



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 043-2022

VENLAFAXINA
75 mg tabletas
(Liberación modificada)

PARA EL TRATAMIENTO DE DEPRESIÓN MAYOR

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de
Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, mayo de 2022

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***

*Unidad funcional de uso racional de medicamentos - **UFURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos – EETS y URM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Venlafaxina 75 mg tableta, para el tratamiento de depresión mayor. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión Rápida N° 043-2022. Lima, Perú. Mayo 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	4
1.1.1. Descripción de la condición clínica	4
1.1.2. Datos epidemiológicos	5
1.1.3. Tratamiento	5
1.2. Descripción de la tecnología de interés.	6
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	6
1.2.2. Farmacodinamia	6
1.2.3. Farmacocinética	7
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	8
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	8
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	8
2. PREGUNTA CLINICA	8
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	9
3.1. Estrategia de búsqueda	9
3.2. Criterios de inclusión	10
3.3. Criterios de exclusión	10
3.4. Estudios identificados y seleccionados	10
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA	11
4.1 SUMARIOS	11
4.2 GUIAS DE PRACTICA CLINICA	11
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	13
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	13
6.1 Revisiones Sistemáticas	13
2.2. Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados u otros estudios	13
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	18
7.1 Revisiones sistemáticas	18
7.2 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	21

7.3	VigiAccess	21
7.4	Eudrovigilancia	22
8.	DATOS DE CONSUMO	22
9.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	23
10.	RESUMEN	23
11.	CONCLUSIONES	25

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud – EsSalud solicita la inclusión de Venlafaxina 75 mg de liberación prolongada, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento de depresión mayor. En la solicitud se precisa 550 casos al año.

Denominación Común Internacional:	Venlafaxina
Formulación solicitada:	Venlafaxina 75 mg tableta Lib. Modificada.
Registro Sanitario¹:	9 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME:	Amitriptilina 25 mg tableta.

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

Los trastornos depresivos se caracterizan típicamente por un estado de ánimo bajo persistente, pérdida de interés y placer, trastornos neurovegetativos y energía reducida, lo que provoca diversos niveles de disfunción social y laboral. Los síntomas depresivos incluyen estado de ánimo deprimido, cambios de peso, cambios en la libido, trastornos del sueño, problemas psicomotores, poca energía, culpa excesiva, falta de concentración e ideación suicida, etc. En algunos casos el estado de ánimo no es triste, sino ansioso, irritable o plano.

El trastorno depresivo mayor (depresión mayor unipolar) es un síndrome clínico que afecta el estado de ánimo, las funciones neurovegetativas, la cognición y el comportamiento. Se caracteriza por la presencia de al menos de 5 de 9 síntomas casi todos los días durante 2 semanas o más y puede clasificarse en un espectro de leve a grave según el Manual diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, quinta edición (DSM-5)^{2,3} Los episodios graves pueden incluir síntomas psicóticos como paranoia, alucinaciones o incapacidad funcional. Además, los factores de riesgo incluyen depresión previa y antecedentes familiares de depresión. El duelo reciente, el estrés o una enfermedad médica pueden contribuir. Para la detección y el diagnóstico, los formularios de autoevaluación son útiles, pero el diagnóstico clínico es esencial.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso May 2022.

² Uptodate. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis. [Internet]. [actualizado 09 May 2022, citado 23 May 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=mayor%20depressive%20disorder%20dsm%205&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

³ Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. [Internet]. [citado 23 May 2022]. Disponible en: <https://www.eafit.edu.co/ninos/redde laspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf>

La detección positiva debe desencadenar la historia completa, el examen del estado mental, el tratamiento y el seguimiento. La mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento con medicamentos, psicoterapia o una combinación de ambos. Es primordial el seguimiento oportuno, considerando que la ideación suicida puede ocurrir antes y alcanzar su punto máximo durante el tratamiento, por lo que se recomienda un seguimiento temprano y cuidadoso.^{4,5}

1.1.2. Datos epidemiológicos

La depresión es una enfermedad frecuente en todo el mundo, pues se estima que afecta a unos 3.8% de la población, incluidos un 5% al 10% de los pacientes adultos en el entorno de atención primaria mientras que en un 5.7% de los adultos de más de 60 años. A escala mundial, aproximadamente 280 millones de personas tienen depresión. La depresión, en el peor de los casos, puede llevar al suicidio. Cada año se suicidan más de 700 000 personas. El suicidio es la cuarta causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años.

En países de todo tipo de ingresos, las personas que experimentan depresión a menudo no son correctamente diagnosticadas, mientras que otras que en realidad no padecen el trastorno son a menudo diagnosticadas erróneamente y tratadas con antidepresivos⁶.

Un total de 313 455 casos de personas con depresión fueron atendidos a nivel nacional durante el 2021 a través de los diversos servicios de salud mental, reflejándose un incremento de 12 % de casos en relación a la etapa x, informó la Dirección de Salud Mental del Ministerio de Salud (MINSA).⁷

1.1.3. Tratamiento⁸

Por lo general, se necesita hospitalización o consulta inmediata con un especialista para pacientes que representan una amenaza grave de daño para sí mismos o para otros (Recomendación fuerte) y se debe considerar para aquellos que están severamente deprimidos, especialmente si carecen de apoyo social o tienen complicaciones médicas o psiquiátricas.

- Opciones de tratamiento inicial recomendadas:

⁴ Bestpractice. Depression in adults. [Internet]. [actualizado 10 Mar 2021, citado 23 May 2022]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55>

⁵ Organización Mundial de la Salud. En: Notas descriptivas. Depresión. [Internet]. [citado 23 May 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>

⁶ Organización Mundial de la Salud. En: Notas descriptivas. Depresión. [Internet]. [citado 23 May 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>

⁷ Ministerio de Salud (MINSA). Más de 300 mil casos de depresión fueron atendidos durante el 2021, Lima, 2022 . Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC). Análisis de Situación de Salud. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/575899-minsa-mas-de-300-mil-casos-de-depresion-fueron-atendidos-durante-el-2021>

⁸ DynaMed. Major Depressive Disorder (MDD). [Internet]. [actualizado May 2022, citado 24 May 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/major-depressive-disorder-mdd>

- Para la depresión leve a moderada en adultos: La psicoterapia se recomienda como opción de tratamiento inicial en la mayoría de los casos (Recomendación fuerte)
 - Para la depresión moderada a severa, use una combinación de un antidepresivo más psicoterapia (Recomendación fuerte)
 - Para la mayoría de los pacientes, los medicamentos óptimos incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), mirtazapina o bupropión (Recomendación fuerte).
 - Si la paciente está embarazada, periodo de lactancia o lactando, individualizar el tratamiento médico si la psicoterapia ha fallado como único tratamiento.
 - Entre los eventos adversos importantes de la terapia antidepresiva, existe un mayor riesgo de suicidio, generalmente en los primeros 1 a 2 meses de tratamiento, en adultos jóvenes de 18 a 24 años.
- Después de un tratamiento agudo exitoso, se recomienda continuar la terapia durante 4 a 9 meses o durante al menos 6 meses después de lograr una remisión (Recomendación fuerte).
 - Al suspender los antidepresivos, se debe realizar una reducción gradual supervisada del medicamento durante 6 a 8 semanas para evitar el síndrome de interrupción (síntomas similares a los de la gripe, insomnio, desequilibrio, trastornos sensoriales e hiperexcitación). Se debe utilizar la reducción gradual al cambiar de antidepresivo.

