

# **Desvenlafaxina para el tratamiento de la depresión moderada a severa en pacientes con cáncer de mama usuarias de Tamoxifeno**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

## **Desvenlafaxina para el tratamiento de la depresión moderada a severa en pacientes con cáncer de mama usuarias de Tamoxifeno**

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2021

**Dr. Víctor Suarez Moreno**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dr. Fernando Donaires Toscano**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dr. Ericson Gutierrez Ingunza**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD**  
**PÚBLICA**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.*

## Autor

Loida Esenarro

## Revisores

Karen Huamán<sup>1</sup>

Ericson Gutierrez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

## Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Desvenlafaxina para el tratamiento de la depresión moderada a severa en pacientes con cáncer de mama usuarias de Tamoxifeno. Elaborado por Loida Esenarro. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2021. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 006-2021.

## **TABLA DE CONTENIDO**

MENSAJES CLAVE	7
INTRODUCCIÓN	8
I. INTRODUCCIÓN	10
II. OBJETIVO	11
III. MÉTODO	11
IV. RESULTADOS	14
V. CONCLUSIONES	16
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	17
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	17
VIII. FINANCIAMIENTO	17
IX. REFERENCIAS	18
X. ANEXOS	20

## MENSAJES CLAVE

- En Perú, la prevalencia de la depresión en mujeres con cancer de mama (estadío I o II) ha sido reportada en un rango de 21.9% a 25.6%, y por niveles en un 16.9% para síntomas leves, 6.3% moderado y 2.4% severo. El tratamiento antidepresivo usado en primera línea, como los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhiben la CYP2D6 en diferentes grados. Los nuevos agentes antidepresivos han mostrado un mejor perfil en su prescripción conjunta. Algunos recomiendan evitar fármacos como la paroxetina y fluoxetina para el tratamiento conjunto. La literature sugiere que los antidepresivos más seguros son la Venlafaxina, Desvenlafaxina y Mirtazapina.
- La Desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la Venlafaxina, es un antidepresivo de la clase de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina. La desvenlafaxina inhibe la recaptación de neurotransmisores en los transportadores de serotonina, noradrenalina y dopamine
- Se identificó un ensayo clínico abierto, de tipo farmacocinético y dos GPC. No se encontraron ETS o Evaluaciones económicas en la región.
- La evidencia en relación a la interacción de la Desvenlafaxina y el uso del Tamoxifeno concomitante es insuficiente a nivel de ECAs. Un único estudio de tipo farmacocinético, con el uso concomitante, no alteró la concentración mínima, reciente y máxima de la Desvenlafaxina. El nivel de concentración mínima reportada se sugiere como un parámetro, farmacocinético y farmacodinámico, a favor al momento de tomar la decisión de la elección del fármaco y su posología.
- Las guías de práctica clínica identificadas, en general, recomiendan el uso (o coprescripción) de la Desvenlafaxina en mujeres con cáncer de mama usuarias de Tamoxifeno por su nivel de eficacia semejante a otros Inhibidores de recaptación de Noradrenalina y la baja concentración en plasma del endoxifeno. Cuando sea posible, se recomienda el uso de Citalopram, Escitalopram, Venlafaxina y Desvenlafaxina, dosis bajas de Sertralina o Mirtazapina como antidepresivos de primera línea. Finalmente y de modo general, se recomienda no usar antidepresivos de forma rutinaria para el tratamiento de depresión leve o subclínica, más bien considerar el nivel de severidad, principalmente en el tratamiento de la depresión severa.

## **INTRODUCCIÓN**

En Perú, la prevalencia de la depresión en mujeres con cáncer de mama (estadío I o II) ha sido reportada en un rango de 21.9% a 25.6%, y por niveles en un 16.9% para síntomas leves, 6.3% moderado y 2.4% severo. El tratamiento antidepressivo usado en primera línea, como los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhiben la CYP2D6 en diferentes grados. Los nuevos agentes antidepressivos han mostrado un mejor perfil en su prescripción conjunta. Algunos recomiendan evitar fármacos como la paroxetina y fluoxetina para el tratamiento conjunto. La literatura sugiere que los antidepressivos más seguros son la Venlafaxina, Desvenlafaxina y Mirtazapina.

### **Cuadro clínico**

El tratamiento de la depresión, preferentemente moderada a severa, de primera línea es el uso de IRSS, así como nuevos agentes que han mostrado menor efecto adverso y mayor eficacia. En mujeres, el uso del Tamoxifeno puede inducir síntomas propios de la menopausia y se ha reportado eficacia de antidepressivos como la Venlafaxina para el tratamiento de los sofocos en conjunto con el Tamoxifeno. La coprescripción de la Desvenlafaxina y el Tamoxifeno se ha sugerido por su baja concentración en el plasma, aunque la evidencia no sea suficiente.

### **Tecnología sanitaria**

La Desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la Venlafaxina, es un antidepressivo de la clase de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina. La desvenlafaxina inhibe la recaptación de neurotransmisores en los transportadores de serotonina, noradrenalina y dopamina. La Desvenlafaxina inhibe los transportadores de serotonina y con una afinidad 10 veces superior a la de los transportadores de noradrenalina y los transportadores de dopamina con la menor afinidad. Se puede utilizar para el tratamiento de depresión mayor en adultos y síntomas como el sofoco en mujeres pre y pos menopáusicas. Está formulado como un comprimido de liberación prolongada.

## **OBJETIVO**

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de la Desvenlafaxina en pacientes con cáncer de mama comparado a otros antidepressivos.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, Cochrane Library, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar. Así también, se hizo una búsqueda en agencias que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).



## **RESULTADOS**

Se identificó un ensayo clínico abierto y dos GPC.

No se encontraron ETS o Evaluaciones económicas en la región.

## **CONCLUSIONES**

La evidencia en relación a la interacción de la Desvenlafaxina y el uso del Tamoxifeno concomitante es insuficiente. Un único estudio de tipo farmacocinético, con el uso concomitante, no alteró la concentración mínima, reciente y máxima de la Desvenlafaxina.

Las guías de práctica clínica identificadas, en general, recomiendan el uso (o coprescripción) de la Desvenlafaxina en mujeres con cáncer de mama usuarias de Tamoxifeno por su nivel de eficacia semejante a otros Inhibidores de Recaptación de Noradrenalina y la baja concentración en plasma del endoxifeno. El nivel de concentración mínima reportada se sugiere como un parámetro, farmacocinético y farmacodinámico, a favor al momento de tomar la decisión de la elección del fármaco y su posología.

Las guías de práctica clínica identificadas, en general, recomiendan el uso (o coprescripción) de la Desvenlafaxina en mujeres con cáncer de mama usuarias de Tamoxifeno por su nivel de eficacia semejante a otros Inhibidores de recaptación de Noradrenalina y la baja concentración en plasma del endoxifeno. Cuando sea posible, se recomienda el uso de Citalopram, Escitalopram, Venlafaxina y Desvenlafaxina, dosis bajas de Sertralina o Mirtazapina como antidepresivos de primera línea. Finalmente y de modo general, se recomienda no usar antidepresivos de forma rutinaria para el tratamiento de depresión leve o subclínica, más bien considerar el nivel de severidad, principalmente en el tratamiento de la depresión severa.

