos]	6	5.8
F06	Otros trastornos mentales debidos a lesión y disfunción cerebral y a la enfermedad física.	5	4.8
F31	Trastorno afectivo bipolar.	5	4.8
G43	Migraña.	5	4.8
F50	Trastornos de la ingestión de alimentos	4	3.9
H40	Glaucoma.	4	3.9
M81	Osteoporosis sin fractura patológica	4	3.9
	Otros.	<4	

E. Antidepresivos previos

Los pacientes seleccionados utilizaron entre 0 y 6 antidepresivos antes de recibir una prescripción de venlafaxina XR, haciendo promedio de 2.7 antidepresivos previos. El 95% de dichos pacientes recibió al menos un antidepresivo previo, es decir, recibió venlafaxina XR 75mg como medicamento de segunda línea. Las tablas N°10 y 11 detallan el número y nombre del antidepresivo usado, respectivamente.

**Tabla N°10. Pacientes que recibieron antidepresivos previos a la prescripción de venlafaxina XR.
Servicio de Salud Mental del HNERM.
Enero 2014 y diciembre 2015**

		Nro. de antidepresivos previos							
		Ninguno	Uno	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	Seis	
n		5	13	28	30	15	5	4	
%		5	95						
TOTAL*		100							

*Del total de 104 historias clínicas se excluyeron 4 debido a que no contaban con registros claros de prescripciones previas de antidepresivos.

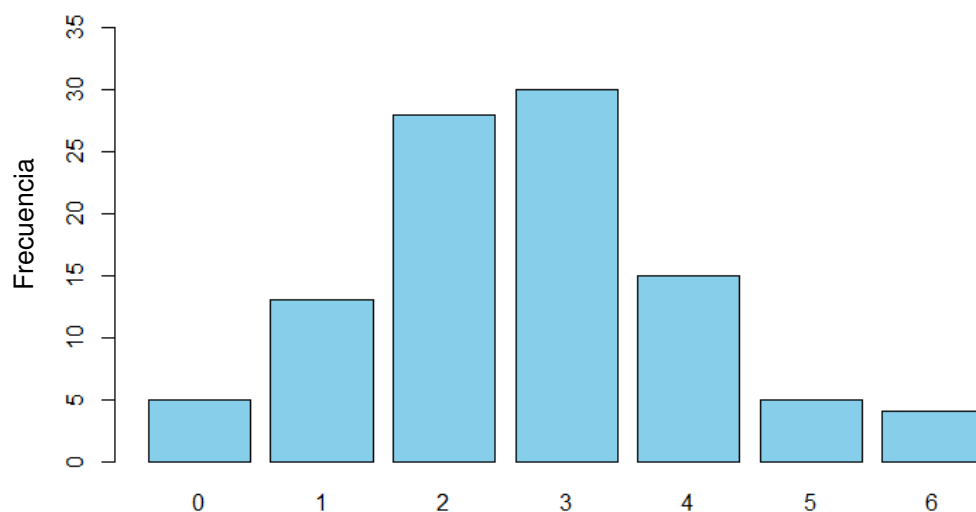


Gráfico N°5. Número de antidepresivos previos a la terapia con venlafaxina XR.

Tabla N°11. Antidepresivos prescritos antes de la primera prescripción de venlafaxina XR (n=100)

ATC	Antidepresivo	n	%
N06AB06	Sertralina	75	75.0
N06AB03	Fluoxetina	69	69.0
N06AX11	Mirtazapina	48	48.0
N06AA09	Amitriptilina	28	28.0
N06AA04	Clomipramina	20	20.0
N06AB05	Paroxetina	7	7.0
N06AB10	Escitalopram	6	6.0
N06AG02	Moclobemida	6	6.0
N06AX23	Desvenlafaxina	4	4.0
N06AF04	Tranilcipromina	1	1.0
N06AB04	Citalopram	1	1.0
N06AX16	Venlafaxina*	1	1.0
N06AX21	Duloxetina	1	1.0
N01AX03	Ketamina	1	1.0
---	Ninguno	5	5.0

*Liberación inmediata

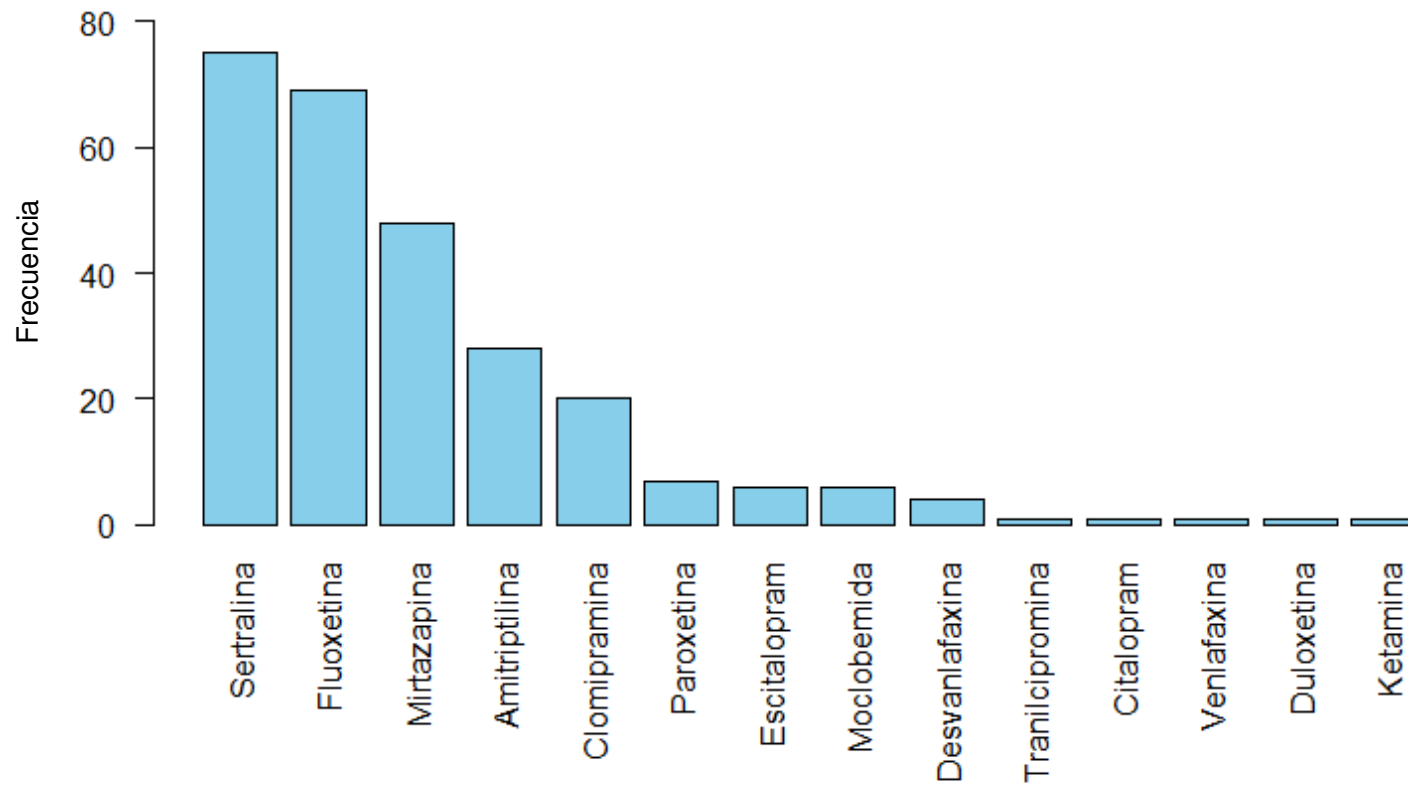


Gráfico N°6. Antidepresivos utilizados antes de la prescripción venlafaxina XR

F. Medicamentos prescritos concomitantemente con venlafaxina XR

Los pacientes recibieron entre 0 a 10 medicamentos conjuntamente con venlafaxina XR, haciendo un promedio de 3.9 medicamentos por paciente. La tabla N°12 detalla el número y la frecuencia de medicamentos prescritos junto con venlafaxina XR.