1.2. Descripción de la tecnología de interés.

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada⁹

Venlafaxina 75 mg tableta.

Grupo farmacoterapéutico: Otros antidepresivos.

Código ATC: N06AX16

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina en seres humanos está asociado con su potenciación de la actividad de los neurotransmisores en el sistema nervioso central. Estudios preclínicos han mostrado que venlafaxina y su metabolito principal, Odesmetilvenlafaxina (ODV), son inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

⁹ Dirección General de Medicamentos-Digemid. Ficha técnica. UNICLOR® 0.5% Solución oftálmica (Venlafaxina) [Internet]. [actualizado May 2021, citado 27 May 2022]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTécnicas/ArchivosFichasTécnicas/2020/EN07954_FT_V01.pdf

Venlafaxina también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Venlafaxina y su metabolito activo reducen la capacidad de respuesta β -adrenérgica tanto tras la administración aguda (dosis única) como crónica. Además, éste fármaco y su metabolito (ODV) son muy similares en cuanto a su acción global sobre la recaptación de neurotransmisores y unión a receptores.

1.2.3. Farmacocinética¹⁰

Absorción

Al menos el 92% de venlafaxina se absorbe tras dosis orales únicas. La biodisponibilidad absoluta es del 40% al 45% debido al metabolismo presistémico. Tras la administración de venlafaxina de liberación prolongada, se logra el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV (metabolito principal, O-desmetilvenlafaxina) en el plazo de 5,5 horas y 9 horas, respectivamente. Cuando se administran dosis diarias iguales de venlafaxina bien como un comprimido de liberación inmediata o como comprimido de liberación prolongada, éste último proporciona una tasa de absorción más lenta, pero el mismo grado de absorción en comparación con el comprimido de liberación inmediata. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de venlafaxina y ODV.

Distribución

Venlafaxina y ODV a concentraciones terapéuticas se unen mínimamente a las proteínas plasmáticas humanas (27% y 30%, respectivamente).

Metabolismo

Experimenta amplio metabolismo hepático. Principalmente al metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV). Las semividas plasmáticas medias \pm DE de venlafaxina y ODV son 5 ± 2 horas y 11 ± 2 horas, respectivamente. Las concentraciones de estado estacionario de venlafaxina y ODV se alcanzan en los 3 días de tratamiento con dosis múltiples orales. Venlafaxina y ODV muestran cinéticas lineales en el intervalo de dosis de 75 mg a 450 mg/día.

Eliminación

Venlafaxina y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina en el plazo de 48 horas, o bien como venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos secundarios (27%). La media \pm DE del aclaramiento plasmático en el estado estacionario de venlafaxina y ODV son $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg y $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg, respectivamente.

¹⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS. Ficha técnica. Venlafaxina https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69150/FT_69150.htm

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

AGENCIAS REGULADORAS	INDICACIONES APROBADAS
EMA ¹¹	<ul style="list-style-type: none"> • Para el tratamiento de episodios depresivos mayores y para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores. <p>No obstante el ESTADO ACTUAL de Venlafaxina (como principio activo) está en la Decisión final de la Comisión Europea. Por la necesidad de armonizar en toda la UE.</p>
AEMPS ¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de episodios depresivos mayores. • Para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores. • Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. • Tratamiento del trastorno de ansiedad social. • Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.
FDA ¹³	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno de ansiedad generalizada. • Trastorno depresivo mayor. • Trastorno de pánico. • Fobia social.

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 9 registros sanitarios vigentes de Venlafaxina 75 mg tableta - Liberación Modificada

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Venlafaxina no se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.¹⁴

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Venlafaxina 75 mg tableta liberación prolongada no se encuentra incluido en el PNUME para el tratamiento de depresión mayor.¹⁵

2. PREGUNTA CLINICA

¿En pacientes con depresión mayor, el uso de Venlafaxina 75 mg tableta de liberación modificada en comparación con Amitriptilina 25 mg tableta, es más eficaz y seguro?

¹¹ European Medicines Agency (EMA). Topiramate. [Internet]. [actualizado 12 Mar 2008, citado 24 May 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/efexor>

¹² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Internet]. [actualizado Nov 2016, citado 23 May 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69150/FT_69150.html

¹³FDA. Elase-chloromycetin. FDA-Approved Drugs: FDA uses. [Internet]. [citado 25 May 2022]. Disponible en <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>

¹⁴ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [Fecha de consulta: May 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf>

¹⁵ Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.

Formulación PICO:

Población:	Pacientes con diagnóstico de depresión mayor refractarios a inhibidores de la recaptación de serotonina.
Intervención:	Venlafaxina 75 mg tableta de liberación modificada.
Comparador:	Amitriptilina 25 mg tableta.
Outcome (Desenlace):	Estabilización del cuadro depresivo. Eventos adversos. Calidad de vida.

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹⁶ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

Fuentes de información

- De acceso libre:

Bases de datos: The Cochrane Library, TripDataBase, Pubmed, The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), Medline, Scopus, Dialnet, BMJ Evidence-Based Medicine, CP Journal Club, Lexicomp - Comparación de medicamentos, Organización Mundial de la Salud (OMS), Guía clínica, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), British Medical Journal (BMJ), UpToDate, Association des infirmières et infirmiers autorisés de l'Ontari (RNAO), The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), American College of Physicians, Medical Association Canadienne (AMC), Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (REDETS), Instituto de investigación de tecnología en salud e investigación (IETSI), Health Technology Assessment International (HTAi), Emergency Care Research Institute (ECRI), The New England Journal of Medicine, INAHTA: The International Network of Agencies for Health Technology

¹⁶Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016; 21(4):123-5.

Assessment¹⁷, Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (EUnetHTA), Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), Red de Evaluación De Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA), Red Andina De Evaluación De Tecnologías Sanitarias (Raets), Centro Nacional De Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed¹⁸, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs.
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes).
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios.

No se identificó.

Guías de práctica clínica (GPC)

Se encontraron 1 guías de práctica clínica:

- España- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (REDETS).

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

¹⁷ The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). En: Revisión Rápida. [Internet]. [citado 24 May 2022]. Disponible en: <https://database.inahta.org/>

¹⁸ DynaMed. [Internet]. [citado 26 May 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/>

No se encontró ETS.

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

No se encontró Revisiones Sistemáticas que compararon la eficacia y seguridad del Venlafaxina 75 mg tableta de liberación modificada con Amitriptilina 25 mg tableta.

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

02 ECAS que compara directamente la eficacia y seguridad del Venlafaxina 75 mg tableta de liberación modificada con Amitriptilina 25 mg tableta.

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

Los sumarios, DYNAMED¹⁹ y UPTODATE²⁰ entre sus recomendaciones no refieren del uso explícito de Venlafaxina para el tratamiento en depresión mayor. Señalan a todo el espectro de fármacos cuya farmacodinamia se caracteriza por ser inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) como medicamentos óptimos para la mayoría de los pacientes.