## **PALABRAS CLAVES:**

Desvenlafaxina, Tamoxifeno, Depresión, Antidepresivos

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo de tumor maligno con mayor prevalencia en la mujer. Uno de los tratamientos para disminuir la mortalidad y recurrencia basados en la dinámica hormonal es el uso del Tamoxifeno. El Tamoxifeno, al ser un receptor modulador del estrógeno) y es metabolizado por el Sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) hepático, considerando al endoxifeno el metabolito activo. La isoenzima CYP2D6 es la responsable del proceso de transformación del Tamoxifeno a endoxifeno, razón por la cual conociendo que otras sustancias o fármacos pueden disminuir su eficacia terapéutica.

El tratamiento antidepresivo usado en primera línea, como los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhiben la CYP2D6 en diferentes grados. Los nuevos agentes antidepresivos han mostrado un mejor perfil en su prescripción conjunta. Algunos recomiendan evitar fármacos como la paroxetina y fluoxetina para el tratamiento conjunto. La literatura sugiere que los antidepresivos más seguros son la Venlafaxina, Desvenlafaxina y Mirtazapina (1) (2) (3) (4).

### 1.1. Cuadro clínico

En Perú, la prevalencia de la depresión en mujeres con cancer de mama (estadío I o II) ha sido reportada en un rango de 21.9% a 25.6%, y por niveles en un 16.9% para síntomas leves, 6.3% moderado y 2.4% severo (5) (6).

El tratamiento de la depresión, preferentemente moderada a severa, de primera línea es el uso de IRSS, así como nuevos agentes que han mostrado menor efecto adverso y mayor eficacia. En mujeres, el uso del Tamoxifeno puede inducer síntomas propios de la menopausia y se ha reportado eficacia de antidepresivos como la Venlafaxina para el tratamiento de los sofocos en conjunto con el Tamoxifeno (7).

La coprescripción de la Desvenlafaxina y el Tamoxifeno se ha sugerido por su baja concentración en el plasma, aunque la evidencia no sea suficiente (8).

### 1.2. Descripción de la tecnología

La Desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina), es el principal metabolito activo de la Venlafaxina, es un antidepresivo de la clase de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina. La desvenlafaxina inhibe la recaptación de neurotransmisores en los transportadores de serotonina, noradrenalina y dopamina. La Desvenlafaxina inhibe los transportadores de serotonina y con una afinidad 10 veces superior a la de los transportadores de noradrenalina y los transportadores de dopamina con la menor afinidad. Se puede utilizar para el tratamiento de depresión mayor en adultos y síntomas como el sofoco en mujeres pre y pos menopáusicas. Está formulado como un comprimido de liberación prolongada. Al ser un IRSN carece de actividad significativa sobre los receptores muscarínicos-

colinérgicos, H1-histaminérgicos o alfa 1-adrenérgicos in vitro. Desvenlafaxina no parece ejercer actividad sobre los canales iónicos de calcio, cloro, potasio y sodio, tampoco actividad inhibidores de la monoaminoxidasa. En comparación con otros IRSN, la Desvenlafaxina sufre un metabolismo sencillo y tiene un bajo riesgo de interacciones farmacológicas y no tiene que ser titulada extensamente para alcanzar una dosis terapéutica.

## II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de la Desvenlafaxina para el tratamiento de la depresión moderada a severa en pacientes con cáncer de mama usuarias de Tamoxifeno comparado a otros antidepresivos.

## III. MÉTODO

### 3.1. Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**

**Tabla 1.** Pregunta PICO.

<b>P</b>	Pacientes con cáncer de mama Pacientes con diagnóstico de depresión moderada a severa
<b>I</b>	Desvenlafaxina y Tamoxifeno concurrente (concomitante)
<b>C</b>	No uso del Tamoxifeno Placebo Tamoxifeno y otro antidepresivo
<b>O</b>	Desenlaces de eficacia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejoría clínica</li> <li>- Respuesta al tratamiento</li> <li>- Reducción de síntomas</li> <li>- Funcionalidad</li> <li>- Calidad de vida</li> </ul> Desenlaces de seguridad: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectos adversos</li> </ul>

## 3.2. Criterios de elegibilidad

### Criterios de inclusión

- Revisión sistemática de ensayos clínicos que aborde la eficacia y seguridad de la Desvenlafaxina en pacientes con cáncer.
- Uso de la Desvenlafaxina comparada con placebo y Tamoxifeno concurrente.
- Estudios que correspondan a la población, intervención, comparador y desenlaces formulados en la pregunta PICO.
- Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA), Guía de Práctica clínica, (GPC), Evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), Evaluaciones económicas (EE) en la región Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o no aleatorizados.

### Criterios de exclusión

- RS de estudios preclínicos o ensayos clínicos no controlados, series de casos, reportes de casos, reportes breves o cartas al editor.

## 3.3. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, Cochrane Library, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales como agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta diciembre del 2021 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- RedETSA – OPS

### **3.4. Selección de estudios**

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se consideró seleccionar sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) .

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

### **3.5. Extracción de datos**

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

### **3.6. Evaluación de calidad metodológica**

Se realizó la valoración metodológica de las dos GPC incluidas en el presente análisis. El detalle de la valoración con el instrument AGREE 2 (9) se observa en el Anexo 02

## IV. RESULTADOS

El flujograma de selección de estudios se presenta en la figura 1.