Tabla N°12. Medicamentos prescritos concomitantemente con venlafaxina XR

ATC	Nombre	Clasificación terapéutica	n	%
N03AE01	Clonazepam	Sedante	71	68.3
N05AA02	Levomepromazina	Sedante	20	19.2
N06AX11	Mirtazapina	Antidepresivo	19	18.3
N05BA12	Alprazolam	Ansiolítico	17	16.4
H03AA01	Levotiroxina sódica	Preparado tiroideo	14	13.5
N03AX09	Lamotrigina	Antiepiléptico	13	12.5
A10BA02	Metformina	Fármaco hipoglicemiante, excluidas insulinas	12	11.5
N03AG01	Ácido Valpróico	Antiepiléptico	11	10.6
A11DA01	Tiamina (B1)	Vitamina	11	10.6
N05AL01	Sulpiride	Antipsicótico	10	9.6
N05AH04	Quetiapina	Antipsicótico	9	8.7
C09AA02	Enalapril	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina	8	7.7
N03AX12	Gabapentina	Analgésico (neuropatía)	7	6.7
A02BC01	Omeprazol	Fármacos para úlcera péptica y reflujo gastroesofageal	7	6.7
B01AC06	Ácido acetilsalicílico	Agente antitrombótico	6	5.8
N04AA02	Biperideno	Agente anticolinérgico	6	5.8
N05AX08	Risperidona	Antipsicótico	6	5.8
C10AA05	Atorvastatina	Agente modificador de los	5	4.8

Tabla N°12. Medicamentos prescritos concomitantemente con venlafaxina XR

		lípidos		
N06AA04	Clomipramina	Antidepresivo	5	4.8
N06AB03	Fluoxetina	Antidepresivo	5	4.8
N05AH03	Olanzapina	Antipiscótico	5	4.8
H02AB07	Prednisona	Corticoide para uso sistémico	5	4.8
C07AA05	Propranolol	Agente betabloqueador	5	4.8
A02BA02	Ranitidina	Fármacos para úlcera péptica y reflujo gastroesofageal	5	4.8
C08CA01	Amlodipino	Bloqueador selectivo de canales de calcio con efectos principalmente vasculares	4	3.9
N05AX12	Aripiprazol	Antipiscótico	4	3.9
C09AA01	Captopril	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina	4	3.9
N02CA02	Ergotamina	Preparados antimigrañosos	4	3.9
C09CA03	Valsartán	Antagonistas de receptor de angiotensina II	4	3.9
N06AA09	Amitriptilina	Antidepresivo	3	2.9
P01BA02	Hidrocloroquina	Antireumático	3	2.9
C09CA01	Losartán	Antagonistas de angiotensina II	3	2.9
N02BE01	Paracetamol	Otros analgésicos y antipiréticos	3	2.9
	Otros		<3	

G. Estado del trastorno

De la muestra seleccionada, y guiándonos de las definiciones establecidas en el Anexo N°3, el 3.8% (n=4) de los pacientes recibieron venlafaxina XR por primera vez estando en el grupo “primera manifestación del trastorno”, 22.1% (n=23) en el grupo “episodios recurrentes”, 65.4% (n=68) en el grupo “crónicos constantes” y finalmente, 8.7% (n=9) en el grupo “agravación del estado crónico”.

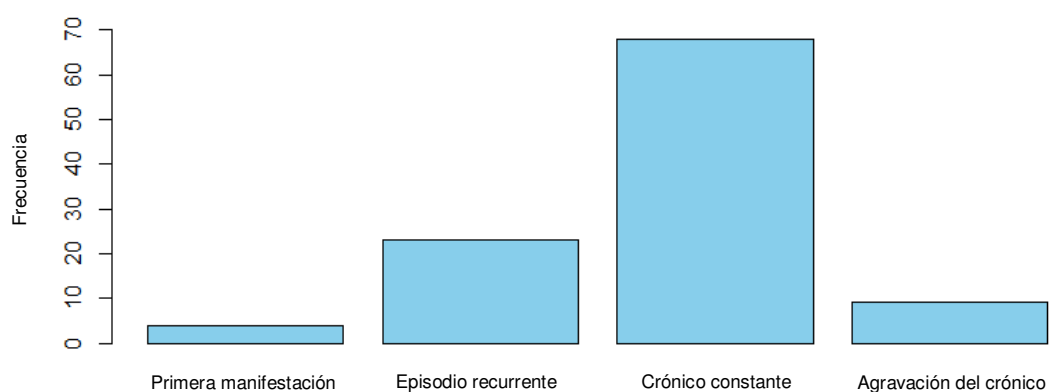


Gráfico N°7. Estado del trastorno principal al momento de prescribirse venlafaxina XR.

H. Psicoterapia

Solo 43.3% de los pacientes estudiados en general habían recibido psicoterapia antes de recibir la prescripción de venlafaxina XR. Los otros pacientes no presentaban antecedentes o registros de asistencia a psicoterapia en su historia clínica.

Con respecto al sexo se observó 52% de las pacientes femeninas lograron acceder a psicoterapia antes de recibir por primera vez venlafaxina XR, mientras que solo 40.5% de los varones la recibieron.

4.1.2 Estudio de la prescripción

A. Prescripción-indicación

Tabla N°13. Relación prescripción - indicación de venlafaxina XR

	CIE10	Descripción	n	%
Prescripción aprobada	F33	Trastorno depresivo recurrente	37	35.6
	F32	Episodio depresivo	12	11.5
	F41.1	Trastorno de ansiedad generalizada	2	1.9
	F40.1	Trastorno de ansiedad social	1	1.0
	SUBTOTAL		52	50.0
Prescripción no aprobada (off-label)	F41	Otros trastornos de ansiedad (excepto F41.1)	21	20.2
	F31	Trastorno afectivo bipolar	8	7.7
	F34	Trastornos persistentes del estado de ánimo [afectivos]	7	6.7
	F25	Trastornos esquizoafectivos	6	5.8
	F06	Otros trastornos mentales debido a daños neuronales, disfunciones y enfermedades físicas	2	1.9
	F20	Esquizofrenia	2	1.9
	F50	Trastornos de la ingestión de alimentos	2	1.9
	F60	Trastorno de personalidad específico	2	1.9
	F28	Otros trastornos psicóticos no orgánicos	1	1.0
	F42	Trastorno obsesivo-compulsivo	1	1.0
SUBTOTAL		52	50.0	
TOTAL GENERAL		104	100	

B. Análisis de la pauta terapéutica

La dosis inicial y máxima prescrita a los pacientes durante el periodo de estudio varió dependiendo de sus necesidades. La frecuencia de pacientes que recibieron determinada dosis se puede apreciar en la tabla N°14.

**Tabla N°14. Dosis inicial y máxima prescrita en pacientes.
Servicio de Salud Mental del HNERM.
Entre enero 2014 y diciembre 2015.**

	37.5 mg/día	75 mg/día	150 mg/día	225 mg/día
Dosis inicial				
N° pacientes (%)	2 (1.9)	74 (71.2)	28(26.9)	0 (0)
Dosis máxima				
N° pacientes (%)	1 (1.0)	44 (42.3)	55 (52.9)	4 (3.9)

De los registros de pacientes analizados, 66.3% (n=69) recibieron la indicación de consumir la dosis de venlafaxina XR cada 24 horas, 31.7% (n=33) cada 12h y solo el 2.0% (n=2) cada 8 horas.

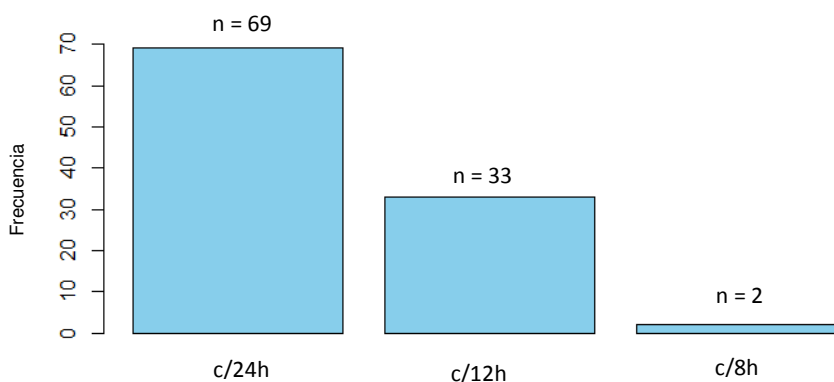


Gráfico N°8. Frecuencia de administración de venlafaxina XR.

4.1.3 Resultados del tratamiento

A. Evolución del tratamiento

Con respecto a los resultados obtenidos durante la terapia y dentro del periodo de estudio, 3.9% (n=4) de los pacientes lograron culminar el tratamiento, 13.5% (n=14) abandonaron el tratamiento sin aprobación médica, a 22.1% (n=23) se les suspendió la terapia por motivos de ineffectividad (n=17) o intolerancia a reacciones adversas (n=6), y por último, 60.6% (n=63) aún continuaban con la terapia antidepresiva hasta la finalización del periodo de estudio.