4.2 GUIAS DE PRACTICA CLINICA

ESPAÑA²¹

La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (REDETS). Recomienda.

1. Tratamiento farmacológico.

A. Eficacia general

A	Los fármacos antidepresivos representan un tratamiento de primera línea en la depresión moderada o grave.
✓	En la depresión leve pueden considerarse otras estrategias terapéuticas antes que los fármacos antidepresivos.
D	Se recomienda el empleo de fármacos en aquellos pacientes con depresión leve y antecedentes de episodios moderados o graves.
D	Se recomienda el empleo de fármacos en depresión leve ante la presencia de otras enfermedades médicas o comorbilidad asociada.
✓	Se recomienda citar en el plazo máximo de 15 días a cualquier paciente con depresión que no reciba tratamiento farmacológico.

¹⁹DynaMed. Major Depressive Disorder (MDD). [Internet]. [actualizado May 2022, citado 27 May 2022]. Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/major-depressive-disorder-mdd#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS

²⁰Uptodate. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis. [Internet]. [actualizado 18 Nov 2018, citado 23 May 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=mayor%20depressive%20disorder%20dsm%205&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H21696456

²¹Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (REDETS). En: Guías de Práctica Clínica. [Internet]. [citado 25 May 2022]. Disponible en: <https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=detalle&id=98>



B. Eficacia comparativa de fármacos

A	Se recomiendan los ISRS como fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión mayor.
B	En caso de que un fármaco ISRS no sea bien tolerado debido a la aparición de efectos adversos, deberá cambiarse por otro fármaco del mismo grupo.
A	A los pacientes que reciban tratamiento con cualquier antidepresivo tricíclico y no lo toleren se les deberá prescribir un ISRS.
✓	Los ADT son una alternativa a los ISRS si el paciente no ha tolerado al menos dos fármacos de ese grupo o es alérgico a los mismos.
✓	Los nuevos fármacos podrían utilizarse en caso de intolerancia a los ISRS, guiándose por el perfil de sus efectos adversos.
B	Perfiles concretos de pacientes podrían aconsejar diferentes fármacos, guiándose más por los efectos adversos que por su eficacia.
A	La venlafaxina debe considerarse un tratamiento de segunda línea en pacientes con depresión mayor.

2. Psicoterapia

La terapia cognitivo-conductual (TCC)

1++	En general, la terapia TCC es tan efectiva como el tratamiento con antidepresivos en el abordaje de la depresión mayor (21).
1+	En la depresión leve, los formatos de TCC breves (entre 6-8 sesiones) resultan tan efectivos como los más prolongados (21).
1+	La combinación de tratamiento antidepresivo y TCC ofrece unos resultados superiores a cualquiera de esos tratamientos por separado en la depresión crónica o grave (21, 118).
1+	La terapia TCC parece ser mejor tolerada que los antidepresivos, especialmente en los casos más graves (120).
1+	La terapia TCC tiene un efecto protector independiente y acumulable a la medicación de mantenimiento contra las recaídas/recurrencia, siendo los casos con múltiples episodios previos o con síntomas residuales los que más se benefician por su alto riesgo de recaída (121, 122).

Las Guías Prácticas Clínicas (GPC) de Australia y Nueva Zelanda - 2020²² (El Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda) y EE.UU. - 2016²³ (Colegio Americano de Médicos). En sus pautas farmacológicas de práctica clínica para los trastornos del estado de ánimo de la depresión mayor. Señalan, dentro del conglomerado psicofármacos la selección de antidepresivos debe estar orientada a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y

²² Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. En: artículos de revisión. [Internet]. [citado 25 May 2022]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bdi.13035>

²³ American College of Physicians. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients with Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline. [Internet]. [actualizado Feb 2016, citado 25 May 2022]. Disponible en: https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M15-2570?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org#t1-M152570

norepinefrina). No precisan específicamente a la tecnología sanitaria objeto de evaluación (venlafaxina).

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Se realizó búsqueda de informes y evidencias científica sistemáticas disponibles en las diferentes bases de datos de Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS), con el objeto de suministrar información y soporte que respalden la toma de decisión en la práctica clínica sobre el uso de Venlafaxina 75 mg tableta (liberación modificada) para el tratamiento de depresión mayor. No obstante, no se encontró información alguna que respondan a la pregunta clínica.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

Se realizó búsquedas de informe y evidencia científica disponible en las diferentes bases de datos, con el objeto de responder la pregunta clínica. No obstante, no se encontró revisiones sistemáticas; sólo se halló evidencia comparativa directa en 02 ECAs sobre la eficacia/efectividad clínica del Venlafaxina frente a Amitriptilina para el tratamiento de la depresión mayor.

2.2. Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados u otros estudios

Sauer H, Helmhold SH, Dierkes W. (2003)²⁴ realizaron un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego que compararon venlafaxina ER (liberación prolongada) con amitriptilina ER a fin de confrontar la eficacia y seguridad en pacientes con depresión mayor.

Sólo se incluyeron pacientes ambulatorios de 18 a 65 años, con síntomas depresivos que debían estar presentes durante un mínimo de 14 días antes de la inscripción en el estudio, con una fase de tratamiento de seis semanas y una fase de reducción gradual de la dosis de una a dos semanas. Así mismo, la población e estuvo constituida por dos grupos:

- La población con intención de tratar (ITT, incluyó a todos los pacientes a los que se les había administrado el medicamento del estudio, independientemente del cumplimiento del protocolo o de la interrupción prematura)
- Población ATP (según protocolo, sólo incluyó pacientes que habían sido tratados y examinados en estricto acuerdo con el protocolo)

Se excluyeron aquellos con hipersensibilidad a venlafaxina o amitriptilina, tratamiento previo sin éxito con venlafaxina o amitriptilina, trastornos bipolares o psicóticos,

²⁴ Sauer H, Huppertz-Helmhold S, Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity. 2003 Sep; 36(5):169-75. doi: 10.1055/s-2003-43052

antecedentes de trastorno convulsivo (epilepsia) o aumento de las convulsiones, hipertensión arterial, riesgo suicida agudo, antecedentes de intento de suicidio, inicio de psicoterapia adicional, período de embarazo o lactancia, tratamiento con sumatriptán o un medicamento antipsicótico, terapia electroconvulsiva dentro de los 30 días antes de la selección, tratamiento con fluoxetina en los 30 días anteriores a la selección, tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) en los 14 días anteriores a la selección y hallazgos clínicamente relevantes relacionados con el examen físico. Para la población de ITT (intención de tratar) de 160 participantes fueron seleccionados 151; mientras que para la población ATP (según protocolo) de 160 participantes, fueron seleccionados 117 pacientes (60 pacientes en el grupo de venlafaxina ER y 57 en el grupo de amitriptilina ER).