**Figura 1:** Flujograma PRISMA de selección de reportes.

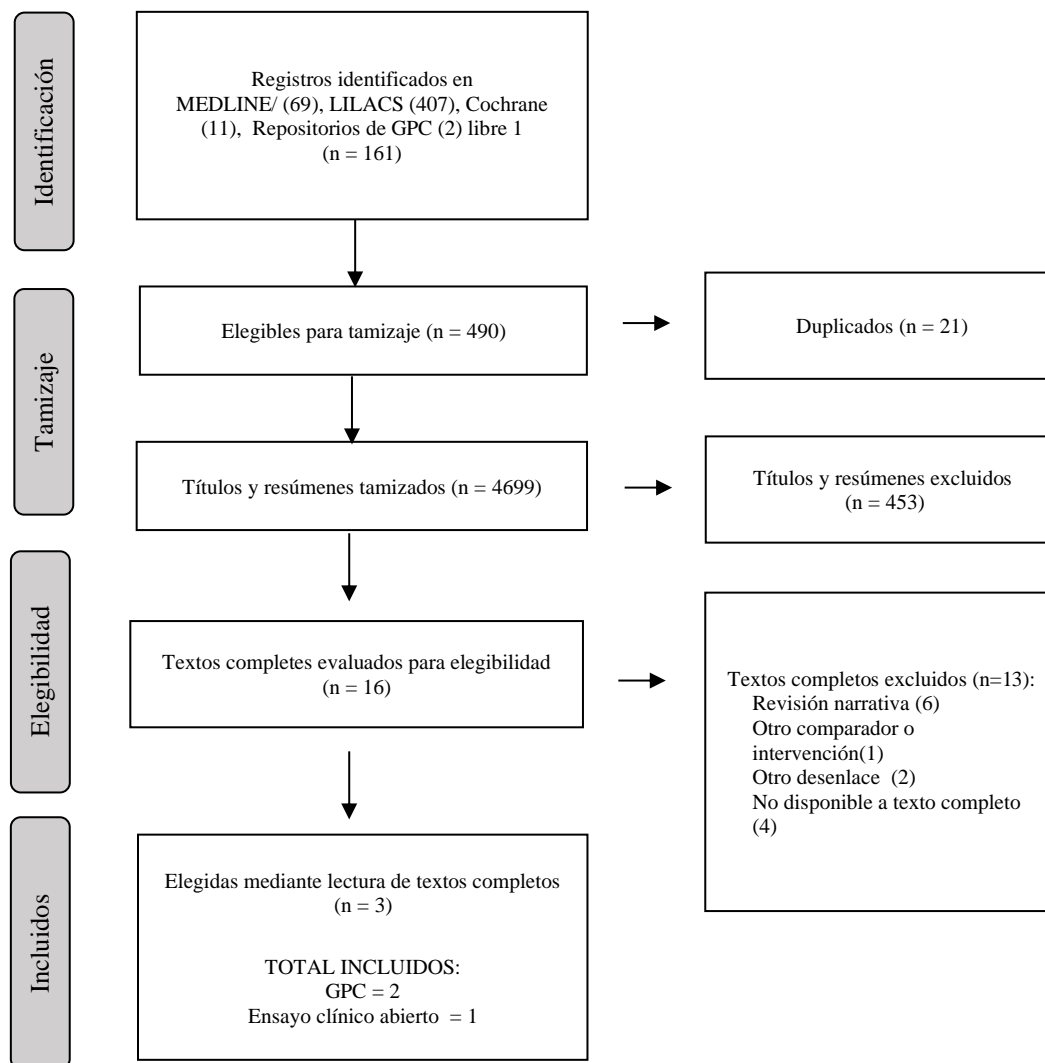


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

#### **4.1. Selección de resultados**

Se identificaron dos GPC, una evaluó de manera indirecta la intervención y otra presenta una recomendación en relación a la intervención específica. Se identificó un ensayo clínico para valoración de la respuesta farmacocinética de la coadministración entre las intervenciones objetivo. No se identificaron ensayos comparativos, evaluaciones la tecnología sanitaria y económicas.

Cabe señalar, que a pesar de la insuficiente cantidad de estudios publicados, un ECA registrado y completado, valoró los efectos de la Desvenlafaxina (50 mg y 100 mg) versus placebo en pacientes usuarias de Tamoxifeno principalmente en los sofocos. Este estudio fue concluido el 2019 y no se ha podido acceder al texto completo a la fecha (10).

#### **4.2. Principales resultados**

##### **4.2.1. Guías de práctica clínica**

En el año 2016, la revista de la sociedad americana de Oncología clínica publicó una actualización del programa de cuidado del cáncer de Ontario basada en evidencias y en el consenso de expertos (metodología mixta) para el tratamiento de la depresión en adultos. Este reporte incluyó aspectos farmacológicos, psicológicos e intervenciones de cuidado colaborativo, centrándose en la integración de recursos apropiados para la atención clínica. Entre sus resultados seleccionaron dos guías de práctica clínica de alta calidad, ocho ensayos clínicos, nueve ensayos psicológicos y ocho ensayos de intervención colaborativa sobre la cual basaron sus recomendaciones. Formularon 8 recomendaciones, siendo la última en relación al uso de antidepresivos concurrente con el tamoxifeno. Refieren que es prudente el uso de IRSN como agentes de primera línea (Citalopram, Escitalopram, Venlafaxina o Desvelafaxina) por el efecto inhibidor del CYP2D6. Se debe tener en cuenta que en las recomendaciones no consideraron severidad de la depresión para el desarrollo de sus recomendaciones (11).

En el siguiente año 2017, el ministerio de salud de Chile, en su Secretaría de salud pública, división de prevención y control de enfermedades, Departamento y Salud Mental publicó la guía de práctica clínica (AUGE) abordaje de la depresión y mujeres con cáncer de mama. Considerando que los IRSS en su interacción con el Tamoxifeno reduciría el endoxifeno disponible y mayor respuesta clínica. Reportan de manera indirecta que la Paroxetina, Fluoxetina y Bupropion convierten acerca de 50% de los metabolizaadores normales pobres efecto que no se ha observado en la Venlafaxina, Desvenlafaxina y Fluvoxamina. Éstos últimos con mejor respuesta clínica (Calidad de la evidencia muy baja) (12).

##### **4.2.2. Evaluación de tecnologías sanitaria**

No se han reportando evaluaciones de tecnología sanitaria.

#### **4.2.3. Evaluaciones económicas de la región y costos.**

No se encontraron evaluaciones económicas de la tecnología de la región.

#### **4.2.4. Control de calidad: Valoración del riesgo de sesgo**

No se realizó evaluación de la calidad metodológica.

#### **4.2.5. Estudio farmacocinético referente de un Ensayo Clínico Abierto**

El estudio de Pfizer (2010) reclutó 30 participantes en un estudio abierto para valorar la interacción farmacológica secuencial de dos periodos y observar el efecto de una dosis de 100 mg de Desvenlafaxina SR coadministrada con Tamoxifeno de 40 mg en mujeres posmenopáusicas sanas. El grupo control recibió Tamoxifeno de 40 mg y fue seguido por 23 días, mismo tiempo para el siguiente periodo con la intervención en conjunto con la Desvenlafaxina. Los resultados sugieren que la coadministración no alteró la concentración mínima, reciente y máxima (100,7% (IC 90%: 96/7% - 104.9%; 103.5% (IC 90%: 100.2% - 106.9%; 99.4% (IC90%: 94% - 105.2%). Del mismo modo, no alteró la farmacocinética del 4-hidroxitamoxifeno y del N-desmetil-amoxifeno (13) (14).

La literatura, describe a la Desvenlafaxina y también a la Venlafaxina, como inhibidores débiles del CYP2D6 y sin efecto sobre el metabolismo del Tamoxifeno (15). La Desvenlanfaxina se ha asociado a menor o escasa concentración plasmática del endoxifeno por lo que es recomendado a pesar de que no existan estudios clínicos (16) (8).