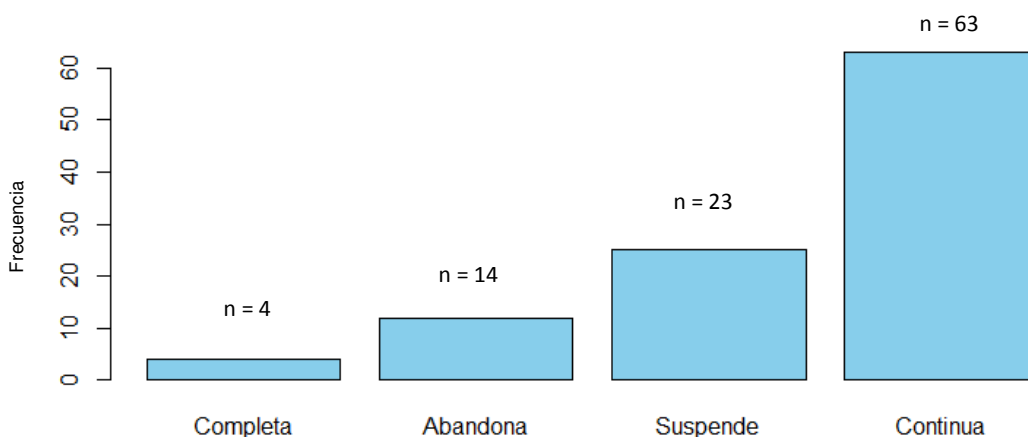


Gráfico N°9. Evolución del tratamiento con venlafaxina XR

B. Reacciones adversas a venlafaxina XR

Se calculó que de las 104 historias clínicas estudiadas, un 52.88% (n=55) reportaron manera escrita al menos una reacción adversa (tabla N°15).

Tabla N°15: Reacciones adversas en pacientes ambulatorios. Servicio de Salud Mental del HNERM. Enero 2014 y diciembre 2015 que recibieron venlafaxina XR.

Reacción adversa	n	%
Insomnio	11	10.58
Cefalea	6	5.77
Hipersomnio	5	4.81
Ansiedad	4	3.85
Constipación	4	3.85
Palpitaciones	3	2.88
Tremores	3	2.88
Mareos	3	2.88
Incremento de apetito	3	2.88
Incremento de peso	3	2.88
Hipertensión	3	2.88
Malestar	2	1.92
Somnolencia	2	1.92
Fatiga	2	1.92
Incremento de sudoración	2	1.92
Nerviosismo	2	1.92
Diarrea	2	1.92
Dolor abdominal	2	1.92
Caídas	2	1.92
Hipertonía	2	1.92
Amenorrea	1	0.96

**Tabla N°15: Reacciones adversas en pacientes ambulatorios.
Servicio de Salud Mental del HNERM.
Enero 2014 y diciembre 2015 que recibieron venlafaxina XR.**

		(continuación)
Amnesia	1	0.96
Alucinaciones	1	0.96
Alopecia	1	0.96
Dispepsia	1	0.96
Edema bucal	1	0.96
Flatulencia	1	0.96
Depresión agravada	1	0.96
Intentos suicidas	1	0.96
Retención urinaria	1	0.96
Confusión	1	0.96
Visión anormal	1	0.96
Sequedad bucal	1	0.96
Nauseas	1	0.96
Tinnitus	1	0.96
Reacción paranoica	1	0.96
Inversión del sueño	1	0.96
Hipoestesia	1	0.96
Paroniria	1	0.96
No reporta	49	47.12

4.2 Consumo de venlafaxina XR

4.2.1 Estudio de consumo

El consumo total de venlafaxina XR calculado durante todo el periodo de estudio viene dado por la siguiente ecuación:

$$\text{DDD}/1000\text{hab}/\text{día} = \frac{[\text{N}^\circ \text{ total cápsulas dispensadas} * \text{Potencia (mg)} * 1000]}{[\text{DDD Venlafaxina (mg)} * \text{N}^\circ \text{ días} * \text{N}^\circ \text{ Habitantes}]}$$

$$\text{DDD}/1000\text{hab}/\text{día} = \frac{[72204 * 75 * 1000]}{[100 * 730 * 1435446]}$$

$$\text{DDD}/1000\text{hab}/\text{día} = 5.17 \times 10^{-2}$$

Existe, además, un incremento cuatrimestral constante del consumo de venlafaxina XR de 0.4×10^{-2} DDD/1000habitantes/día, tal y como se puede apreciar en el gráfico N°10.

Tabla N° 16. Consumo cuatrimestral de venlafaxina XR.

Cuatrimestres	Cápsulas dispensadas	Número de días	DDD/1000habitantes/día
Primero	9842	120	4.29×10^{-2}
Segundo	11413	123	4.85×10^{-2}
Tercero	12564	122	5.38×10^{-2}
Cuarto	12354	120	5.38×10^{-2}
Quinto	11022	123	4.68×10^{-2}
Sexto	15009	122	6.43×10^{-2}

*Durante el estudio se encontró que en el quinto cuatrimestre, es decir, entre el periodo de julio y septiembre del 2015, existió un desabastecimiento de venlafaxina XR por parte del HNERM, por lo que se procedió a excluir dicho punto en el gráfico, a fin de obtener un coeficiente de correlación más exacto.

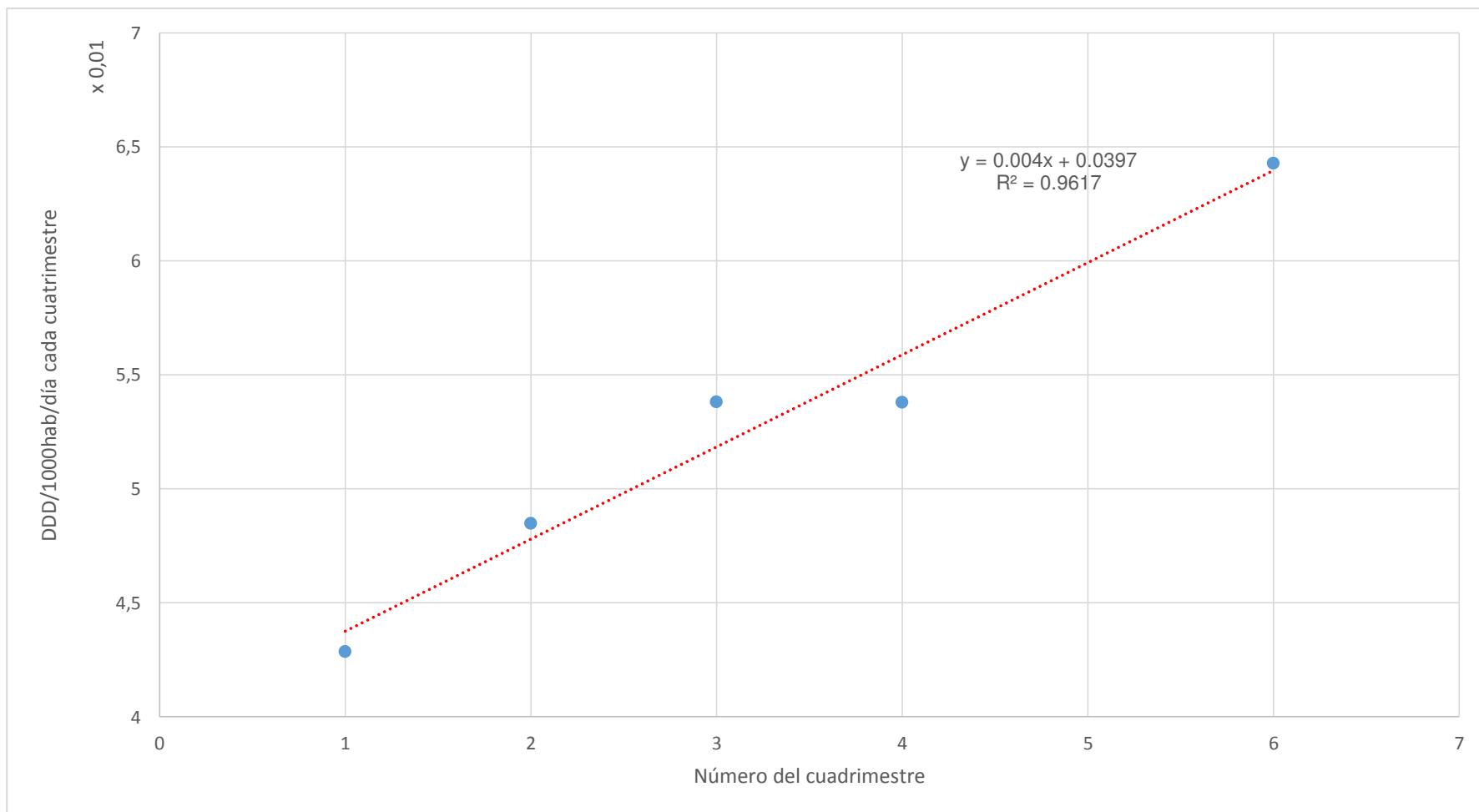


Gráfico N°10. Tendencia del consumo de venlafaxina XR expresado en DDD/1000hab/día cuatrimestral entre enero del 2014 y diciembre del 2015

V. DISCUSIÓN

Según los resultados obtenidos en este estudio de utilización y consumo de venlafaxina XR, se observa que de los pacientes ambulatorios atendidos en el Servicio de Salud Mental del HNERM que utilizaron el antidepresivo, las mujeres fueron las más afectadas (76,0%), lo que es coherente con lo reportado por diferentes autores ^[49,50] los cuales explican este hecho debido a diferentes razones tales como mayores niveles de estrógenos, menopausia, factores genéticos ^[51, 52], exposición a mayores niveles de estrés interpersonal y familiar ^[53, 54] y diferencias morfológicas neuronales ^[55, 56]; sin embargo también existen estudios en los que no se encuentra una relación directa entre sexo y prevalencia de trastornos afectivos ^[57].