	Venlafaxine ER	Amitriptyline ER	Total
Total study population	79	77	156
ITT population	76	75	151 (96.8%)
ATP population	60	57	117 (75.0%)

ITT = intent to treat
ATP = according to protocol

En relación a la **eficacia clínica**: La eficacia se evaluó utilizando las puntuaciones de la Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton 21 Ítem (HAM-D) y CGI (impresión clínica global)

Parameters	Venlafaxine ER (n = 79)	Amitriptyline ER (n = 77)
Age in years (mean ± SD)	48.5 ± 10.8	46.0 ± 10.9
Sex Male n (%)	26 (32.9%)	24 (31.2%)
Female n (%)	53 (67.1%)	53 (68.8%)
Weight in kg (mean ± SD)		
Male	77.0 ± 13.8	85.3 ± 10.7
Female	69.8 ± 12.7	70.9 ± 16.2
Prior history of depression	69.6%	63.6%
Duration of current depressive episode in weeks (mean ± SD)	11.5 ± 10.0	11.4 ± 12.0
- Previous antidepressive medication n (%)	29 (36.7%)	30 (39.0%)
- TCA/TetraCA	15 (19.0%)	18 (23.0%)
- Herbal antidepressants	9 (11.0%)	7 (9.0%)
- SSRI/SNRI	2 (3.0%)	4 (5.0%)
- Benzodiazepines	4 (5.0%)	4 (5.0%)
- Neuroleptics	2 (3.0%)	12 (16.0%)
- Other antidepressants	4 (5.0%)	2 (3.0%)

La no inferioridad basados en la disminución de las puntuaciones totales de HAM-D de los efectos de la terapia en la población ITT fueron $-10,05 \pm 0,71$ para venlafaxina ER y -

10,37 ± 0,71 para amitriptilina ER (p = 0,0042). En la población ATP fueron 10,63 ± 0,80 para venlafaxina ER y 11,01 ± 0,80 para amitriptilina ER. (p = 0,0103).

Mientras que las puntuaciones CGI (impresión clínica global) para el punto 1 (gravedad) se redujo en ambos grupos de tratamiento después de 6 semanas. La puntuación de mejora CGI (ítem 2) al final del tratamiento fue de 2,39 en el grupo de venlafaxina ER y de 2,32 en el grupo de amitriptilina ER de la población ITT. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Table 3 HAM-D-21 total score, CGI item 1 (severity) and item 2 (improvement) in the ITT population (LOCF); mean ± standard deviation. All differences not significant

	Venlafaxine ER (n = 76)	Amitriptyline ER (n = 75)
HAM-D-21		
- Week 0	23.6 ± 1.71	23.64 ± 1.84
- Week 6	13.1 ± 6.2	13.27 ± 6.50
- Mean reduction	-10.5 ± 5.8	-10.37 ± 6.49
CGI item 1		
- Baseline	4.54 ± 0.5	4.59 ± 0.62
- After 6 weeks	3.25 ± 1.12	3.24 ± 1.18
CGI item 2		
- Week 1	3.39 ± 0.83	3.51 ± 0.79
- Week 6	2.39 ± 1.21	2.32 ± 1.37

La venlafaxina ER tendió a ser superior a la amitriptilina ER en las primeras semanas de tratamiento: las tasas de respuesta en la población ATP después de dos semanas fueron del 6,7 % con venlafaxina ER frente al 5,3 % con amitriptilina ER. Luego de un aumento en la dosis en la segunda fase del tratamiento, las tasas de respuesta con amitriptilina ER tendieron a ser más altas. Después de 6 semanas en la población ITT fue del 39,5 % con venlafaxina ER y del 46,7 % con amitriptilina ER. Mientras en la población ATP, la tasa de respuesta fue del 41,7 % con venlafaxina ER y del 52,6 % con amitriptilina ER. Ninguna de las diferencias fue significativa.

Teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad según el CGI (ítem 1), se definió como respuesta la mejora de al menos un paso. Después de seis semanas no hubo diferencias significativas entre los grupos de poblaciones: ITT fueron 68,4 % con venlafaxina ER y 74,7 % con amitriptilina ER. La diferencia entre grupos fue aún menor en la población ATP (venlafaxina ER 76,7 %, amitriptilina ER 78,9%).

Asimismo, las respuestas no presentaron diferencias significativas con respecto al ítem 2 del CGI (mejoría): El porcentaje de casos clasificados como mejorados en el ATP después de tres semanas fue del 94,8 % con venlafaxina ER y del 85,5 % con amitriptilina ER. Después de seis semanas, los valores correspondientes fueron 88,9% o 92,3% respectivamente. En la población ITT fueron 92,9 % para venlafaxina ER y 85,1 % para amitriptilina ER después de tres semanas y 90,2 % y 93,4 % respectivamente después de seis semanas.

En cuanto a la medida de resultados secundarios, la evaluación de la atención (test de d2) exhibió solo una diferencia significativa a favor de venlafaxina ER con referencia al rango de variación (RV). Sin embargo, los exámenes de control de orina mostraron que algunos pacientes habían tomado benzodiacepinas durante el estudio, lo cual es una violación del protocolo. El análisis de covarianza de la población de ATP que excluye este posible factor de confusión reveló diferencias significativas a favor de venlafaxina ER.

Table 4 d2 test in the ATP population following exclusion of the benzodiazepine patients: pre-post-differences (mean \pm standard deviation; post: week 4 or last measured value); significant findings in covariance analysis (baseline as covariate)

	Venlafaxine ER	Amitriptyline ER	p-value from covariance analysis
Patient number	50	49	
Confusion error E_2 *			
- Baseline	13.0 \pm 28.3	11.7 \pm 30.5	
- Post	7.3 \pm 22.8	14.0 \pm 35.6	
- Difference	-5.7 \pm 17.2	2.3 \pm 15.2	0.015
Error source value E [%] *			
- Baseline	11.3 \pm 9.3	9.2 \pm 9.4	
- Post	5.9 \pm 6.6	7.8 \pm 11.4	
- Difference	-5.4 \pm 7.2	-1.4 \pm 7.3	0.014
Concentration performance CP *			
- Baseline	116.2 \pm 48.9	123.5 \pm 49.0	
- Post	158.6 \pm 48.4	147.3 \pm 64.5	
- Difference	42.3 \pm 39.4	23.8 \pm 42.3	0.036

* for explanation see text

Gentil et al. (2000)²⁵ realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego que compararon la venlafaxina versus amitriptilina a fin de investigar la eficacia y seguridad en pacientes ambulatorios con depresión mayor con o sin melancolía.

Se incluyeron 115 pacientes ambulatorios masculinos o femeninos de 18 a 55 años, si gozaban de buena salud general, manifestaban síntomas depresivos durante al menos 1 mes y tenían una puntuación inicial mínima de 20 en el HAM-D de 21 ítems con no más de una disminución del 20% en la puntuación entre la selección y el inicio (7 a 10 días).