## **V. CONCLUSIONES**

- La evidencia en relación a la interacción de la Desvenlafaxina y el uso del Tamoxifeno concomitante es insuficiente. Un único estudio de tipo farmacocinético, con el uso concomitante, no alteró la concentración mínima, reciente y máxima de la Desvenlafaxina.
- Las guías de práctica clínica identificadas, en general, recomiendan el uso (o coprescripción) de la Desvenlafaxina en mujeres con cáncer de mama usuarias de Tamoxifeno por su nivel de eficacia semejante a otros Inhibidores de Recaptación de Noradrenalina y la baja concentración en plasma del endoxifeno. Además, se debe tener en cuenta el nivel de severidad de la depresión.



## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

LE elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, selección de los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. KH revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## IX. REFERENCIAS

1. Alonso Sánchez AV, Martínez Ortiz MJ, Piñero Madrona A, Álamo González C, Salgado Ascencio R, Cerezuela P. Prescripción conjunta de antidepresivos y tamoxifeno: una cuestión a tener en cuenta. *Rev Senol Patol Mamar - J Breast Sci* [Internet]. Disponible en: /02141582/0000002600000004/v1\_201312121034/S0214158213001059/v1\_201312121034/es/main.assets
2. Juurlink D. Revisiting the drug interaction between tamoxifen and SSRI antidepressants. *BMJ* [Internet]. el 30 de septiembre de 2016;354:i5309. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/354/bmj.i5309.abstract>
3. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee K-H, et al. CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. el 5 de enero de 2005 [citado el 27 de diciembre de 2021];97(1):30–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji005>
4. Binkhorst L, Mathijssen RH, van Herk-Sukel MP, Bannink M, Jager A, Wiemer EA, et al. Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013 [citado el 1 de enero de 6d. C.];139(3):923–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760858/>
5. Berrospi-Reyna S, Herencia-Souza M, Soto A. Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú. *Acta Médica Peru* [Internet]. abril de 2017;34:95–100. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172017000200004&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172017000200004&nrm=iso)
6. Casavilca-Zambrano S, Custodio N, Liendo-Picoaga R, Cancino-Maldonado K, Esenarro L, Montesinos R, et al. Depression in women with a diagnosis of breast cancer. Prevalence of symptoms of depression in Peruvian women with early breast cancer and related sociodemographic factors. *Semin Oncol*. octubre de 2020;47(5):293–301.
7. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther*. julio de 2006;80(1):61–74.
8. Desmarais JE, Looper KJ. Managing menopausal symptoms and depression in tamoxifen users: implications of drug and medicinal interactions. *Maturitas* [Internet]. 2010 [citado el 1 de enero de 12d. C.];67(4):296–308. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20880642/>
9. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. febrero de 2003;12(1):18–23.
10. NCT02819921. Desvenlafaxine for Treatment of Hot Flashes in Women With Breast Cancer Taking Tamoxifen. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02819921> [Internet]. 2016; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01506553/full>
11. Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gérin-Lajoie C, Katz MR, Keshavarz H, et al. Management of Depression in Patients With Cancer: A Clinical Practice Guideline. *J Oncol Pract*. agosto de 2016;12(8):747–56.

12. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Salud Mental. Guías Clínicas AUGE. Abordaje de la depresión en mujeres con cáncer de mama [Internet]. Chile: Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Salud Mental; 2017 may p. 54. Report No.: 119. Disponible en: <https://biblioteca.digital.gob.cl/handle/123456789/2278>
13. Nichols AI, Lubaczewski S, Liang Y, Matschke K, Braley G, Ramey T. Open-label, 2-period sequential drug interaction study to evaluate the effect of a 100-mg dose of desvenlafaxine on the pharmacokinetics of tamoxifen when coadministered in healthy postmenopausal female subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* octubre de 2014;52(10):830–41.
14. Nichols AI, Lubaczewski S, Liang Y, Matschke K, Braley G, Ramey T. Open-Label Drug Interaction Study Evaluating Desvenlafaxine Succinate Sustained Release (DVS SR) 100mg On The Pharmacokinetics Of Tamoxifen When Coadministered To Healthy Post-Menopausal Female Subjects [Internet]. *Clinical Trials.* 2010. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189500>
15. Sideras K, Loprinzi CL. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* octubre de 2010;8(10):1171–9.
16. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther.* julio de 2006;80(1):61–74.

## X. ANEXOS

### ANEXO 01

#### DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda en bases de datos bibliográficas.

MEDLINE  
(PubMed)

N°	Término de búsqueda	Resultados
1	((breast cancer[MeSH Terms]) OR (((("breast carcinoma"[Title/Abstract] OR "breast tumors"[Title/Abstract] OR "cancer of breast"[Title/Abstract] OR "cancer of the breast"[Title/Abstract] OR "mammary carcinoma"[Title/Abstract] OR "malignant neoplasm of breast"[Title/Abstract] OR "mammary cancer"[Title/Abstract]) OR ("neoplasms breast"[Title/Abstract])) OR ("tumors breast"[Title/Abstract])) OR ((("depress*"[Title/Abstract] OR "depressive symptoms"[All Fields] OR "emotional depressi*"[Title/Abstract] OR "symptom depress*"[Title/Abstract]) OR (((depressive disorder[MeSH Terms]) OR (depressive disorder, major[MeSH Terms])) OR (depressive disorders[MeSH Terms])) OR (depressive disorders, major[MeSH Terms])))	859,48
2	(tamoxifen[MeSH Terms]) OR (("ICI-46474"[Title/Abstract] OR "ICI-46,474"[Title/Abstract] OR "ICI-47699"[Title/Abstract] OR "nolvadex"[Title/Abstract] OR "novaldex"[Title/Abstract] OR "tamoxifen citrate"[Title/Abstract] OR "zitazonium"[Title/Abstract] OR ("soltamox"[Title/Abstract]))	22,11
3	(((desvenlafaxine succinate[MeSH Terms]) OR (((desvenlafaxine[Title/Abstract] OR ("O-desmethylvenlafaxine Succinate"[Title/Abstract])) OR ("O-desmethylvenlafaxine"[Title/Abstract])) OR ("Pristiq"[Title/Abstract])) OR ((agents, antidepressant[MeSH Terms]) OR (antidepressant drugs[MeSH Terms])) OR (((((((((((antidepressant[Title/Abstract] OR ("antidepressant drug"[Title/Abstract]) OR ("antidepressant drugs"[Title/Abstract]) OR ("antidepressant medication"[Title/Abstract]) OR (antidepressants[Title/Abstract]) OR ("antidepressive agent"[Title/Abstract]) OR ("thymoanaleptic"[Title/Abstract]) OR ("thymoleptic"[Title/Abstract]) OR ("SNRI"[Title/Abstract]) OR ("SNRIs"[Title/Abstract]) OR ("Serotonin and Noradrenaline Uptake Inhibitors"[Title/Abstract]) OR ("Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors"[Title/Abstract]) OR ("Serotonin and Norepinephrine Uptake Inhibitors"[Title/Abstract]))	97,282
4	(((breast cancer[MeSH Terms]) OR (((("breast carcinoma"[Title/Abstract] OR "breast tumors"[Title/Abstract] OR "cancer of breast"[Title/Abstract] OR "cancer of the breast"[Title/Abstract] OR "mammary carcinoma"[Title/Abstract] OR "malignant neoplasm of breast"[Title/Abstract] OR "mammary cancer"[Title/Abstract]) OR ("neoplasms breast"[Title/Abstract])) OR ("tumors breast"[Title/Abstract])) OR ((("depress*"[Title/Abstract] OR "depressive symptoms"[All Fields] OR "emotional depressi*"[Title/Abstract] OR "symptom depress*"[Title/Abstract]) OR (((depressive disorder[MeSH Terms]) OR (depressive disorder, major[MeSH Terms])) OR (depressive disorders[MeSH Terms])) OR (depressive disorders, major[MeSH Terms]))) AND ((tamoxifen[MeSH Terms]) OR (("ICI-46474"[Title/Abstract] OR "ICI-46,474"[Title/Abstract] OR "ICI-47699"[Title/Abstract] OR "nolvadex"[Title/Abstract] OR "novaldex"[Title/Abstract] OR "tamoxifen citrate"[Title/Abstract] OR "zitazonium"[Title/Abstract]) OR ("soltamox"[Title/Abstract]))) AND (((desvenlafaxine succinate[MeSH Terms]) OR (((desvenlafaxine[Title/Abstract] OR ("O-desmethylvenlafaxine Succinate"[Title/Abstract]) OR ("O-desmethylvenlafaxine"[Title/Abstract])) OR	69