Referente a la edad, existe coincidencia con otros investigadores quienes hallaron que el grupo de 50 a 60 años es el grupo etario más afectado por trastornos afectivos (28.8%), esto podría explicarse debido a que a esa edad la población empieza a experimentar diversas condiciones y cambios propios de la senescencia ^[58]; caso contrario ocurre con lo hallado por B. Bandelow y colegas, los cuales mencionan que en el caso particular de la ansiedad, la edad en que con más frecuencia se establece el trastorno es en la niñez, adolescencia o adultez temprana, y que a medida que se alcanza la senescencia, dichos trastornos desaparecen, por lo que el grupo a partir de los 50 años es menos afectado ^[59].

Los dos diagnósticos principales más frecuente en los que se prescribió venlafaxina XR son los “Trastornos depresivos recurrentes” y “Otros trastornos

de ansiedad”, lo cual concuerda con las prescripciones más comunes en cuando a antidepresivos en general ^[60]. Sin embargo es importante mencionar que, en la actualidad, el uso de antidepresivos no es exclusivo para el tratamiento de trastornos afectivos como la depresión y la ansiedad, sino que los prescriptores los han utilizado para el tratamiento de otras patologías, tanto psiquiátricas, relacionadas al dolor, entre otros ^[61]. En el presente estudio se observa que venlafaxina XR fue prescrita no solo para sus indicaciones aprobadas, sino que también para diversas patologías, las cuales se considerarían indicaciones off-label y se discutirán posteriormente.

De la población que recibió venlafaxina XR, 33% presentaba como comorbilidad principal la hipertensión esencial, situación en la que se debe tener en cuenta al momento de la prescripción debido a que la hipertensión arterial es una condición de precaución para venlafaxina XR ^[15], dado que este medicamento tiende a dosis usualmente superiores a 300mg/día a incrementar la presión arterial ^[62]. Analizando otras comorbilidades presentes se identificaron aquellas caracterizadas por generar discapacidad, estrés y dolor físico, de las cuales existen estudios que las vinculan con el desarrollo de los trastornos afectivos, como por ejemplo el hipotiroidismo ^[63-66], la diabetes ^[67-69] y la fibromialgia ^[70, 71].

El 5% de los pacientes recibió venlafaxina XR como antidepresivo de primera línea, mientras que el 95% de los pacientes restantes utilizó al menos un antidepresivo previo a la primera prescripción de venlafaxina XR. La preferencia por la utilización de venlafaxina XR como medicamento de segunda línea (luego de sertralina, fluoxetina y mirtazapina) concuerda con las guías terapéuticas y recomendaciones tanto nacionales e internacionales ^[33-40]. Los

antidepresivos más utilizados previa prescripción de venlafaxina XR fueron, en orden descendente, sertralina y fluoxetina, ambos ISRS, seguidos de mirtazapina, un antidepresivo tetracíclico. Esto nos indica que realmente el medicamento venlafaxina XR es utilizado según las recomendaciones de las guías nacionales. venlafaxina XR se suele prescribir como antidepresivo de segunda línea luego de los ISRS debido a estos últimos, especialmente sertralina, son medicamentos de similar efectividad, con un perfil de seguridad de mucho menor riesgo, de menor costo y mayor disponibilidad en el mercado peruano.

La farmacoterapia suele variar dependiendo de la evolución del paciente y la prevalencia de las patologías. El medicamento que más frecuentemente se prescribió concomitantemente con venlafaxina XR fue clonazepam (68.3% de los pacientes). Si bien el clonazepam es un medicamento utilizado principalmente como anticonvulsivante, en la mayoría de pacientes esta benzodiacepina es utilizada tanto para el tratamiento de los trastornos del sueño (insomnio) como para el tratamiento de la ansiedad ^[39], por lo que es muy usual verlo indicado en pacientes con trastornos afectivos. Levomepromazina es el segundo medicamento más frecuentemente prescrito junto con venlafaxina XR. Levomepromazina es un antipsicótico típico que se caracteriza por producir una sedación moderada, por lo que también es utilizado para el tratamiento de los trastornos del sueño antes que el tratamiento de la psicosis. Finalmente, si bien existen potenciales interacciones medicamentosas (principalmente aquellas que tenían niveles de riesgo D, tales como carbamazepina, fluoxetina, lopinavir, quetiapina y ziprasidona), no se

reportó en las historias clínicas ningún evento adverso relacionado a la interacción entre estos medicamentos y el antidepresivo.

En el presente estudio se corroboró que la mayor parte de los pacientes que recibieron la prescripción de venlafaxina XR pertenecían al grupo crónico constante (74.1%, entre pacientes del grupo “Crónico constante” y “Agravamiento de crónico”), es decir que llevaban más de 2 años recibiendo tratamiento antidepresivo sin alcanzar los objetivos terapéuticos. Datos similares se pueden observar en otros estudios donde se priorizó la prescripción del IRSN para aquellos pacientes crónicos, debido a que estos pacientes se benefician más de venlafaxina XR por la actividad antidepresiva adicional que provee la inhibición de la recaptación de noradrenalina ^[10]. Las definiciones tanto de “Crónico constante” como “agravamiento de crónico” se encuentran en el Anexo N°3.

Pese a que las guías recomiendan que el tratamiento farmacológico de los trastornos afectivos, principalmente la depresión, debería complementarse con psicoterapia, solo 43.3% de los pacientes tuvieron registros de tratamiento psicoterapéutico pese a que en el HNERM sí existen programas de psicoterapia. La falta de acceso de los pacientes a los programas de psicoterapia ya ha sido estudiado por otros investigadores, los cuales encontraron como limitantes el difícil acceso geográfico a los centros de terapia psicológica ^[72], bajos ingresos económicos ^[73], altos costo de la psicoterapia , extensa duración de la psicoterapia, incomodidad de hablar sobre temas personales y miedo a la estigmatización ^[74].

El análisis de prescripción-indicación toma como referencia a las indicaciones para las que fueron aprobadas venlafaxina XR por la FDA a través del inserto del producto original y comparándolas con los códigos CIE-10 ^[15]. Teniendo en cuenta lo anterior, venlafaxina XR fue prescrita en indicaciones aprobadas solo en el 50% de los pacientes, mientras que el otro 50% de prescripciones se clasificaron como off-label. Una indicación off-label no representa necesariamente una decisión errada, siempre y cuando esté basada en información científica pertinente, por lo que cada patología registrada en el estudio será analizada a continuación según el orden de frecuencia. A continuación se contrastará la decisión de prescripción de venlafaxina XR en indicaciones off-label con la evidencia disponible sobre su eficacia. En los casos particulares en los que la información sobre la eficacia de venlafaxina XR no se encuentre disponible por no existir estudios reportados se procederá a realizar la comparación con su versión de liberación inmediata, basándonos en que comparten las mismas propiedades farmacológicas, por lo que de realizarse un estudio clínico es lógico esperar resultados de efectividad similares.