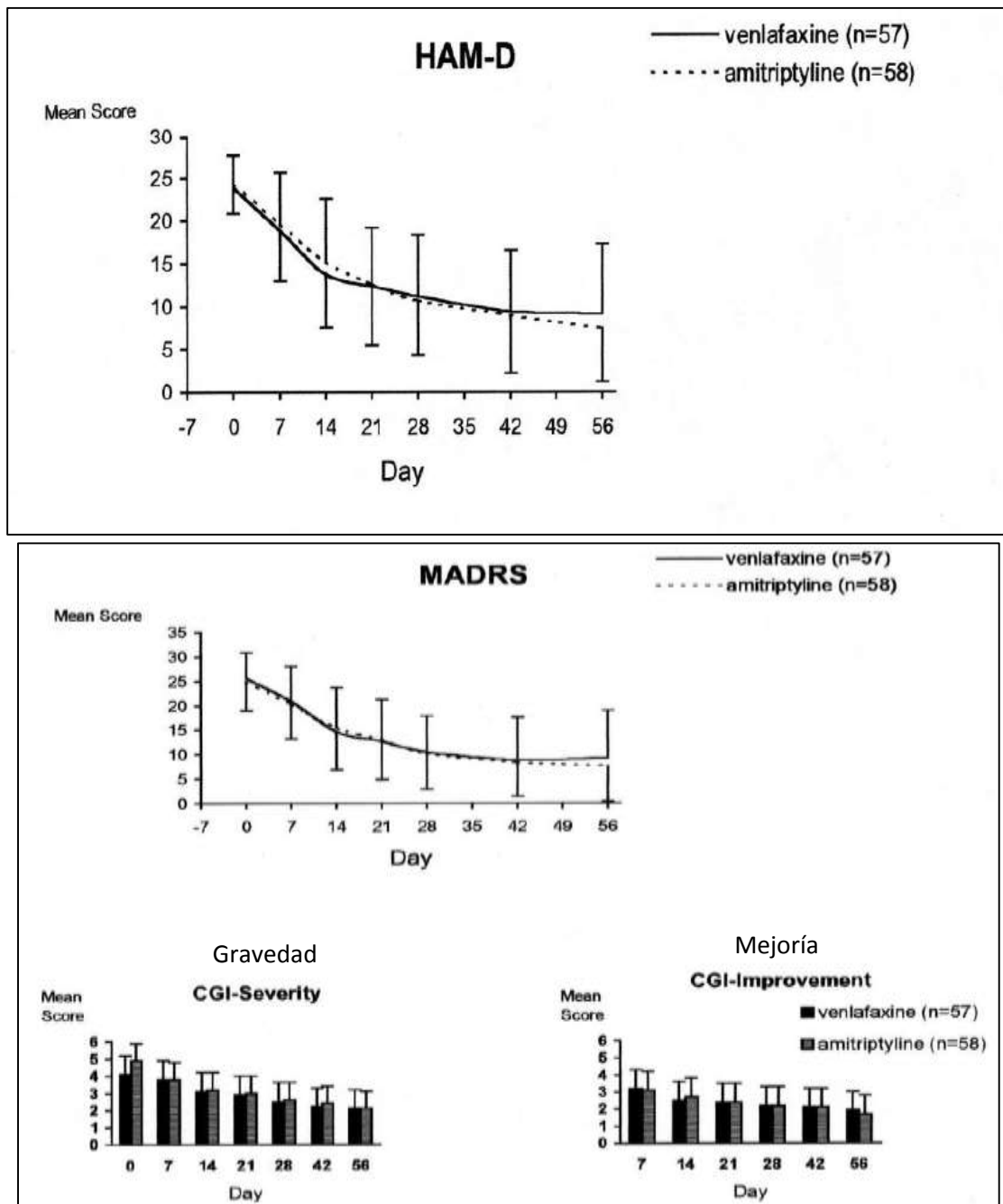
Fueron excluidos, participante con antecedentes de enfermedad física clínicamente significativa; tendencias suicidas agudas; antecedentes de un trastorno convulsivo; cualquier trastorno psicótico no asociado con depresión; personalidad o trastorno bipolar; sensibilidad conocida a venlafaxina o amitriptilina; uso de cualquier fármaco en investigación, fármaco antipsicótico o terapia electroconvulsiva dentro de los 30 días posteriores a la selección del estudio; uso de un inhibidor de la monoaminooxidasa dentro de los 14 días posteriores a la selección del estudio; uso de cualquier otro antidepresivo, ansiolítico (excepto lorazepam), sedante hipnótico (excepto zopiclona) o cualquier otro fármaco o sustancia psicotrópica dentro de los 7 días del inicio; antecedentes de dependencia de drogas o alcohol dentro de 1 año del inicio del estudio.

²⁵ Gentil et al. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. Journal of psychopharmacology (Oxford, England): 30 April 2010. [Internet]. [actualizado Feb 2016, citado 30 May 2022]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00733768/full?highlight=Abstract=amitriptyline%7Cvenlafaxine%7Cvenlafaxin%7Cmajor%7C amitriptylin%7Cfour%7Cfor%7Cdepression%7Cdepression>



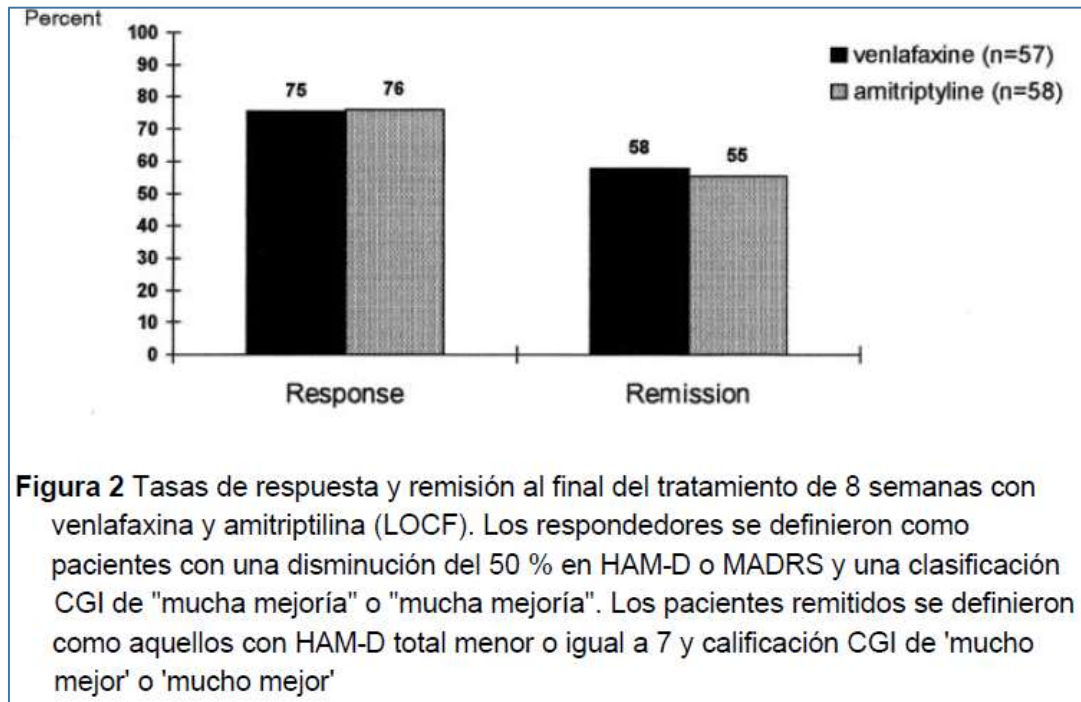
Respecto a la **eficacia** se evaluó utilizando las puntuaciones de la Escala de Evaluación de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), escala de depresión de Hamilton 21 Ítem (HAM-D) y CGI (impresión clínica global)

La eficacia en comparación con el pretratamiento, ambos grupos (venlafaxina y amitriptilina) tuvieron mejoras significativas en las puntuaciones de HAM-D, MADRS, CGI ($p < 0.001$); así mismo, no se detectaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a dichas puntuaciones.



Los ítems de HAM-D para suicidio, insomnio, retraso mental y ansiedad, hubo disminuciones significativas con el tratamiento en comparación con el pretratamiento, en ambos grupos, sin diferencias significativas entre los grupos.

La mejora en el total, puntuaciones y en las tasas de respuesta y remisión no mostró diferencias significativas entre los tratamientos en los subgrupos:



7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas

Sauer H, Helmhold SH, Dierkes W. (2003)²⁶ realizaron un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego que compararon venlafaxina ER (liberación prolongada) con la de amitriptilina ER a fin de confrontar la eficacia y seguridad en pacientes con depresión mayor. Se registraron eventos adversos bajo terapia activa en 119 casos (independientemente de la relación con la terapia). La frecuencia no difirió significativamente entre los grupos (venlafaxina ER: 70,9%; amitriptilina ER: 81,8%; p 0,109). Con respecto a los eventos adversos únicos, se produjo temblor en 4 casos con amitriptilina ER solamente (p 0,040). Se produjeron náuseas en 12 casos con venlafaxina ER y en 5 casos con amitriptilina ER (no significativo). Se informó dolor de cabeza en 6 casos bajo venlafaxina. Por el contrario, se informó en 12 casos bajo amitriptilina (no significativo). Los trastornos del sueño ocurrieron en cuatro casos en cada grupo.

Las reacciones adversas al medicamento ocurrieron con mayor frecuencia con amitriptilina ER (71,4 %) en comparación con venlafaxina ER (55,7 %) (p=0,041). No

²⁶ Sauer H, Huppertz-Helmhold S, Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity. 2003 Sep; 36(5):169-75. doi: 10.1055/s-2003-43052

hubo hallazgos clínicamente relevantes con respecto a los otros parámetros de seguridad.

No hubo casos de muerte u otros eventos adversos graves en relación con la medicación del estudio. No se observaron cambios clínicamente relevantes de los parámetros de laboratorio y parámetros vitales.

La mayoría de las interrupciones en el grupo de amitriptilina ER se debieron a la sequedad de boca. La boca seca ocurrió significativamente menos frecuente en el grupo de venlafaxina ER (26,6%) que en el grupo de amitriptilina ER (49,4%; $p = 0,003$). Otros efectos anticolinérgicos (estreñimiento, trastornos visuales y de la micción) no difirieron entre los grupos.

Table 5 Incidence of adverse drug reactions (relationship to venlafaxine ER or amitriptyline ER treatment not excluded)

Preferred term (WHO Code)	Venlafaxine ER (n = 79)		Amitriptyline ER (n = 77)		χ^2 test (only $p < 0.1$)
	n	%	n	%	
Skin and skin appendages	5	6.3	8	10.4	
Muscles and skeletal system	1	1.3	-	0.0	
Central and peripheral nervous system	9	11.4	13	16.9	
Visual disturbances	4	5.1	4	5.2	
Other sensory disorders	-	0.0	3	3.9	$p = 0.076$
Psychiatric disturbances	10	12.7	8	10.4	
Digestive tract	33	41.8	43	55.8	$p = 0.079$
Obstipation	8	10.1	9	11.7	
Dry mouth	21	26.6	38	49.4	$p = 0.003$
Urinary	10	12.7	4	5.2	
Liver and biliary variations	-	0.0	1	1.3	
Heart and circulatory system, general	1	1.3	3	3.9	
Arrhythmia	4	5.1	3	3.9	
Vascular changes (except heart)	-	0.0	1	1.3	
Respiratory tract	-	0.0	1	1.3	
Kidney and urinary tract	2	2.5	2	2.6	
Generalized disturbances	9	11.4	11	14.3	

Gentil et al. (2000)²⁷ realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego que compararon la venlafaxina versus amitriptilina a fin de investigar la eficacia y seguridad en pacientes ambulatorios con depresión mayor con o sin melancolía.

Más pacientes ($p = 0,012$) en el grupo de amitriptilina (86,4 %) que en el grupo de venlafaxina (66,7 %) informaron uno o más eventos adversos del estudio.

Los eventos más frecuentes (informados por más del 10% de los pacientes en al menos una visita):

²⁷ Gentil et al. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. Journal of psychopharmacology (Oxford, England): 30 April 2010. [Internet]. [actualizado Feb 2016, citado 30 May 2022]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00733768/full?highlight=Abstract=amitriptyline%7Cvenlafaxine%7Cvenlafaxin%7Cmajor%7Camitriptylin%7Cfour%7Cfor%7Cdepression%7Cdepression>

Tabla 2 Incidencia (%) de los eventos de estudio más comunes (>= 5%) durante el tratamiento

evento de estudio	Día 7	día 14	día 21	día 28	Día 42	día 56
Negativa	+	+	+	+		+
venlafaxina	63	57	57	56	56	77
amitriptilina	41	34	32	33	43	45
Cambios en el apetito						
venlafaxina	12					2
amitriptilina	-3	87	831	87	84	4
Hiperemesis arterial						
venlafaxina	0	0	2	2	6	0
amitriptilina	0	0	0	2	0	0
Estreñimiento						
venlafaxina	9	11	0	2	4	4
amitriptilina	7	20	32	22	24	18
Mareo						
venlafaxina	13	6		2	4	2
amitriptilina	6	9	831	11	6	16
Boca seca						
venlafaxina	+	+	+	+	+	+
amitriptilina	7	9	13			4
Color de orina						
venlafaxina		11	6		6	4
amitriptilina	52	0	2	82	2	0
Insomnio						
amitriptilina	52	0	2	82	2	0
Insomnio						
venlafaxina	+	4	9	7	7	7
amitriptilina	52	0	0	2	0	0
Náuseas						
venlafaxina	1	13	6	6		6
amitriptilina	3	5	5	4	82	2
parestesia						
venlafaxina	4	4	0	0	0	0
amitriptilina	3	5	5	7	6	2
Somnolencia						
venlafaxina	+					
amitriptilina	519	89	14	13	6	10
Transpiración						
venlafaxina	2	6	6	6	6	4
amitriptilina	0	4	5	2	4	6
alteración del gusto						
venlafaxina		0	0	0	0	0
amitriptilina	52	5	7	9	8	10
Tembor						
venlafaxina	9	4	2	4	4	2
amitriptilina	2	4	4	7	6	8

+ Diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los grupos de tratamiento.

Las reacciones adversas fueron el motivo de la interrupción prematura en seis (10%) pacientes tratados con venlafaxina y en tres (5%) pacientes tratados con amitriptilina.

Las principales reacciones adversas observadas en pacientes que interrumpieron prematuramente fueron: vómitos, mareos, visión borrosa, somnolencia (venlafaxina); erupción cutánea, somnolencia, sequedad de boca (amitriptilina).

Hubo una diferencia significativa entre los grupos con respecto a los cambios de peso desde el pretratamiento ($p < 0,05$). En el grupo de venlafaxina, hubo una pérdida de peso promedio de 1,4 kg y en el grupo de amitriptilina, hubo una ganancia de peso promedio de 2,9 kg.

Mientras que el 57 % de los pacientes con venlafaxina no tuvieron efectos secundarios significativos entre la segunda y la cuarta semana de tratamiento, a diferencia de los eventos adversos calificados en el 67 % de los mismos en amitriptilina.

7.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados.

No se halló ECAs que respondan a la pregunta clínica.

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)

El CENAFyT al 01 de junio de 2022 tiene 80 registros de reporte de reacción adversa asociada al principio activo Venlafaxina 75 mg tabletas (liberación modificada) en la base de datos nacional de farmacovigilancia.

7.3 VigiAccess²⁸

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1994 hasta el 2022 se recuperaron un total de 147 293 registros de sospechas de reacciones adversas del medicamento Venlafaxina divididos de la siguiente forma:

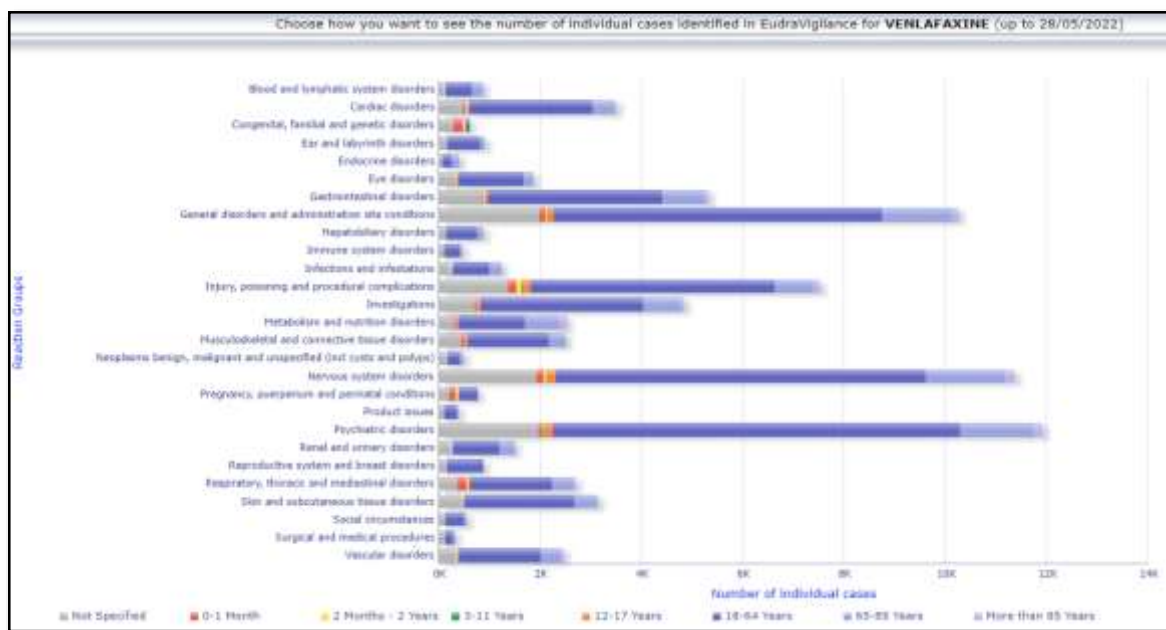
Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	Blood and lymphatic system disorders	1122
2	Cardiac disorders	5138
3	Congenital, familial and genetic disorders	756
4	Ear and labyrinth disorders	2087
5	Endocrine disorders	568
6	Eye disorders	3493
7	Gastrointestinal disorders	11943
8	General disorders and administration site conditions	23907
9	Hepatobiliary disorders	1180
1	Immune system disorders	1945
11	Infections and infestations	1653
12	Injury, poisoning and procedural complications	9777
13	Investigations	7259
14	Metabolism and nutrition disorders	3739
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	4055
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	501
17	Nervous system disorders	22140
18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	964
19	Product issues	1527
20	Psychiatric disorders	22083
21	Renal and urinary disorders	2114
22	Reproductive system and breast disorders	1947
23	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3781
24	Skin and subcutaneous tissue disorders	7480
25	Social circumstances	1294
26	Surgical and medical procedures	488
27	Vascular disorders	4352

Así mismo, en cuanto a las reacciones adversas relacionadas con Desórdenes psiquiátricos, tenemos entre los más destacados, desórdenes: del sistema nervioso central, psiquiátricos y gastrointestinales con 22140, 22083 y 11943 respectivamente.

²⁸ WHO. Uppsala Monitoring Centre. Venlafaxine. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 31 May 2022]. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>

7.4 Eudrovigilancia²⁹

En la base de datos EudroVigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta 14 de mayo del 2022 se reportaron 1009 casos de sospecha de reacciones adversas para Venlafaxina divididos de la siguiente forma:



8. DATOS DE CONSUMO³⁰

El consumo de Venlafaxina 75 mg tabletas (liberación modificada) reportado por los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud entre los años 2017 y 2021 fue 10095 unidades, se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

Los consumos comparados de Venlafaxina 75 mg tabletas (liberación modificada) en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud son:

IPRESS	CODIGO	PRODUCTO FARMACEUTICO	UNIDAD DE MANEJO	UNIDADES CONSUMIDAS				
				2017	2018	2019	2020	2021
EsSalud	011000054	Venlafaxina 75 mg	Tableta liberación prolongada	372 387	504 976	614 179	539 663	678 540
CONSUMO TOTAL				2 709 745 Unidades.				

²⁹ EMA. EudroVigilance. Chloranfenicol. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: 30 May 2022]. Disponible en: <https://www.adrreports.eu>

³⁰ Sistema Integrado de Suministro de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios. En: Acceso a la información. [Internet]. [Fecha de consulta: May 2022]. Disponible en: <https://appsalud.minsa.gob.pe/>

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos comparados del Venlafaxina 75 mg tableta reportados por el ESSALUD a DIGEMID.

CÓDIGO SAP	PRODUCTO FARMACÉUTICO	UNIDAD DE MANEJO	PRECIO PROMEDIO POR UNIDAD (S/)			
			2018	2019	2020	2021
011000054	Venlafaxina 75 mg	Tableta Liberación prolongada	0.89	0.73	0.58	0.58

Costo tratamiento por paciente al año

MEDICAMENTO	DOSIS	COSTO DIARIO S/	CANTIDAD POR MES S/	COSTO TRATAMIENTO PACIENTE S/	COSTO TRATAMIENTO/AÑO/PACIENTE S/
Venlafaxina 75 mg Tableta Liberación prolongada	75 mg c/24 horas.	0.73	21.90	21.90.	262.80

10. RESUMEN

El Seguro Social de Salud – EsSalud solicita la inclusión de Venlafaxina 75 mg de liberación prolongada, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento de depresión mayor. En la solicitud se precisa 550 casos al año.

El trastorno depresivo mayor (depresión mayor unipolar) es un síndrome clínico que afecta el estado de ánimo, las funciones neurovegetativas, la cognición y el comportamiento. Se caracteriza por la presencia de al menos de 5 de 9 síntomas casi todos los días durante 2 semanas o más y puede clasificarse en un espectro de leve a grave. A nivel mundial, la prevalencia de este cuadro clínico es del 6 %, y el riesgo de MDD a lo largo de la vida es aproximadamente el doble (11,1 %–14,6 %). Por lo tanto, MDD es un trastorno común que se encuentra en todos los países del mundo, independientemente del PIB, y una de cada cinco personas sufrirá un episodio de depresión en su vida.

Se cree que el mecanismo de la acción antidepresiva de venlafaxina está asociado con su potenciación de la actividad de los neurotransmisores en el sistema nervioso central Venlafaxina; también inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Se absorbe al menos el 92% tras dosis orales únicas; con una biodisponibilidad absoluta del 40% al 45%; se logra el pico de concentración plasmática de venlafaxina y ODV (metabolito principal, O-desmetilvenlafaxina) en el plazo de 5,5 horas y 9 horas, respectivamente. La Venlafaxina y ODV se distribuyen mínimamente sobre las proteínas plasmáticas de 27% y 30%, respectivamente. Experimenta amplio metabolismo hepático,



principalmente al metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV). La eliminación de éste y su metabolito se dan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina en el plazo de 48 horas.

Venlafaxina se encuentra aprobada por las Agencias Reguladores AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), FDA para el tratamiento de depresión mayor (trastornos/episodios depresivos mayores). No obstante, en EMA el estado actual de éste (como principio activo) está en la Decisión final de la Comisión Europea. Por la necesidad de armonizar en toda la UE para el tratamiento de episodios depresivos mayores y para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores.

Venlafaxina 75 mg tableta liberación prolongada no se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Así mismo, no se encuentra incluido en el PNUME para el tratamiento de depresión mayor ni alguna otra indicación.

Los sumarios, DYNAMED y UPTODATE entre sus recomendaciones no refieren del uso explícito de Venlafaxina para el tratamiento en depresión mayor. Señalan a todo el espectro de fármacos cuya farmacodinamia se caracteriza por ser inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) como medicamentos óptimos para la mayoría de los pacientes.

La guía de práctica clínica de: La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (REDETS) sugiere a los fármacos antidepresivos ISRS (inhibidores selectivo de la recaptación de la serotonina) como tratamiento de primera línea en la depresión mayor, en caso que un ISRS no sea bien tolerado debe cambiarse por otro fármaco del mismo grupo, los antidepresivos tricíclicos (ADT) son una alternativa a los ISRS si este último no es tolerado y hacen hincapié que la venlafaxina debe considerarse un tratamiento de segunda línea en pacientes con depresión mayor. Ante una respuesta parcial en los pacientes, recomiendan aumentar la dosis del fármaco hasta la dosis máxima terapéutica. Así mismo, señalan que la combinación de tratamiento antidepresivo y la psicoterapia ofrecen unos resultados superiores a cualquiera de los tratamientos por separado. No precisan específicamente a la tecnología sanitaria objeto de evaluación (venlafaxina).

En cuanto a la eficacia comparativa, no se encontró revisiones sistemáticas. Se hallaron 02 dos ECAs (Sauer H, 2003 y Gentil, 2000) en el que se comparó venlafaxina ER (liberación prolongada) con amitriptilina ER, a fin de confrontar la eficacia y seguridad en pacientes con depresión mayor. Mostrando que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En el marco de la seguridad, la frecuencia no difirió significativamente entre los grupos, con tendencia a más reacciones adversas para amitriptilina que venlafaxina: **Sauer H (2003)** reporta que la frecuencia de eventos adversos no difirió significativamente entre los grupos (venlafaxina ER: 70,9%; amitriptilina: 81,8%; p 0,109). Las reacciones adversas al medicamento ocurrieron con mayor frecuencia con amitriptilina (71,4 %) en



comparación con venlafaxina (55,7 %) ($p=0,041$). No hubo hallazgos clínicamente relevantes con respecto a los otros parámetros de seguridad. No hubo casos de muerte u otros eventos adversos graves en relación con la medicación del estudio. **Gentil (2000)**, sostiene que, significativamente más pacientes ($p=0,012$) en el grupo de amitriptilina (86,4 %) que en el grupo de venlafaxina (66,7 %) informaron uno o más eventos adversos del estudio; las reacciones adversas fueron el motivo de la interrupción prematura en seis (10%) pacientes tratados con venlafaxina y en tres (5%) pacientes tratados con amitriptilina. Las principales reacciones adversas observadas en pacientes que interrumpieron prematuramente fueron: vómitos, mareos, visión borrosa, somnolencia (venlafaxina); erupción cutánea, somnolencia, sequedad de boca (amitriptilina). Hubo una diferencia significativa entre los grupos con respecto a los cambios de peso desde el pretratamiento ($p < 0,05$). En el grupo de venlafaxina, hubo una pérdida de peso promedio de 1,4 kg y en el grupo de amitriptilina, hubo una ganancia de peso promedio de 2,9 kg. Mientras que el 57 % de los pacientes con venlafaxina no tuvieron efectos secundarios significativos entre la segunda y la cuarta semana de tratamiento, a diferencia de los eventos adversos calificados en el 67 % de los mismos en amitriptilina.

A la fecha, el CENAFyT tiene 80 registros de reporte de reacción adversa asociada al principio activo venlafaxina 75 mg tabletas (liberación modificada) en la base de datos nacional de farmacovigilancia.

El consumo de venlafaxina 75 mg tabletas (liberación modificada) reportado por los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud entre los años 2017 y 2021 fue 2'709,745 unidades.

El costo de venlafaxina 75 mg tabletas (liberación modificada) para el tratamiento de un paciente al año ascienda a s/ 262.80.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Venlafaxina 75 mg tableta de liberación modificada para el tratamiento de depresión mayor, el Equipo Técnico acuerda **NO incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	<p>Árbol de búsqueda</p> <p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> • (venlafaxine[MeSH] OR ISRS agents [MeSH] AND (major depression [tw])) AND amitriptyline[tw] OR ATC [tw]) • "venlafaxine"[All Fields] AND "major depression"[All Fields] AND "amitriptyline "[All Fields] • "major depressive disorder "[All Fields]) AND ("serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors"[All Fields]) AND ("amitriptyline"[All Fields]) • "major depression"[All Fields] AND "serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors"[All fields] • "serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors"[All fields] AND "depression"[All fields] • "Meta-analysis"[All fields] AND " serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors "[All fields] AND "MDD"[All fields] • (venlafaxine[MeSH] AND "serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors"[All fields] AND "depression"[All fields]) 	<p>0 M.A</p> <p>1 ECA</p>
	Cochrane	venlafaxine and amitriptyline with major depression
DYNAMED	Trastorno Depresivo Mayor.	00
UPTODATE	Depresión mayor unipolar: elección del tratamiento inicial	00
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (REDETS).	Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto	1 GPC
REAL COLEGIO DE PSIQUIATRAS DE AUSTRALIA Y NUEVA ZELANDA	Depresión mayor	0 GPC
COLEGIO AMERICANO DE MÉDICOS	Trastorno de la depresión mayor.	0 GPC