<p>("Pristiq"[Title/Abstract])) OR ((agents, antidepressive[MeSH Terms]) OR (antidepressant drugs[MeSH Terms])) OR (((((((((((antidepressant[Title/Abstract] OR ("antidepressant drug"[Title/Abstract]) OR ("antidepressant drugs"[Title/Abstract]) OR ("antidepressant medication"[Title/Abstract]) OR (antidepressants[Title/Abstract]) OR ("antidepressive agent"[Title/Abstract]) OR ("thymoanaleptic"[Title/Abstract]) OR ("thymoleptic"[Title/Abstract]) OR ("SNRI"[Title/Abstract]) OR ("SNRIs"[Title/Abstract]) OR ("Serotonin and Noradrenaline Uptake Inhibitors"[Title/Abstract]) OR ("Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors"[Title/Abstract]) OR ("Serotonin and Norepinephrine Uptake Inhibitors"[Title/Abstract]))) AND (((desvenlafaxine succinate[MeSH Terms]) OR (((desvenlafaxine[Title/Abstract]) OR ("O-desmethylvenlafaxine Succinate"[Title/Abstract]) OR ("O-desmethylvenlafaxine"[Title/Abstract]) OR ("Pristiq"[Title/Abstract])) OR ((agents, antidepressive[MeSH Terms]) OR (antidepressant drugs[MeSH Terms])) OR (((((((((((antidepressant[Title/Abstract]) OR ("antidepressant drug"[Title/Abstract]) OR ("antidepressant drugs"[Title/Abstract]) OR ("antidepressant medication"[Title/Abstract]) OR (antidepressants[Title/Abstract]) OR ("antidepressive agent"[Title/Abstract]) OR ("thymoanaleptic"[Title/Abstract]) OR ("thymoleptic"[Title/Abstract]) OR ("SNRI"[Title/Abstract]) OR ("SNRIs"[Title/Abstract]) OR ("Serotonin and Noradrenaline Uptake Inhibitors"[Title/Abstract]) OR ("Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors"[Title/Abstract]) OR ("Serotonin and Norepinephrine Uptake Inhibitors"[Title/Abstract]))</p>
--

Cochrane  
Library

N°	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	Resultados
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	14068
2	("breast cancer"):ti,ab,kw OR ("breast tumor"):ti,ab,kw OR ("breast tumour"):ti,ab,kw AND ("breast tumours"):ti,ab,kw	37078
3	("mammary carcinoma"):ti,ab,kw OR ("malignant neoplasm"):ti,ab,kw	4749
4	#1 or #2 or #3	42659
5	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	134646
6	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	12956
7	MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees	5383
8	#5 or #6 or #7	22572
9	("depression"):ti,ab,kw OR ("depressive disorder"):ti,ab,kw OR ("depressive syndrome"):ti,ab,kw OR ("major depression disorder"):ti,ab,kw OR ("major depressive disorder"):ti,ab,kw	85655
10	#8 or #9	85738
11	#4 or #10	126277
12	MeSH descriptor: [Tamoxifen] explode all trees	2350
13	("tamoxifen"):ti,ab,kw OR ("Nolvadex"):ti,ab,kw OR ("Novaldex"):ti,ab,kw OR ("Zitazonium"):ti,ab,kw OR ("tamoxifen citrate"):ti,ab,kw	5064
14	#12 or #13	5558
15	MeSH descriptor: [Desvenlafaxine Succinate] explode all trees	112

16	(desvenlafaxina):ti,ab,kw OR ("Pristiq"):ti,ab,kw OR ("antidepressant"):ti,ab,kw OR ("antidepressive"):ti,ab,kw OR ("thymoleptic"):ti,ab,kw	14426
17	("antidepressant drug"):ti,ab,kw OR ("antidepressant agent"):ti,ab,kw OR ("Serotonin and Noradrenaline Uptake Inhibitors"):ti,ab,kw OR ("Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors"):ti,ab,kw	2053
18	#15 or #16 or #17	14488
19	#11 AND #14 AND #18	11

#### LILACS

N°	Término de búsqueda	Resultados
1	((((breast cancer ) OR (breast neoplasms) OR (breast tumor) OR (breast tumor) OR (mammary carcinoma) OR (malignant neoplasm)) OR ((depression) OR ("depression disorder") OR ("depressive symptom") OR ("treatment resistant depression" ))) AND ((tamoxifen ) OR (nolvadex) OR (nolvadex) OR (zitamoni) OR (tamoxifen citrate)) AND ((tamoxifen ) OR (nolvadex) OR (nolvadex) OR (zitamoni) OR (tamoxifen citrate)) AND ( db:("LILACS" OR "IBECs" OR "BINACIS" OR "LIPECS" OR "BDENF" OR "LIS" OR "BIGG" OR "CUMED" OR "PAHO"))	407