A pesar de que venlafaxina XR fue prescrita apropiadamente en dos de los tres trastornos de ansiedad indicados en el inserto (Trastorno de ansiedad generalizada en 1.9% y trastorno de ansiedad social en 1.0%), existe un estudio que revelan su eficacia en otros tipos de ansiedad, tal es el caso del tratamiento del trastorno de estado mixtos de ansiedad y depresión ^[75] (20.2% de los pacientes). Por otro lado, si bien la prescripción de venlafaxina XR en pacientes con trastornos afectivos bipolares (7.7% de los pacientes) es controversial, e incluso se recomienda evitar su uso, este medicamento pueden

ayudar al tratamiento del trastorno si los estabilizadores del ánimo no funcionan [76, 77], sin embargo algunos estudios mencionan que venlafaxina liberación inmediata estaría más asociada al incremento del comportamiento maníaco en dichos pacientes [78, 79], por lo que esta decisión debería tomarse evaluando cuidadosamente los riesgos y beneficios. Con respecto a la distimia (6.7% de los pacientes), si bien es un trastorno afectivo similar a la depresión pero de menor intensidad, la utilización de venlafaxina XR no ha sido oficialmente aprobada, sin embargo hay estudios que revelan que su equivalente venlafaxina liberación inmediata tiene efectos positivos frente a este trastorno [80, 81], por lo que el uso de venlafaxina XR en pacientes con distimia podría resultar beneficioso. Se ha estudiado el impacto positivo que produce la adición de antidepresivos en la terapia del trastorno esquizoafectivo (5.8% de los pacientes), mostrándose resultados diversos [82-84], aun así son necesarios más estudios controlados que demuestren de una manera más precisa la efectividad de venlafaxina en el tratamiento de dicho trastorno. Por otro lado, aun cuando se recomienda no usar antidepresivos, incluido venlafaxina XR, en pacientes con esquizofrenia (1.9% de los pacientes), existen pequeños estudios publicados que demuestran disminución de los síntomas negativos propios del trastorno [85-87]. En el estudio se puede observar que venlafaxina XR había sido prescrita en dos pacientes con anorexia nerviosa, la cual está incluida dentro de los trastornos de la ingesta de alimentos. Si bien es común prescribir antidepresivos para el tratamiento de anorexia nerviosa [88-90], no hay registros publicados del uso de venlafaxina XR en estos casos. Venlafaxina XR fue prescrita en pacientes que tenían como diagnóstico principal trastornos de la personalidad específicos (1.9% de los pacientes), dentro de los cuales se

registró un caso de trastorno límite de la personalidad y un caso de trastorno antisocial de la personalidad. Venlafaxina liberación inmediata ha demostrado cierta eficacia en el tratamiento de algunos trastornos de la personalidad tales como el trastorno límite de la personalidad ^[91]. Venlafaxina XR fue prescrita en un paciente con diagnóstico “Otros trastornos psicóticos no orgánicos” (1% de los pacientes), esta prescripción, sin embargo, no ha sido aprobada para su uso, siendo incluso motivo de precaución, puesto que se han reportado casos en que el mismo antidepresivo, por su acción bloqueadora de la recaptación de noradrenalina, puede inducir al paciente a experimentar cuadros psicóticos ^[92,93]. Con respecto al tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo, venlafaxina sí ha presentado estudios con resultados favorables ^[94-99], especialmente con pacientes refractarios al uso de ISRS (antidepresivos de primera línea) ^[100].

La información técnica de venlafaxina XR establece como dosis inicial 37.5 - 75mg/día y como dosis máxima 225mg/día para sus indicaciones aprobadas (excepto para el trastorno de ansiedad social, que establece 75mg/día tanto para su dosis inicial como para su dosis máxima) ^[15]. Tal como se puede apreciar en los resultados del presente estudio, la dosis frecuente con que se inició el tratamiento fue 75mg/día, lo cual nos indica que los prescriptores usualmente tuvieron en consideración el inicio de la terapia con la dosis recomendada. Cabe resaltar que existieron casos en que venlafaxina XR fue prescrita con una dosis inicial de 150mg/día, evento que puede ser explicado por los diferentes grados de severidad que presentan los pacientes, antecedentes de fracaso terapéutico con otros antidepresivos, tiempo en que la persona sufre del trastorno, entre otros. Con respecto a la dosis máxima, el

58.88% de los pacientes alcanzó como dosis máxima 150mg/día, mientras que solo 4 pacientes lograron alcanzar una dosis máxima de 225mg/día. Esto podría atribuirse a la precaución que tenían los prescriptores para no exponer a los pacientes a reacciones adversas indeseadas. Estos resultados son bastante similares a los obtenidos por M. Linden y colegas ^[10], los cuales también obtuvieron como dosis inicial más frecuente la de 75mg/día, sin embargo en cuanto a la dosis máxima alcanzada, fue la de 75mg/día (no se incrementó la dosis), seguida de 150mg/día.

La frecuencia de administración de venlafaxina XR es muy importante. Al ser un medicamento de liberación extendida se recomienda que debe ser administrado en una sola dosis al día. El consumo de la dosis total dividida en dos o tres veces al día afectaría la farmacocinética del medicamento ^[15]. En el estudio se observó que gran proporción de las prescripciones (66.3%) siguieron las recomendaciones de administración de venlafaxina XR una vez cada 24 horas. Se encontró también que hubo un número importante de pacientes (33.7%) que recibieron la indicación escrita por parte del psiquiatra de consumir el medicamento cada 12 horas y cada 8 horas. No se han realizado estudios con respecto a la alteración farmacocinética de venlafaxina XR si es administrada en dosis divididas, así como tampoco se observó en la historia clínica algún tipo de justificación por la que los psiquiatras hayan fraccionado la dosis total de venlafaxina XR.

Los resultados obtenidos del tratamiento antidepresivo suele variar mucho y depende de diversas variables, tales como el curso de la enfermedad, fracaso terapéutico con otros antidepresivos, presencia de comorbilidades y acceso a psicoterapia. Algo que es relevante resaltar es que el 60.6% de los pacientes

aún continuaban con su tratamiento al finalizar el estudio. Esto podría explicarse por la larga duración del tratamiento de los trastornos afectivos sumando la fase aguda y la fase de mantenimiento, las cuales superan el intervalo de estudio (más de dos años). Un detalle importante fue la ausencia de registro de efectividad del medicamento mediante escalas comúnmente utilizadas en los estudios clínicos controlados, como por ejemplo la escala HAM-D-21, CGI o la Escala de Montgomery-Asberg para la depresión, lo que impidió una valoración objetiva de la evolución del paciente a través de la historia clínica. La decisión de suspensión de la terapia con venlafaxina XR fue debido a falta de efectividad y aparición de reacciones adversas. Los pacientes que abandonaron el tratamiento representaron el 13.5% siendo un dato relevante puesto que muy probablemente, estos mismos pacientes son los que regresarán a futuro con una agravación del trastorno mental que padecen, dificultando la labor de los profesionales de salud y generando mayor costo en el tratamiento. El grupo más reducido fue el de los pacientes que lograron culminar la terapia y tenían un registro de la finalización de su tratamiento (3.9%). Estos pacientes contaron con un certificado médico donde se especificaba la culminación positiva del tratamiento.

El 52.88% de los pacientes estudiados presentaron diversas reacciones adversas a venlafaxina XR durante el transcurso del tratamiento, las cuales estuvieron registradas en las historias clínicas. Particularmente los pacientes del servicio de salud mental experimentaron como reacciones adversas más frecuentes el insomnio (10.58%), seguido de cefalea (5.77%), hipersomnio (4.81%), ansiedad y constipación (ambos 3.85%), panorama que difiere con lo reportado en el inserto y en otros estudios recientes ^[101], los cuales si bien

mencionan al insomnio y el hipersomnio como reacciones adversas frecuentes, quien encabeza la lista son las náuseas, llegando incluso a estar presente en 30% de los pacientes ^[15], mientras que en el presente estudio solo está presente en 0.96%. Tal diferencia suele deberse a la ausencia de reporte de reacciones adversas por parte del paciente en las consultas médicas de seguimiento y a la reducida detección y registro de tales reacciones por parte del equipo de salud.

En el estudio de consumo se calculó que el número de dosis diarias definidas por cada 1000 asegurados por día en el periodo de estudio fue 0.0517. Esto significa que 0.0517 pacientes de cada 1 000, o si lo expresamos de mejor manera, 5.17 pacientes de cada 100 000 asegurados pertenecientes a la HNERM fueron tratados con la DDD de venlafaxina. Si bien el estudio se centra en venlafaxina XR, la OMS menciona como referencia de DDD a venlafaxina sin diferenciar el tipo de liberación, por lo que en el estudio se utilizó dicho valor ^[48]. Existe un estudio realizado en el mismo HNERM, en el que se calculó el valor de DDD/100 camas/día para sertralina 50mg (otro antidepresivo de primera línea) en pacientes hospitalizados durante el año 2010, obteniéndose un valor de 1.58 ^[102]. Este valor, si bien no se puede comparar directamente con el obtenido en el estudio, refleja que a comparación de sertralina 50mg, venlafaxina XR ha sido prescrita en pocos pacientes. Esto se explica debido a que venlafaxina XR es un medicamento de segunda línea que solo se prescribe si es que sertralina no ha alcanzado el objetivo terapéutico.