N°	Repositorios de GPC	Palabras clave	Resultado	Pre - seleccionadas (Ti/Abs)	N°	Nombre de la GPC preseleccionada
1	GIN GUIDELINE	depression breast cancer	72		1	The Management of Depression in Patients with Cancer
2	NICE	depression breast cancer	10	0		--
3	SIGN	depression breast cancer	0	0		--
4	Canadian Medical Association	depression breast cancer	0	0		--
5	New Zeland	depression breast cancer	0	0		--
6	Australia	depression breast cancer	0	0		--
7	AHRQ	depression breast cancer	0	0		--
8	U.S. Task force	depression breast cancer	0	0		--
9	WHO/OPS	depression breast cancer	0	0		--
10	Colombia	depression breast cancer	0	0		--
11	Mexico	depression breast cancer	0	0		--
12	CHILE	depression breast cancer	3	1	1	Abordaje de la Depresión en mujeres con Cáncer de Mama
13	España	depression breast cancer	4	1		--
14	Ecuador	depression breast cancer	0	0		--
15	Perú	depression breast cancer	0	0		--
17	Tripdatabase	depression   guideline clinical practice   adult	10	0		--
18	RedETSA	depression breast cancer	0			--
19	Canadian agency for drugs and technologies in health	depression breast cancer	0			--
20	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS	depression breast cancer	0			--
		Total GPC	99	2		

## ANEXO 2

### EVALUACIÓN DE GPC CON LA HERRAMIENTA AGREE II

Título: Abordaje de la Depresión en mujeres con cáncer de mama

Dominios	Valoración
1. Alcance y finalidad	86%
2. Participación de las partes interesadas	86%
3. Rigor del desarrollo	74%
4. Claridad de la presentación	69%
5. Aplicabilidad	42%
6. Independencia editorial	88%

Evaluación global (2 revisores): 83% ,  
¿Se recomienda el uso de la guía? Sí, con modificaciones.

Título: Manejo de la depresión en mujeres con cáncer de mama: una guía de práctica clínica.

Dominios	Valoración
1. Alcance y finalidad	86%
2. Participación de las partes interesadas	64%
3. Rigor del desarrollo	82%
4. Claridad de la presentación	81%
5. Aplicabilidad	63%
6. Independencia editorial	83%

Evaluación global (2 revisores): 83%  
¿Se recomienda el uso de la guía? Sí, con modificaciones.

*From:* Terrace L. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care. 2003;12:18-23.



### ANEXO 03

**Tabla con las características de los Estudios EXCLUIDOS.**

	Autor	Título	Inclusión / exclusión
1	Binkhorst et al. (2013)	Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen.	narrativo y no es específico
2	Caja Costarricense de Seguro Social (2012)	Guía de práctica clínica del tratamiento para el cáncer de mama	No valora los desenlaces
3	Desmarais et al. (2009)	Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6.	no disponible
4	Desmarais et al. (2010)	Managing menopausal symptoms and depression in tamoxifen users: implications of drug and medicinal interactions.	narrativo
5	Irarrázaval et al. (2016)	Elección del mejor antidepresivo en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno: revisión de la evidencia básica y clínica	narrativo
6	Irarrázaval (2011)	Tamoxifeno y antidepresivos: ¿Antagonistas en la prevención del cáncer de mama?	narrativo
7	Irarrázaval (2011)	[Antagonism of tamoxifen and antidepressants among women with breast cancer].	narrativo
8	Irarrázaval et al. (2016)	[Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence].	narrativo
9	Jin et al. (2005)	CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment.	genotipo
10	Loprinzi et al. (2002)	Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes	no incluye la intervención
11	NCT02819921 (2016)	Desvenlafaxine for Treatment of Hot Flashes in Women With Breast Cancer Taking Tamoxifen	no disponible
12	Saghatchian (2019)	[Management of side effects related to adjuvant hormone therapy in young women with breast cancer].	no disponible
13	Wu et al. (2007)	The efficacy of sertraline for controlling menopausal symptoms in women with breast cancer	no disponible

## Anexo 04

### Reporte de las características de la ETS a evaluar

#### Desvenlafaxina :

1. Nombre genérico o denominación común internacional (DCI) de la tecnología en evaluación:	<b>Desvenlafaxina</b>
2. Forma farmacéutica y concentración:	<b>Por comprimido Desvenlafaxina 75.840000 mg</b>
3. Concentración:	<b>50 mg</b>
4. Vía de administración	<b>Oral</b>
5. Presentación (unidades por envase primario):	<b>Caja de Cartulina x 2, 4, 7, 14, 28, 30 y 50 comprimidos recubiertos de liberación prolongada en envase blíster Aluminio / PVC-PVDC incoloro</b>
6. Clasificación ATC:	<b>N06AX23</b> Desvenlafaxine
7. Modalidad de uso de la de la TS:	<b>Tecnología terapéutica</b>
8. Dosificación para el uso de la TS objeto de la evaluación:	<b>Dosis usual recomendada y creciente</b>
9. Indicaciones	<p>La dosis inicial recomendada de desvenlafaxina es de 50 mg administrada una vez al día, con o sin alimentos. El margen de dosis terapéuticas es de 50 a 200 mg una vez al día. Los incrementos de dosis sólo deben realizarse tras evaluación clínica y no deben superar los 200 mg. Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la dosis, debe mantenerse la dosis eficaz más baja. En caso de que esté indicado un incremento de dosis, éste debe llevarse a cabo de manera gradual y a intervalos de al menos 7 días.</p> <p>Según el consenso general, los episodios agudos de trastorno depresivo mayor requieren un tratamiento farmacológico continuo de varios meses o más. Los pacientes deben mantener la misma dosis con la que mostraron respuesta. Deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.</p>
10. Ámbito de administración	<b>Ambulatoria</b>
11. Nivel de atención en la que se utiliza la TS (según MINSA)	<b>II y III</b>
12. Se encuentra en PNUME	<b>No</b>
Se encuentra en el petitorio farmacológico de ESSALUD	<b>No</b>
13. Mecanismo de acción	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Se cree que la eficacia del succinato de desvenlafaxina está relacionada con la potenciación de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina en el SNC.
14. Sinergias con otros medicamentos	<b>No se reporta</b>

<p>15. Antagonismos con otros medicamentos</p>	<p>Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) Desvenlafaxina está contraindicado en pacientes que toman IMAOs. Desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina. Desvenlafaxina no debe administrarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (incluyendo IMAOs reversibles como linezolid o azul de metileno intravenoso), o hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con un IMAO. Teniendo en cuenta la semivida de desvenlafaxina, no debe iniciarse el tratamiento con un IMAO hasta pasados al menos 7 días desde la interrupción del tratamiento con desvenlafaxina (ver sección 4.3). Se han notificado reacciones adversas, algunas de ellas graves, en pacientes tras la interrupción reciente de un inhibidor de la monoaminoxidasa (incluyendo IMAOs reversibles como linezolid o azul de metileno intravenoso) y el inicio de tratamiento con antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la desvenlafaxina (IRSN o ISRS), o que han interrumpido recientemente el tratamiento con un IRSN o ISRS antes de iniciar el tratamiento con un IMAO (ver secciones 4.2 y 4.4).</p> <p>Fármacos activos sobre el sistema nervioso central (SNC) No se ha estudiado de forma sistemática el uso de desvenlafaxina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC, excepto en los casos descritos en este apartado. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar desvenlafaxina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC.</p> <p>Síndrome serotoninérgico Al igual que con otros fármacos serotoninérgicos, este síndrome, una enfermedad potencialmente mortal, puede producirse durante el tratamiento con desvenlafaxina, en especial durante el uso concomitante de otros fármacos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos (incluidos los triptanos, ISRS, otros IRSN, litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfanol, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina o hierba de San Juan [<i>Hypericum perforatum</i>]), con medicamentos que afectan el metabolismo de serotoninas (tales como IMAOs, incluyendo linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) y azul de metileno, o con precursores de la serotonina (como los suplementos de triptófano) (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4). Si el tratamiento concomitante con desvenlafaxina y un ISRS, un IRSN o un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) está clínicamente justificado, se recomienda llevar a cabo un estricto seguimiento del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de la dosis. No se recomienda el uso concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (como los suplementos de triptófano) (ver sección 4.4).</p> <p>Etanol En un estudio clínico se demostró que desvenlafaxina no aumenta significativamente el deterioro de las habilidades mentales y motoras causado por el etanol. Sin embargo, al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, debe advertirse a los pacientes que eviten el consumo de alcohol durante el tratamiento con Desvenlafaxina.</p> <p>Inhibidores de CYP3A4 CYP3A4 está implicado mínimamente en la eliminación de desvenlafaxina. En un estudio clínico, ketoconazol (200 mg, dos veces al día) aumentó el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) de desvenlafaxina (400 mg, dosis única) en aproximadamente un 43%, una interacción débil, y la <math>C_{máx}</math> en aproximadamente un 8%. El uso concomitante de desvenlafaxina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede dar lugar a concentraciones más elevadas de desvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes cuyo tratamiento incluya un inhibidor de CYP3A4 y desvenlafaxina de manera concomitante.</p>
--	---

	<p>Inhibidores de otras enzimas CYP En base a estudios in vitro, los fármacos que inhiben las isoenzimas CYP1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1 no es de esperar que tengan un impacto significativo en la farmacocinética de desvenlafaxina.</p> <p>Fármacos metabolizados por CYP2D6</p> <p>Al administrar desvenlafaxina a una dosis de 100 mg al día junto con una dosis única de 50 mg de desipramina, un sustrato de CYP2D6, el AUC de desipramina aumentó un 17%. Al administrar 400 mg, el AUC de desipramina aumentó aproximadamente un 90%. El uso concomitante de desvenlafaxina, con un medicamento metabolizado por CYP2D6 puede dar lugar a concentraciones más elevadas de dicho medicamento. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que desvenlafaxina no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el metabolismo de CYP2D6 a una dosis de 100 mg al día</p> <p>Al administrar desvenlafaxina a una dosis de 100 mg al día junto con una dosis única de 60 mg de codeína, un sustrato de CYP2D6 que metaboliza a morfina, el AUC de la codeína se mantuvo sin cambios, el AUC de la morfina disminuyó aproximadamente un 8%. El uso concomitante de desvenlafaxina con un medicamento metabolizado por CYP2D6 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones de ese medicamento y la disminución de las concentraciones de sus metabolitos CYP2D6.</p> <p>Fármacos metabolizados por CYP3A4 In vitro, desvenlafaxina no inhibe o induce las isoenzimas del CYP3A4. En un estudio clínico, al administrar 400 mg al día de desvenlafaxina con una dosis única de 4 mg de midazolam, un sustrato de CYP3A4, el AUC de midazolam disminuyó aproximadamente un 31%. En un segundo estudio, en el que se administró desvenlafaxina 50 mg al día con una dosis única de 4 mg de midazolam, el AUC y la <math>C_{max}</math> de midazolam disminuyó aproximadamente un 29 % y un 14% respectivamente. El uso concomitante de desvenlafaxina con medicamentos sustrato de CYP3A4 puede dar lugar a una menor exposición a dicho medicamento.</p> <p>Fármacos metabolizados por una combinación de CYP2D6 y CYP3A4</p> <p>Se administró una dosis única de 40 mg de tamoxifeno, metabolizado inicialmente a sus metabolitos activos 4-hidroxi-tamoxifeno y endoxifeno por el CYP2D6 con una pequeña contribución del CYP3A4, junto con desvenlafaxina (100 mg al día). El AUC de tamoxifeno aumentó un 3% con la administración concomitante de desvenlafaxina. El AUC de 4-hidroxi-tamoxifeno aumentó un 9% y el de endoxifeno disminuyó un 12%.</p> <p>Al administrar desvenlafaxina a una dosis de 100 mg al día junto con una dosis única de 5 mg de aripiprazol, un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4, metabolizado al metabolito activo dehidro-aripiprazol, el AUC de aripiprazol aumentó un 6% y el de dehidro-aripiprazol aumentó un 3%</p> <p>Los ensayos clínicos han mostrado que desvenlafaxina utilizada a dosis de 100 mg al día, no tiene efectos clínicos relevantes sobre fármacos metabolizados por una combinación de las enzimas CYP2D6 y CYP3A4.</p> <p>Medicamentos metabolizados por CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9 y 2C19 In vitro, desvenlafaxina no inhibe las isoenzimas del CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 y no se espera que afecte a la farmacocinética de</p>
--	---