La utilización de venlafaxina XR tuvo un constante crecimiento cuatrimestral de 0.4×10^{-2} DDD/1000habitantes/día. Este incremento en la utilización de venlafaxina también se observa en el estudio realizado entre 2005 y 2013 en

Nueva Zelanda, donde se registró un crecimiento por 1.5 del valor de DDD/1000habitantes/día ^[103]. Otros estudios también indican que el crecimiento, no solo de venlafaxina, sino de los antidepresivos en general está en aumento ^[104-106]. Este incremento del consumo puede explicarse desde diferentes aristas. Teniendo en cuenta que los trastornos afectivos son patologías crónicas, el número de pacientes que recibe la prescripción de venlafaxina XR tiene a acumularse en el tiempo, por lo que a más pacientes, mayor es el consumo. A lo anterior se suma el hecho de que el número de pacientes que finalizan el tratamiento es menor en comparación al número de pacientes que inician el tratamiento, por lo que existe esa tendencia al incremento del consumo del antidepresivo. Otra explicación válida sería el incremento de la morbilidad con respecto a trastornos afectivos a través de los años, lo que involucra también un incremento del consumo del medicamento.

VI. CONCLUSIONES

Del análisis de utilización y consumo de venlafaxina XR 75 mg en pacientes psiquiátricos ambulatorios atendidos en el Servicio de Salud Mental del HNERM entre enero del 2014 y diciembre del 2015 se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1. La principal indicación por la que se prescribe la venlafaxina XR 75 mg es el trastorno depresivo recurrente, presente en 35.6% de pacientes.
2. En la mayoría de casos venlafaxina XR 75mg se prescribe como antidepresivo de segunda línea (95% de las prescripciones) en su dosis inicial y máxima recomendada.
3. Solo el 50% de las prescripciones de venlafaxina XR son realizadas en indicaciones para las cuales el uso del antidepresivo ha sido aprobado.
4. 0.0517 pacientes de cada 1 000 asegurados pertenecientes al HNERM fueron tratados con la DDD de venlafaxina.

VII. RECOMENDACIONES

A partir de los datos y conclusiones obtenidos del estudio de utilización y consumo de venlafaxina XR en pacientes psiquiátricos ambulatorios del HNERM, se brindan las siguientes recomendaciones a considerar para futuros estudios:

- Promover y realizar más estudios de utilización y consumo tanto de venlafaxina XR como de otros medicamentos psiquiátricos, a fin de fortalecer estadísticamente los resultados farmacoepidemiológicos nacionales.
- Promover estudios tanto analíticos como experimentales que evalúen las ventajas y desventajas de la prescripción off-label de venlafaxina XR.
- Realizar estudios farmacoeconómicos nacionales que comparen la relación eficiencia y costo del tratamiento entre venlafaxina XR y los antidepresivos clásicos utilizados.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dutta S, Kaul V, Beg MA, Sing NK, Dutta S, Bawa S, Anjoom M, Sindhu S, Negi A. A Comparative Drug Utilization Study of Depression Patients Between Tertiary Care Teaching Hospital and Private Practitioners of Dehradun City, Uttarakhand. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2015; 5(2): 45 – 49.
2. 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; 32: 479 – 493.
3. B Goodman, M Persson, J Miranda, P Skiold, B Wettermark, C Barbui, LL Gustafsson. Changes in the Utilization of Venlafaxine after the Introduction of Generics in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013; 11:383 – 393.
4. Memon A, Patel K. Drug use pattern of antidepressant agents in psychiatric patients – A Prospective study. *Journal of Medical Sciences*. 2013; 2(2): 33 – 36.
5. I Banerjee, B Roy, I Banerjee, B Sathian, M Mondol, A Saha. Depression and its cure: A Drug Utilization Study from a Tertiary Care Centre of Western Nepal. *Nepal Journal of Epidemiology* 2011; 1(5): 144 – 152.
6. Lahon K, Shetty HM, Paramel A, Sharma G. A Retrospective Drug Utilization Study of Antidepressants in the Psychiatric Unit of a Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical And Diagnostic Reseach*. 2011; 5(5): 1069 – 1075.

7. A Sicras-Mainar, R Navarro.Artieda, M Blanca-Tamayo, V Gimeno-de la Fuente, J Salvatella-Pasant. Comparison of escitalopram vs. citalopram and venlafaxine in the treatment of major depression in Spain: Clinical and economic consequences. *Current Medical Research and Opinion* 2010; 26(12): 2757 – 2764.
8. Khandker RK, Kruzikas DT, McLaughlin TP. Pharmacy and Medical Costs Associated With Switching Between Venlafaxine and SSRI Antidepressant Therapy for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2008; 14(5): 426 - 441.
9. Chen Y, Kelton CML, Jing Y, Guo JJ, Li X, Patel NC. Utilization, Price and spending trends for antidepressants in the US Medicaid program. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2008; 4: 244 – 257.
10. M Linden, K Ludewig, T Munz, W Dierkes. Dosage Finding and outcome of Venlafaxine treatment in psychiatric outpatients and inpatients: Results of a Drug Utilization Observation Study. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 197 – 2015.
11. Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Gonzalez MA, Casciano R. A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a Comparison of cost-effectiveness between Venlafaxine, SSRIs and TCAs. *Value in Health* 2001; 4(1): 16 - 31.
12. Einarson TR, Addis A, Mittmann N, Iskedjian M. Meta-analysis of venlafaxine, SSRIs, TCAs in the treatment of major depressive disorder. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 1998; 5(4): 205 - 216.
13. World Health Organization (WHO). *Introduction to Drug Utilization Research*. Oslo. 2003.

14. Sherman D, Clark J, Lanser J, White S. Extended release formulation of venlafaxine chlorhidrate. United States of America; US 6,274,171 B1, 2015.
15. Effexor XR® [Inserto]. Filadelfia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2015.
16. Kelsey JE. Dose-response relationship with venlafaxine. *Journal of Clinical psychopharmacology*. 1996; 16: 21 – 26.
17. Halverson JL, Bhalla RN, Andrew LB, Moraille-Bhalla P, Leonard RC, Bienenfeld D.. Depression: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. 2015 [citado el 29 Agosto 2015]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/286759-overview>.
18. Ramaswami R, Villarreal M, Pitta D, Carpenter J, Stebbing J, Kalesan B. Venlafaxine in management of hot flashes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(2):231-237.
19. Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C, Tol W et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2015;206(2):93-100.
20. Tajti J, Szok D, Majláth Z, Csáti A, Petrovics-Balog A, Vécsei L. Alleviation of pain in painful diabetic neuropathy. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2016;12(7):753-764.
21. Park P, Caballero J, Omidian H. Use of Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Pediatrics. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;48(1):86-92.
22. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.

23. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Mar. 64(3):327-37.]
24. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jul. 68(7):675-90
25. Sacher J, Neumann J, Fünfstück T, Soliman A, Villringer A, Schroeter ML. Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2011 Sep 2.
26. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999 May. 156(5):675-82.
27. Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, et al. Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *Am J Hum Genet*. 2003 Dec. 73(6):1271-81.
28. Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2010 Dec. 12(6):539-46.
29. Bruce ML. Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biol Psychiatry*. 2002 Aug 1. 52(3):175-84.
30. O'Hara MW, Neunaber DJ, Zekoski EM. Prospective study of postpartum depression: prevalence, course, and predictive factors. *J Abnorm Psychol*. 1984 May. 93(2):158-71.

31. La depresión [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2016 [citado el 12 de Septiembre 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/>
32. Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi" [Internet]. Insm.gob.pe. 2016 [citado el 12 de septiembre del 2016]. Disponible en: <http://www.insm.gob.pe/oficinas/comunicaciones/notasdeprensa/2014/033.html>
33. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 3ra edición. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2010.
34. American Psychiatric Association. Treating Major Depressive Disorder: A Quick Reference Guide. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2010: 1- 28.
35. Armstrong C. APA Releases Guideline on Treatment of Patients with Major Depressive Disorders. American Academy of Family Physicians. 2011; 83(10): 1224 – 1227.
36. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forclea MA, Owens DK. Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Annals of Internal Medicine. 2008; 149: 725 – 733.
37. Horsley L. ACP Guideline on Second-Generation Antidepressants for Depression Treatment. Annals of Internal Medicine. 2009; 80(3): 291 – 294.

38. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: The treatment and management of depression in adults. Manchester. 2009
39. Dirección de Salud Mental – Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud – Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Organización Panamericana de Salud. Guía técnica de diagnóstico y tratamiento de depresión en adultos de 18 a 65 años para médicos no psiquiatras. Lima. 2013.
40. Dirección General de Salud de las Personas, Dirección de Salud Mental – Ministerio de Salud. Guías de práctica clínica en salud mental y psiquiatría. Lima. 2008.
41. Sadock B, Kaplan H, Sadock V. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. 10ma edición. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
42. Freitas-Ferrari MC, Hallak JE, Trzesniak C, Filho AS, Machado-de-Sousa JP, Chagas MH, Nardi AE, Crippa JA. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literatura. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010. 30;34(4):565-80
43. NIMH » Anxiety Disorders [Internet]. Nimh.nih.gov. 2013 [citado el 19 de septiembre del 2016]. Disponible en: http://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders/index.shtml#part_145335 (04-05)
44. Michael T, Zetsche U, Margraf J. Epidemiology of anxiety disorders. Psychiatry. 2007;6(4):136-142.

45. Piazza M, Fiestas F. Prevalencia anual de trastornos y uso de servicios de salud mental en el Perú: resultados del estudio mundial de salud mental, 2005. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(1):30-8.
46. De Beurs E, van Balkom AJ, Van Dyck R, Lange A. Long-term outcome of pharmacological and psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: a 2-year naturalistic follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 1999 Jan. 99(1):59-67.
47. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. 2nd ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2009.
48. WHO collaborating Center for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2016 [Internet]. [citado el 21 de noviembre del 2016]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06AX16&showdescription=yes.
49. Lee C, Chiang Y, Huang J, Tantoh D, Nfor O, Lee J et al. Incidence of Major Depressive Disorder. *Medicine*. 2016; 95(15):e3110.
50. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey: I. Lifetime prevalence, chronicity, and recurrence. *J Affect Dis*. 1993;29:85–96
51. Sarubin N, Hilbert S, Naumann F, Zill P, Wimmer A, Nothdurfter C et al. The sex-dependent role of the glucocorticoid receptor in depression: variations in the NR3C1 gene are associated with major depressive disorder in women but not in men. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2016.

52. Da Silva B, Rovaris D, Schuch J, Mota N, Cupertino R, Aroche A et al. Effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 SNPs on major depressive disorder are influenced by sex and smoking status. *Journal of Affective Disorders*. 2016;205:282-288.
53. Rudolph K. Gender differences in emotional responses to interpersonal stress during adolescence. *Journal of Adolescent Health*. 2002;30(4):3-13.
54. Hampel Petermann F. Perceived stress, coping, and adjustment in adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 2006;38(4):409-415.
55. Tobet S, Handa R, Goldstein J. Sex-dependent pathophysiology as predictors of comorbidity of major depressive disorder and cardiovascular disease. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2013;465(5):585-594.
56. Kong L, Chen K, Womer F, Jiang W, Luo X, Driesen N et al. Sex differences of gray matter morphology in cortico-limbic-striatal neural system in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2013;47(6):733-739.
57. Fernandez-Pujals A, Adams M, Thomson P, McKechnie A, Blackwood D, Smith B et al. Epidemiology and Heritability of Major Depressive Disorder, Stratified by Age of Onset, Sex, and Illness Course in Generation Scotland: Scottish Family Health Study (GS:SFHS). *PLOS ONE*. 2015;10(11):e0142197.
58. Valvanne J, Juva K, Erkinjuntti T, Tilvis R. Major Depression in the Elderly: A Population Study in Helsinki. *International Psychogeriatrics*. 1996;8(3):437-443.

59. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2015; 17(3): 327 – 335.
60. Lahon K, Shetty H, Paramel A, Sharma G. A Retrospective Drug Utilization Study of Antidepressants in the Psychiatric Unit of a Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011; 5(5):1069-1075.
61. Laher S. A drug utilization review on antidepressants [Tesis doctoral]. Johannesburg: University of Witwatersrand, Faculty of Health Sciences; 2013.
62. Thase ME. Effects of Venlafaxine on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Original Data From 3744 Depressed Patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1998; 59(10): 502 – 508.
63. Hage MP, Azar ST. The Link between Thyroid Function and Depression. *Journal of Thyroid Research*. 2012; 2012: 1 – 8.
64. Dayan C, Panicker V. Hypothyroidism and Depression. *European Thyroid Journal*. 2013; 2(3):168-179.
65. Demartini B, Ranieri R, Masu A, Selle V, Scarone S, Gambini O. Depressive Symptoms and Major Depressive Disorder in Patients Affected by Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2014; 202(8):603-607.
66. Kikuchi M, Komuro R, Oka H, Kidani T, Hanaoka A, Koshino Y. Relationship between anxiety and thyroid function in patients with panic disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005; 29(1): 77 – 81.

67. Rustad J, Musselman D, Nemeroff C. The relationship of depression and diabetes: Pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36(9):1276-1286.
68. Holt R, de Groot M, Golden S. Diabetes and Depression. *Current Diabetes Reports*. 2014;14(6): 1 – 9
69. Andreoulakis E, Hyphantis T, Kandylis D, Iacovides A. Depression in diabetes mellitus: a comprehensive review. *Hippokratia*. 2012;16(3): 205-214.
70. Van Houdenhove B, Luyten P. Stress, depression and fibromyalgia. *Acta Neurologica Belgica*. 2006; 106(4): 149 – 156.
71. Gracely R, Ceko M, Bushnell M. Fibromyalgia and Depression. *Pain Research and Treatment*. 2012;2012:1-9.
72. Wei W, Sambamoorthi U, Olfson M, Walkup J, Crystal S. Use of Psychotherapy for Depression in Older Adults. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(4):711-717.
73. Blay S, Fillenbaum G, da Silva P, Peluso E. Use of Psychotherapy in a Representative Adult Community Sample in São Paulo, Brazil. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2014;202(9):688-694.
74. Mohr D, Hart S, Howard I, Julian L, Vella L, Catledge C et al. Barriers to psychotherapy among depressed and nondepressed primary care patients. *Annals of Behavioral Medicine*. 2006;32(3):254-258.
75. Gorman JPapp L. Efficacy of venlafaxine in mixed depression-anxiety states. *Depression and Anxiety*. 2000;12(S1):77-80.
76. Amsterdam J, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li S, Mao J, DeRubeis R. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive

- episodes: effectiveness and mood conversion rate. *The British Journal of Psychiatry*. 2016;208(4):359-365.
77. Amsterdam J, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li S, Mao J, DeRubeis R. Safety and effectiveness of continuation antidepressant versus mood stabilizer monotherapy for relapse-prevention of bipolar II depression: A randomized, double-blind, parallel-group, prospective study. *Journal of Affective Disorders*. 2015;185:31-37.
78. Antosik-Wójcińska A, Stefanowski B, Świącicki Ł. Efficacy and safety of antidepressant's use in the treatment of depressive episodes in bipolar disorder – review of research. *Psychiatria Polska*. 2015;49(6):1223-1239.
79. Patel R, Reiss P, Shetty H, Broadbent M, Stewart R, McGuire P et al. Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with depression? A retrospective electronic case register cohort study: Table 1. *BMJ Open*. 2015; 5(12):e008341.
80. Devanand D, Juszcak N, Nobler M, Turret N, Fitzsimons L, Sackeim H et al. An Open Treatment Trial of Venlafaxine for Elderly Patients With Dysthymic Disorder. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2004;17(4):219-224.
81. Kent J, Gorman K. SSRIs and SNRIs: broad spectrum of efficacy beyond major depression. *The journal of clinical psychiatry*. 1990;60(4):33-38.
82. Dawes S, Palmer B, Meeks T, Golshan S, Kasckow J, Mohamed S et al. Does Antidepressant Treatment Improve Cognition in Older People with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder and Comorbid Subsyndromal Depression. *Neuropsychobiology*. 2012;65(3):168-172.

83. Izáková L, Andre I, Halaris A. Combination therapy or monotherapy for the depressed type of schizoaffective disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009; 5: 91-101.
84. Levinson DF, Umapathy C, Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *The American Journal of psychiatry*. 1999; 156(8): 1138 – 1148.
85. Micallef J, Fakra E, Blin O. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression. *Encephale*. 2006; 32(2): 263 – 269.
86. Maze D, Shahal B, Saraf R, Melamed Y. Venlafaxine for the treatment of depressive episode during the course of schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004; 24(6): 653 – 655.
87. Cardinal R, Savulich G, Mann L, Fernández-Egea E. Association between antipsychotic/antidepressant drug treatments and hospital admissions in schizophrenia assessed using a mental health case register. *NPJ Schizophrenia*. 2015; 1: 15035.
88. Ramacciotti C, Coli E, Marazziti D, Segura-García C, Brambilla F, Piccinni A et al. Therapeutic options for binge eating disorder. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2013;18(1):3-9.
89. Marazziti D, Rossi L, Baroni S, Consoli G, Holander E, Catena-Dell'Osso M. Novel treatment options of binge eating disorder. *Current medicinal chemistry*. 2011; 18(33): 5159 – 5164.
90. Carter W, Hudson J, Lalonde J, Pindyck L, McElroy S, Pope Jr. H. Pharmacologic treatment of binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*. 2003;34(S1):S74-S88.

91. Markovitz PJ, Wagner SC. Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder. *Psychopharmacology bulletin*. 1995; 31(4): 773 – 777.
92. Safeekh APinto D. Venlafaxine-induced psychotic symptoms. *Indian Journal of Psychiatry*. 2009;51(4):308.
93. Dennison E, Raidoo B, Cruz R, Raidoo D. A Case of High-Dose Venlafaxine-Related Psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2013;33(1):134-136.
94. Pizarro M, Fontenelle L, Paravidino D, Yücel M, Miguel E, de Menezes G. An updated review of antidepressants with marked serotonergic effects in obsessive–compulsive disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2014;15(10):1391-1401.
95. Signorelli M, Concerto C, Battaglia E, Costanzo M, Battaglia F, Aguglia E. Venlafaxine augmentation with agomelatine in a patient with obsessive-compulsive disorder and suicidal behaviors. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2014; 2: 2050313X1456177.
96. Sansone RA, Sansone LA. SNRIs pharmacological alternatives for the treatment of obsessive compulsive disorder?. *Innovations in clinical neuroscience*. 2011; 8(6): 10 – 14.
97. Dell’Osso B, Nestadt G, Allen A, Hollander E. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006; 67(4): 600 – 610.
98. Phelps NCates M. The Role of Venlafaxine in the Treatment of Obsessive—Compulsive Disorder. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005; 39(1):136-140.

99. Denys D, Van Megen HJ, Van der Wee N, Westenberg HG. A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2004; 65(1): 37 – 43.
100. Narayanaswamy J, Viswanath B, Cherian A, Math S, Reddy Y. Venlafaxine in Treatment Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2014;26(3):E44-E45.
101. Wellington K, Perry CM. Venlafaxine extended-release: a review of its use in the management of major depression. *CN Drugs*. 2001; 15(8): 643 – 669.
102. Valderrama-Calderon JR. Características del consume de sertraline 50mg en pacientes hospitalizados en el Servicio de Salud Mental del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD durante el año 2010. [Tesis]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2010.
103. Ndukwe H, Tordoff J, Wang T, Nishtala P. Psychotropic Medicine Utilization in Older People in New Zealand from 2005 to 2013. *Drugs & Aging*. 2014;31 (10):755-768.
104. Kuehn B. Antidepressant Use Increases. *JAMA*. 2011; 306(20): 2207.
105. Adomaitiene V, Kadusevicius E, Kataiceva L. Trends in the use of antidepressant drugs in Lithuania. *European Psychiatry*. 2007; 22:S221.
106. McManus P, Mant A, Mitchell PB, Montgomery WS, Marley J, Auland ME. Recent trends in the use of antidepressant drugs in Australia, 1990-1998. *The Medical Journal of Australia*. 2000; 173(9): 458 – 461

IX. ANEXOS

Anexo N° 01

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS						
DATOS GENERALES						
PACIENTE:	_____				COD. HOJA:	_____
AUTOGENERADO	_____				EDAD:	_____
FECHA INICIO DX:	_____				SEXO:	M F
MOTIVO INGRESO:	_____				ESTADO:	S C V D
	_____				ESTUDIO:	I P S U

DX*:	_____					
	EPISODIO AGUDO CRONICO CTE.	RECURRENCIA AGRAVAMIENTO CRÓNICO				
ANTECEDENTES	_____	COMORBOS* _____				
	_____	_____				
	_____	_____				
	_____	_____				
TTO ANTERIOR AD:	o fluoxetina o sertralina o mirtazapina o amitriptilina	o clomipramina o desvenlafaxina o moclobemida o venlafaxina	TTO. >2FCOS	0	1	
TTO. VENLAFAXINAXR	(mg/d)	INICIO	FIN	# MESES		
DOSIS INICIAL:	M T N	_____	_____	_____		
	M T N	_____	_____	_____		
	M T N	_____	_____	_____		
DOSIS MÁXIMA:	M T N	_____	_____	_____		
FÁRMACOS:	_____		RAMS:	_____		
	_____			_____		
	_____			_____		
	_____			_____		
	_____			_____		
	_____			_____		
	_____			_____		
EVOLUCIÓN:	INICIO: _____					
	3 MESES: _____					
	6 MESES: _____					
	1 AÑO: _____					
OBSERVACIONES:	_____					

Piscoterapia
0 1

Continúa tto.
Suspende tto.

Abndona tto.
Culmina tto.

Anexo N° 02

Datos para análisis económico

Mes de estudio	ene-14	feb-14	mar-14	abr-14	may-14	jun-14	jul-14	ago-14	sep-14	oct-14
Número de cápsulas de venlafaxina XR 75mg dispensada										
Costo mensual total de venlafaxina XR 75mg										

Mes de estudio	nov-14	dic-14	ene-15	feb-15	mar-15	abr-15	may-15	jun-15	jul-15
Número de cápsulas de venlafaxina XR 75mg dispensada									
Costo mensual total de venlafaxina XR 75mg									

ANEXO N° 03

Matriz operacional de variables			
Variable	Dimensiones	Definición de dimensiones	Indicadores
Características de la muestra	Sexo	Sexo del paciente.	Hombre Mujer
	Edad	Años cumplidos por el paciente al momento de recibir venlafaxina XR por primera vez.	---
	Diagnóstico principal	Diagnóstico principal por el que fue prescrito venlafaxina XR.	---
	Comorbilidades	Enfermedades diagnosticadas en el paciente aparte del diagnóstico principal por el cual se prescribió venlafaxina XR por primera vez.	---
	Antidepresivos previos	Antidepresivos que había utilizado el paciente antes de recibir por primera vez venlafaxina XR.	---
	Medicamentos prescritos concomitantemente con venlafaxina XR	Medicamentos que se prescribieron concomitantemente con venlafaxina XR la primera vez que esta fue prescrita.	---
	Estado del trastorno	El diagnóstico principal del paciente al momento de recibir por primera vez la prescripción de venlafaxina XR puede encontrarse en uno de cuatro estados definidos a continuación.	<p><i>Primera manifestación</i> (El diagnóstico principal es descrito por primera vez en el paciente)</p> <p><i>Episodio Recurrente</i> (El diagnóstico principal suele agudizarse y remitir continua y cíclicamente)</p> <p><i>Crónico constante</i> (Los síntomas del diagnóstico principal se mantienen durante más de 2 años sin mejora ni empeoramiento)</p> <p><i>Agravación de crónico</i> (Los síntomas del diagnóstico principal empeoran con el tiempo, expresándose en una disminución marcada de la funcionalidad de la persona o aparición de pensamientos y comportamientos suicidas).</p>

Matriz operacional de variables

	Psicoterapia	Historial de realización de psicoterapia con el paciente antes de recibir por primera vez venlafaxina XR.	<p><i>Sí</i> (Si es que en la historia clínica existen registros de al menos uno de todos los tipos de psicoterapia ofrecidos por el HNERM, tales como terapia cognitivo conductual, ludoterapia, terapia racional-emocional y terapia Gestalt)</p> <p>No (Si es que el en la historia clínica no existen registros de que el paciente haya recibido psicoterapia por parte del HNERM o por servicios de salud privados)</p>
Estudio de la prescripción	Prescripción - indicación	Prescripción de venlafaxina XR frente a una indicación que ha sido aprobada por su fabricante y por las autoridades sanitarias.	<p><i>Prescripción aprobada</i> (Las indicaciones aprobadas por la FDA son el trastorno depresivo mayor, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico y trastorno de ansiedad social)</p> <p><i>Prescripción off-label</i> (Todo aquel diagnóstico principal por el que se prescribió venlafaxina XR que no corresponda a las prescripciones aprobadas)</p>
	Análisis de la pauta terapéutica	Dosis inicial, máxima y división de la dosis de venlafaxina XR la primera vez que fue prescrita.	<p><i>Dosis inicial</i> (37.5mg/día, 75mg/día, 150mg/día, 225mg/día)</p> <p><i>Dosis máxima</i> (37.5mg/día, 75mg/día, 150mg/día, 225mg/día)</p> <p><i>División de la dosis</i> (Cada 24 horas, 12 horas y 8 horas)</p>
Resultados del tratamiento	Curso del tratamiento	Estado final de la terapia del paciente al terminar el periodo de estudio.	<p>Completa</p> <p>Abandona</p> <p>Suspende</p> <p>Continúa</p>
	Reacciones adversas	Reacciones adversas registradas en la sección "Evolución del paciente" en las Historia Clínica durante el periodo de tratamiento con venlafaxina XR (No se encontraron Hojas de Reporte de RAMs en H.C.)	---