	los medicamentos que son metabolizados por estas isoenzimas CYP.
16. Interacciones	<p>Potenciación de toxicidad con riesgo de síndrome serotoninérgico con: triptanes, ISRS, ISRN, litio, sibutramina, tramadol, hierba de San Juan, fármacos que afecten al metabolismo o precursores de la serotonina.</p> <p>Concentraciones plasmáticas aumentadas con: inhibidores del CYP3A4.</p> <p>Lab.: falsos + en los inmunoensayos de orina para fenciclidina (PCP) y anfetaminas.</p>
17. Eventos adversos esperados	<p>La desvenlafaxina puede ocasionar efectos secundarios. Informe a su médico si alguno de estos síntomas es intenso o no desaparece:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• estreñimiento</li> <li>• pérdida de apetito</li> <li>• boca seca</li> <li>• mareos</li> <li>• cansancio extremo</li> <li>• sueños inusuales</li> <li>• bostezos</li> <li>• sudoración</li> <li>• temblor incontrolable de una parte del cuerpo</li> <li>• dolor, ardor, entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo</li> <li>• pupilas dilatadas (círculos negros en el centro de los ojos)</li> <li>• cambios en el deseo o capacidad sexual</li> <li>• dificultad para orinar</li> </ul> <p>Algunos efectos secundarios pueden ser graves. Si experimenta algunos de estos síntomas o los que figuran en la sección <b>ADVERTENCIA IMPORTANTE y PRECAUCIONES ESPECIALES</b>, llame a su médico de inmediato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sarpullido</li> <li>• urticaria</li> <li>• inflamación del rostro, la garganta, la lengua, los labios, los ojos, las manos, los pies, los tobillos o la parte inferior de las piernas</li> <li>• ronquera</li> <li>• dificultad para tragar o respirar</li> <li>• ritmo cardíaco rápido</li> <li>• tos</li> <li>• dolor en el pecho, los brazos, la espalda, el cuello o la quijada</li> <li>• fiebre</li> <li>• coma (pérdida del conocimiento por un período de tiempo)</li> <li>• convulsiones</li> <li>• alucinaciones (ver cosas o escuchar voces que no existen)</li> <li>• fiebre, sudoración, confusión, ritmo cardíaco irregular o rápido y rigidez muscular intensa</li> <li>• sangrado o moretones inusuales</li> <li>• sangrado de nariz</li> <li>• puntos rojizos o morados en la piel</li> <li>• náuseas</li> <li>• vómitos</li> <li>• diarrea</li> <li>• dolor de cabeza</li> <li>• dificultad para concentrarse</li> <li>• problemas de memoria</li> <li>• confusión</li> <li>• debilidad</li> <li>• problemas con la coordinación</li> <li>• aumento de caídas</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>desmayos</li> </ul>
18. Reacciones adversas reportada	Taquicardia, palpitaciones; tinnitus, vértigo; midriasis, visión borrosa; náuseas, sequedad de boca, estreñimiento, vómitos, diarrea; fatiga, astenia, escalofríos, nerviosismo, irritabilidad; HTA, aumento de peso, pérdida de peso; pérdida de apetito; mareos, cefalea, somnolencia, temblor, déficit de atención, parestesia, disgeusia; insomnio, ansiedad, nerviosismo, anorgasmia, disminución de la libido, pesadillas; disfunción eréctil, incapacidad para eyacular; bostezos, erupción cutánea, hiperhidrosis; sofocos. Persistencia de disfunción sexual.
19. Contraindicaciones	Hipersensibilidad; concomitante con IMAO, no iniciar hasta pasados 14 días desde interrupción del IMAO e interrumpir mín. 7 días antes de iniciar el IMAO. Está contraindicado iniciar el tto. con desvenlafaxina en pacientes que estén en tto. con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía IV, ya que aumenta el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico.
20. Ajuste de dosis	
21. Precauciones	<p>Insuficiencia renal grave; trastornos vasculares, cerebrales o del metabolismo lipídico; antecedentes de convulsiones; PIO, con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado, hiponatremia y/o secreción inadecuada de hormona antidiurética; antecedentes o antecedentes familiares de manía o hipomanía; con historia de agresión; con predisposición a hemorragias (incluidos los que reciban anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios). Control riguroso en pacientes con antecedentes de comportamiento suicida y aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previo al inicio del tto. Riesgo de síndrome serotoninérgico, particularmente con el uso concomitante de otros agentes serotoninérgicos, o que afecten al metabolismo de la serotonina; si está clínicamente justificado, estricto seguimiento del paciente, en especial al inicio y al aumentar la dosis. No se recomienda el uso concomitante con precursores serotoninérgicos (suplementos de triptófano). Control periódico de la presión arterial. Evitar la interrupción brusca del tto., para disminuir riesgo de reacciones de retirada. Valorar utilidad si aparece acatisia/agitación psicomotora. Niños &lt; 18 años no se ha establecido la eficacia y seguridad.</p> <p>Insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, dosis inicial recomendada: 50 mg en días alternos. Recomendable establecer la dosis para cada paciente individualmente. No deben administrarse dosis adicionales a pacientes después de diálisis</p>
22. Información de la vigilancia post comercialización	
23. Alertas sanitarias de eventos adversos	Health Care Canada ( 12 agosto 2016) Riesgo de glaucoma de ángulo cerrado entre los diferentes antidepressivos
24. Equipos o suministros necesarios para usar la tecnología	<b>Ninguna</b>

**Anexo 06 Reporte de registro sanitarios (RSs) vigentes en el país para la tecnología sanitaria de interés.**

<b>N°</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Registro Sanitario</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Titular del Registro Sanitario</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
<b>1</b>	PRISTIQ 100mg	E22627	TABLETA DE LIBERACION PROLONGADA	PFIZER S.A.	VENCIDO 23/01/2017
<b>2</b>	PRISTIQ 50mg	E22628	TABLETA DE LIBERACION PROLONGADA	PFIZER S.A.	VENCIDO 23/01/2017
<b>3</b>	PRISTIQ 100 mg	EE00288	TABLETA DE LIBERACION PROLONGADA	PFIZER S.A.	VIGENTE 09/06/2024
<b>4</b>	PRISTIQ 50mg	EE00289	TABLETA RECUBIERTA DE LIBERACION PROLONGADA	PFIZER S.A.	VIGENTE 10/06/2024
<b>5</b>	FAPRIS 50mg	EE01286	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	TECNOFARMA S.A.	VIGENTE <b>17/06/2025</b>
<b>6</b>	FAPRIS 100mg	EE01289	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	TECNOFARMA S.A.	VIGENTE <b>18/06/2025</b>
<b>7</b>	IXIUM 50mg	EE05041	COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.C.	VIGENTE <b>20/06/2022</b>
<b>8</b>	IXIUM 100mg	EE05042	COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.C.	VIGENTE <b>20/06/2022</b>

9	LORNOX XR 50 50mg	EE05272	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	MEGA LABS LATAM S.A.	VIGENTE 12/09/2022
10	LORNOX XR 100 100 mg	EE05273	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	MEGA LABS LATAM S.A.	VIGENTE 12/09/2022
11	PRISTIQ® 50 mg	EE06470	TABLETA DE LIBERACION PROLONGADA	PFIZER S.A.	VIGENTE 22/10/2023
12	DESVENLAFAXINA 50mg	EE07019	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	SANOFI - AVENTIS DEL PERU S.A.	VIGENTE 22/02/2024
13	PRISTIQ 100mg	EE07044	TABLETA DE LIBERACION PROLONGADA	PFIZER S.A.	VIGENTE <b>06/03/2024</b>
14	DESVE 100MG	EE07879	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	EUROFARMA PERU S.A.C.	VIGENTE <b>10/10/2024</b>
15	DESVE 50mg	EE08077	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	EUROFARMA PERU S.A.C.	VIGENTE 25/11/2024
16	DESVE 50mg	EE09928	COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA	EUROFARMA PERU S.A.C.	VIGENTE 01/07/2026
17	DESLAFAX 50mg	EE10196	COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA	GADORPHARMA SAC	VIGENTE 21/09/2026



<b>18</b>	DESLAFAX 100 mg	EE10197	COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA	GADORPHARMA SAC	VIGENTE <b>21/09/2026</b>
<b>19</b>	DESVE® 50mg	EE10363	COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA	EUROFARMA PERU S.A.C.	VIGENTE <b>08/01/2026</b>
<b>20</b>	DESVE® 100mg	EE10364	COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA	EUROFARMA PERU S.A.C.	VIGENTE <b>08/11/2026</b>

(\*) La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA).