

VENLAFAXINA EN TRASTORNOS DEPRESIVOS Y ANSIOSOS

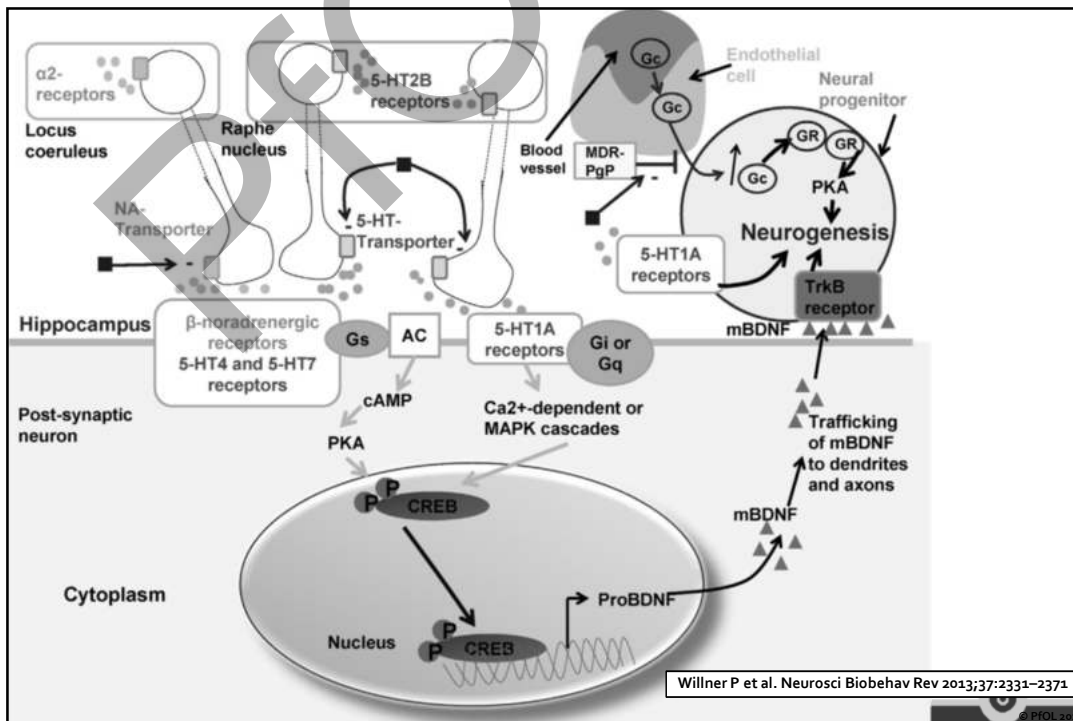
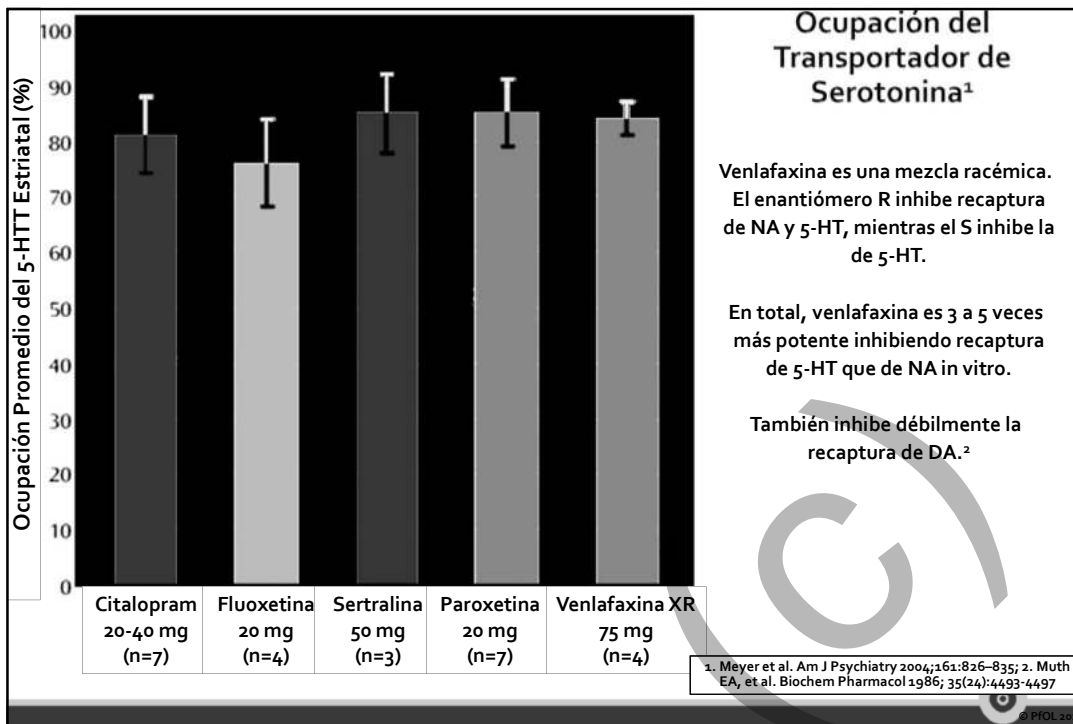
Jorge M Tamayo, M.D., B.Sc.(Pharm.)
Dpto. Psiquiatría, Universidad CES, Medellín, Colombia
Dpto. Psicología, U.P.B., Medellín, Colombia
Dpto. Psicología, Universidad EAFIT, Medellín



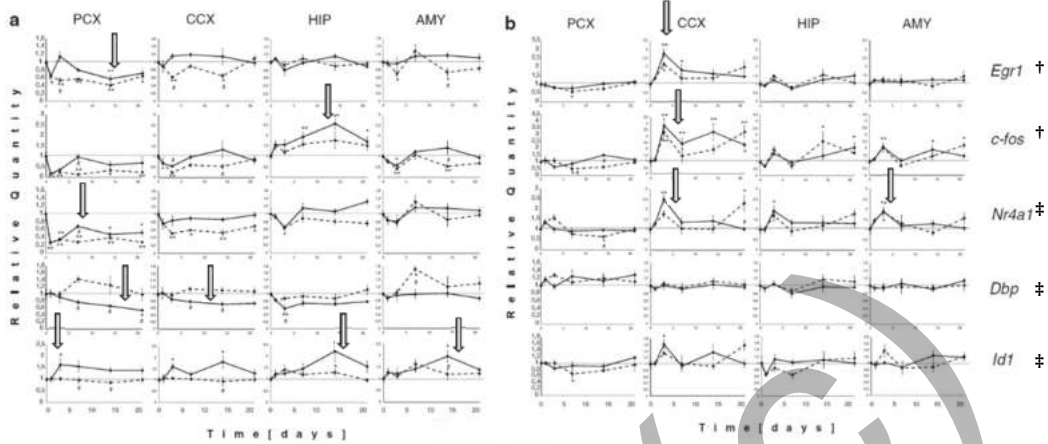
Monoaminas y Depresión Mayor

- 2 Estrés y Alteraciones del Eje HHA en Depresión Mayor
- 3 Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor
- 4 Alteraciones Neurotróficas en Depresión Mayor
- 5 Farmacoterapia del Trastorno Depresivo Mayor





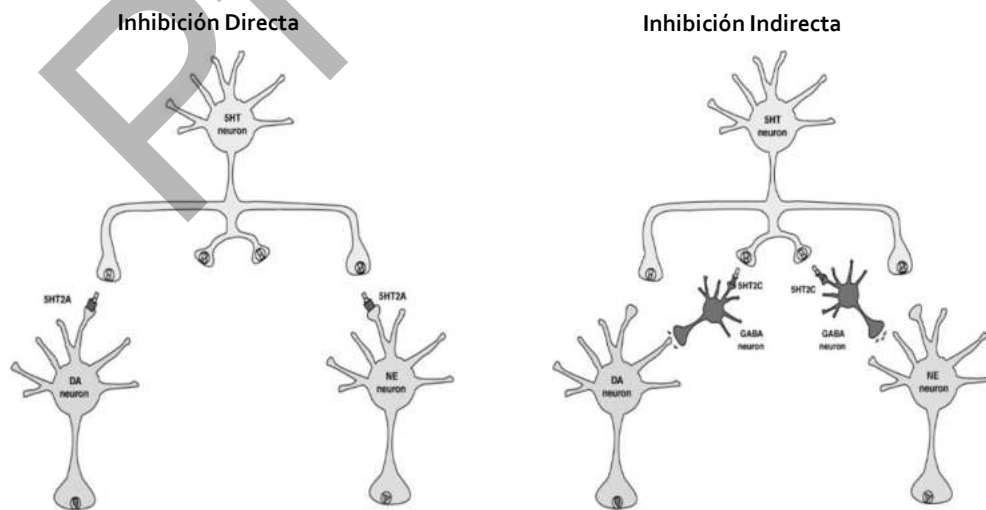
Diferente Expresión Genética (95 Genes) Tras Administración de Desipramina y Citalopram



(a) Desipramina; (b) Citalopram.
 Líneas sólidas = tratamiento repetido; líneas punteadas = dosis única. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control; # $p < 0.05$ tratamiento repetido vs. dosis única; † factores de transcripción; ‡ maquinaria transcripcional

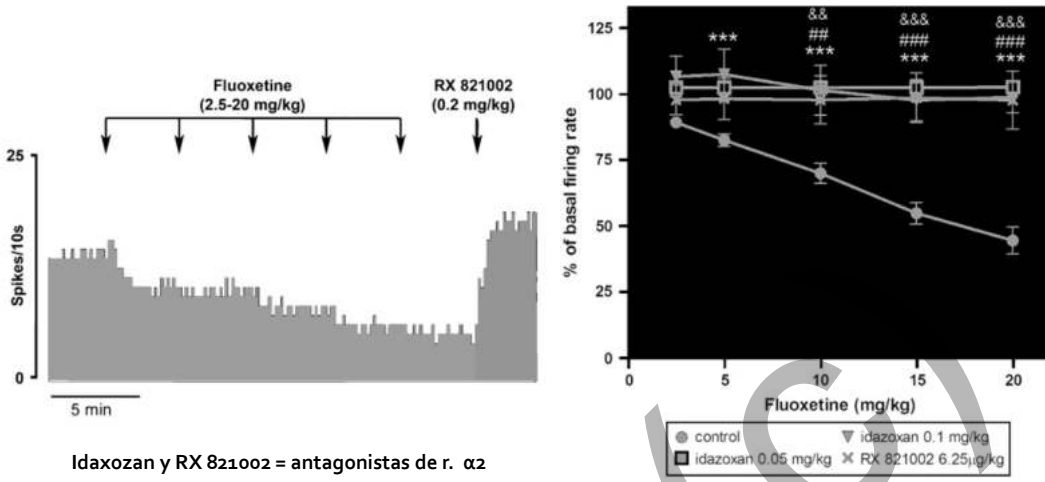
Gaska M et al. Psychopharmacology 2012;223:281-297

Inhibición de los Sistemas Dopaminérgico /Noradrenérgico por la Serotonina



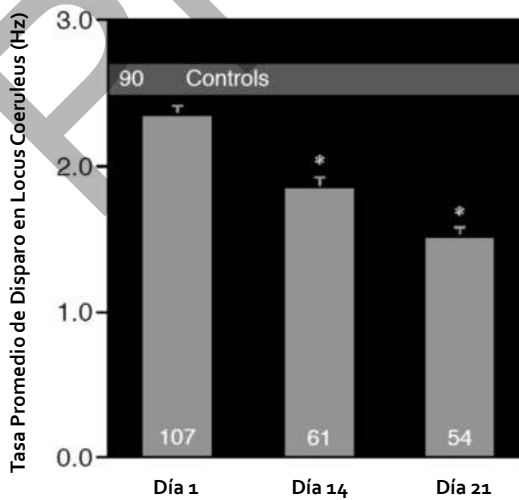
Stahl SM. Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press; 3rd edition. March 17, 2008

Fluoxetina Inhibe Actividad del Locus Coeruleus al Interactuar con Receptores α_2 Presinápticos



Miguel C et al. Neuropharmacology 2009;56:1068-1073

Tasa de Disparo de Neuronas Noradrenérgicas Tras la Administración de Citalopram a Ratas

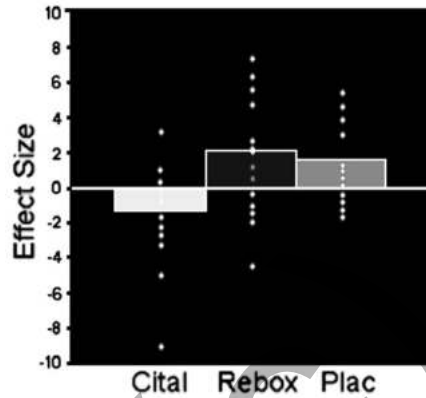
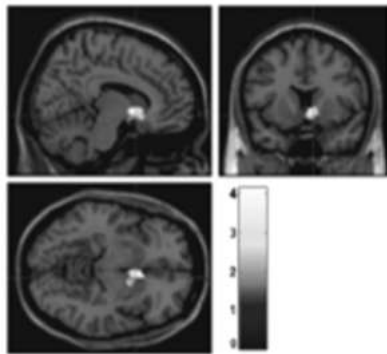


Los números en los histogramas representan el número de neuronas registradas en cada grupo.

*p < .05 vs. controles

Blier P, Szabo ST. J Clin Psychiatry 2005;66(suppl. 8): 30-40

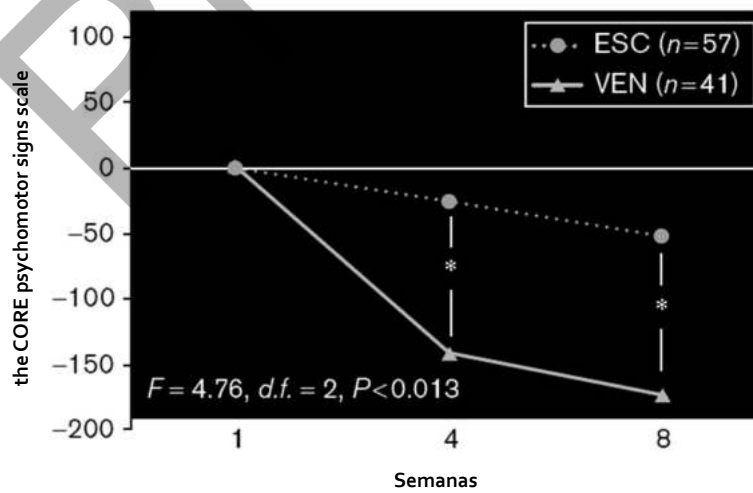
Disminución de Actividad de Circuitos de Recompensa con ISRS



$P < 0.001$ - Citalopram vs. Placebo (estimulo visual: chocolate)

McCabe C et al. Biol Psychiatry 2010;67:439-445

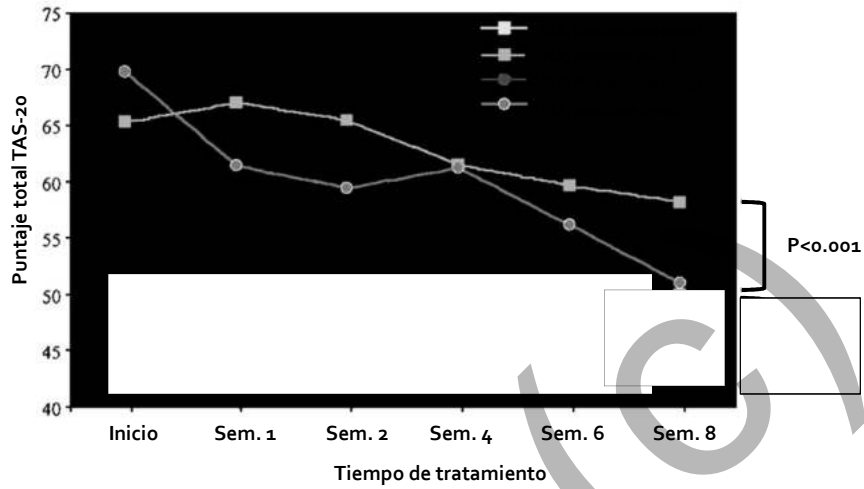
Venlafaxina es Superior a Escitalopram en Pacientes Deprimidos con Retardo Psicomotor



Singh AB et al. Int Clin Psychopharmacol 2013;28:121-126

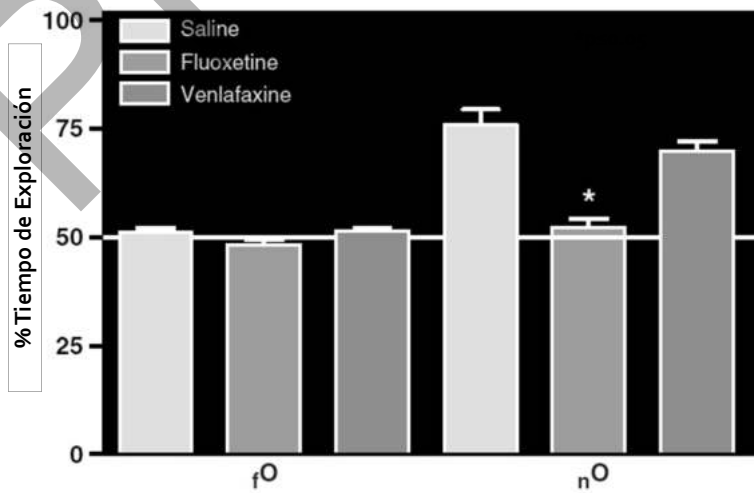
Alexitimia en Pacientes Deprimidos Tratados con Fluoxetina o Venlafaxina (8 Semanas)

TAS-20 = Toronto Alexithymia Scale



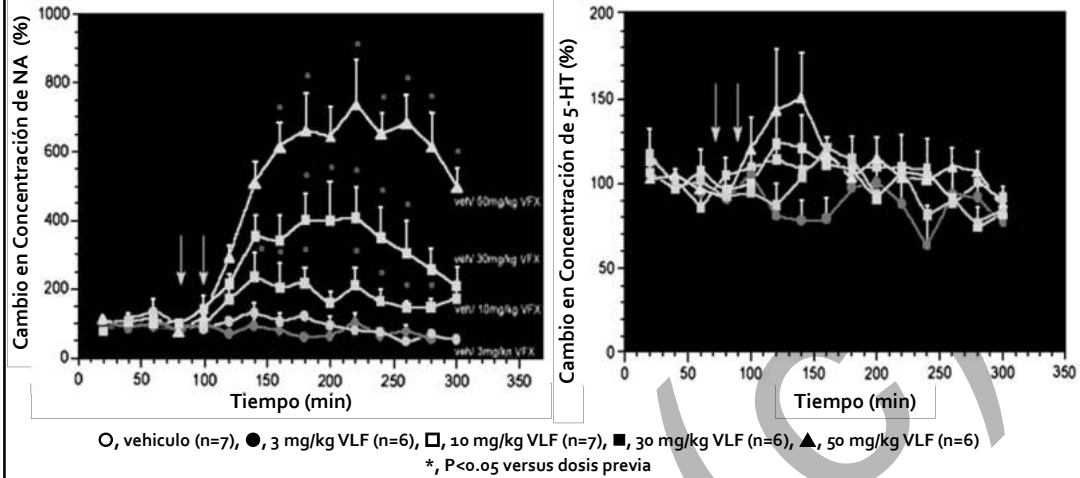
Cravello L et al. Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2009; 24: 331-336

Venlafaxina es Superior a Fluoxetina en Memoria de Reconocimiento de Estímulos Novedosos



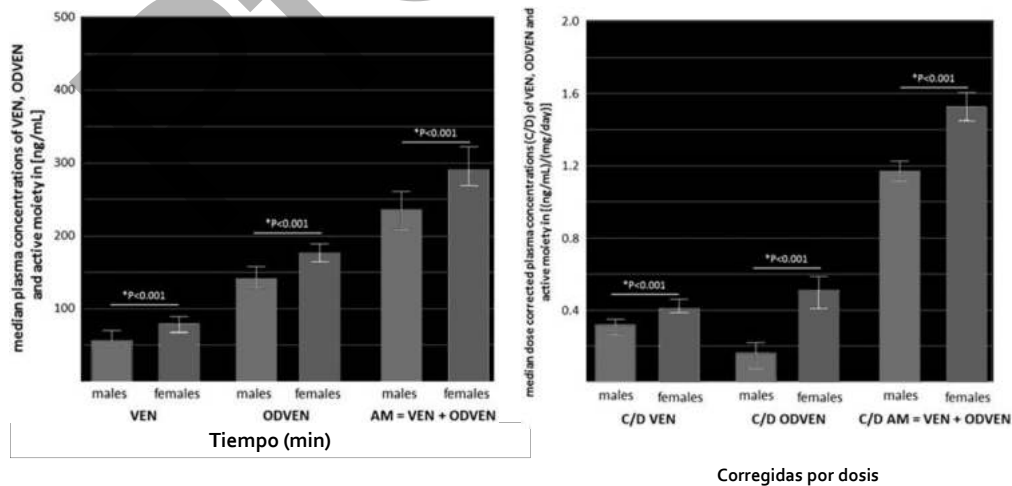
Carlini VP et al. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2012;38:159-167

Cambio en las Concentraciones Extracelulares de NA y 5-HT con Dosis Incrementales de Venlafaxina



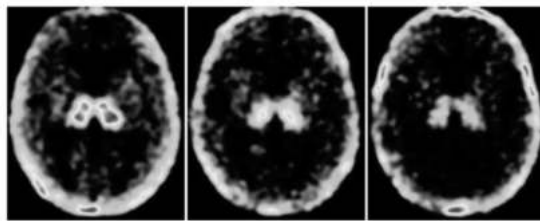
Dawson LA et al. Neuropharmacology 1999; 38:1153-1163

Concentraciones Plasmáticas de VEN, ODVEN y de Fracción Activa por Sexo



Schoretsanitis G et al. Int Clin Psychopharmacol 2018;33:322-329

Efecto de la Venlafaxina XR en el Transportador de Noradrenalina en Pacientes con TDM

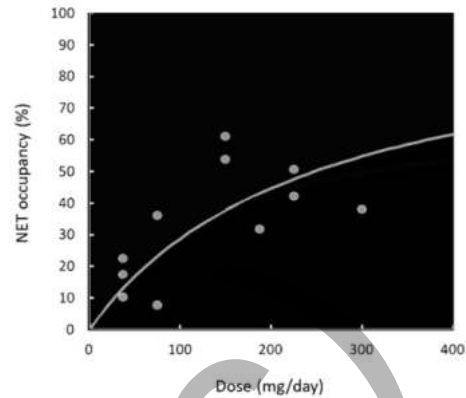


Control (N=9) 37.5-75 (N=6) 150-300 (N=6)

BP_{ND} 0 1

BP_{ND} = potencial de unión de la noradrenalina al transportador

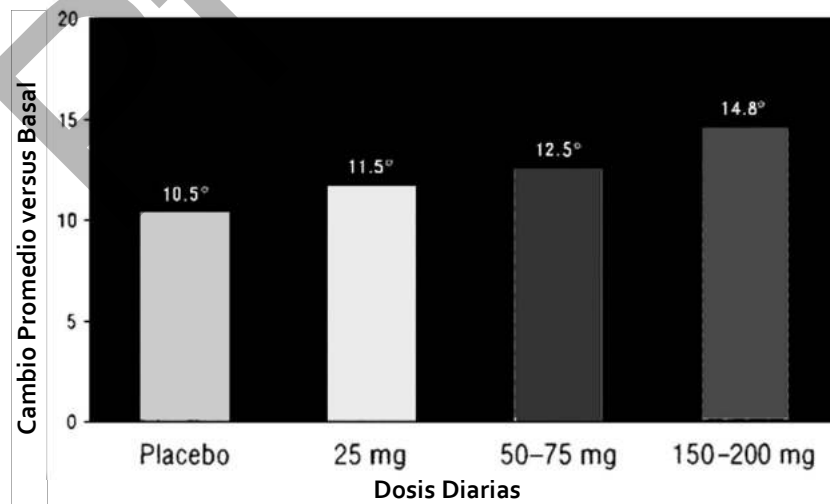
Control vs 37.5-75 mg → p=0.07
Control vs. 150-300 → p=0.0004



Dosis de venlafaxina XR requerida para inducir un 50% de ocupación del NET

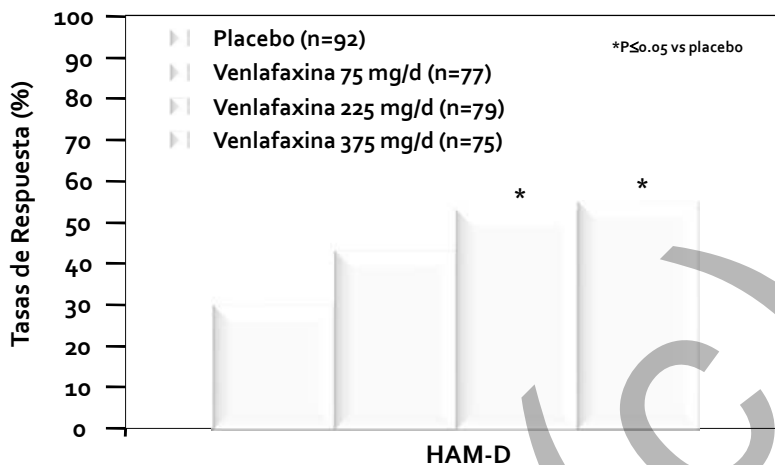
Arakawa R et al. Int J Neuropsychopharmacol 2019;22:278-285

Reducción de Severidad en Depresión es Dosis-Dependiente con Venlafaxina



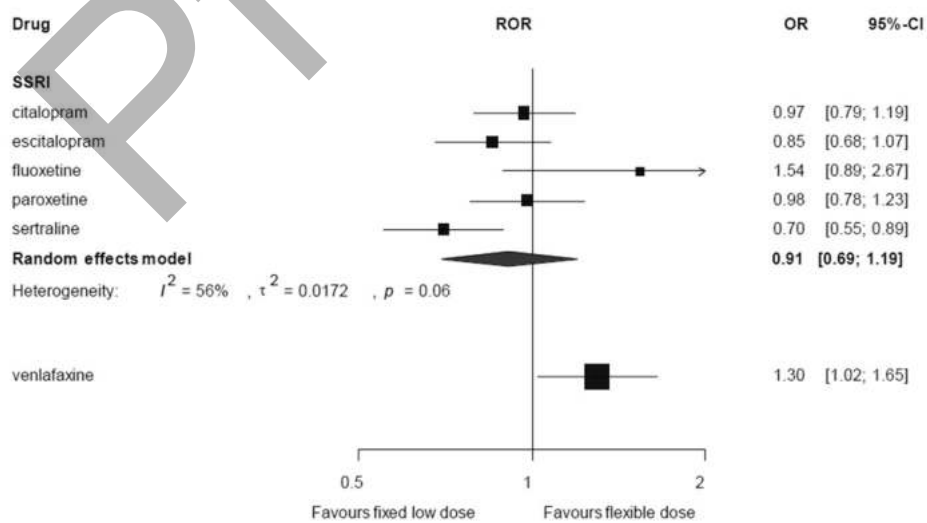
Kelsey. J Clin Psychopharmacol 1996;16(Suppl 2):215-265

Dosis-Respuesta de Venlafaxina en el Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor



Rudolph RL et al. J Clin Psychiatry 1998;59:116-122

Probabilidad de Respuesta con Dosis Flexible a Partir de la Dosis Mínima Eficaz



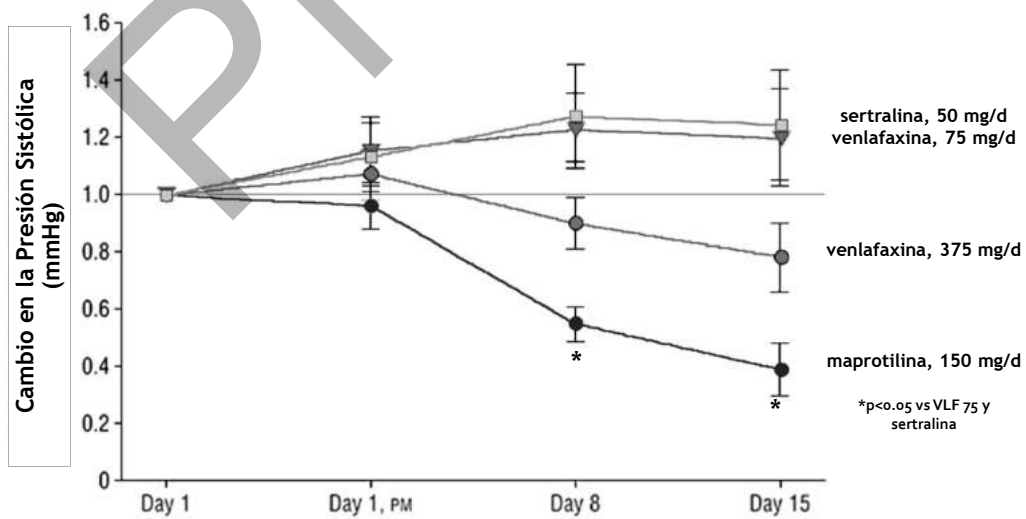
Furukawa TA et al. Acta Psychiatr Scand 2019 [Epub ahead of print]

Existe Alguna Relación entre Dosis Altas de Venlafaxina y Aumento de la Presión Arterial?

- Análisis combinado de estudios controlados con placebo:1
 - venlafaxina → BAJA incidencia de cambio de PA a dosis <200 mg/día
 - A dosis >200 mg/día → efectos hipertensivos sostenidos clínicamente relevantes en el 5.5% de los pacientes
 - Dosis entre 300 y 375 mg/día → ↑ promedio de 7 mmHg en la PAD
- Meta/análisis (n = 3,744) → venlafaxina muestra ↑ dosis-dependientes de la PAD y clínicamente significativos SÓLO en dosis >300 mg/día.2

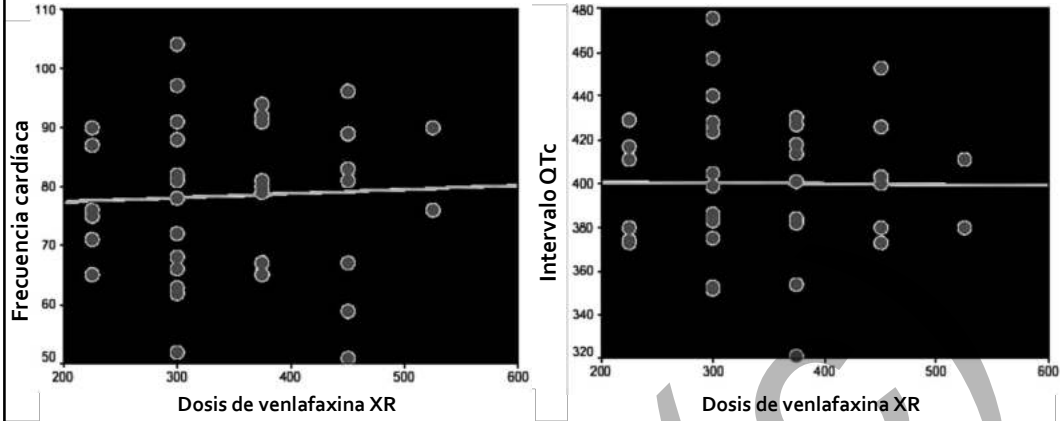
1. Feighner JP. J Clin Psychiatry 1995;56:574-579; 2. Thase ME. J Clin Psychiatry 1998;59:502-508

Cambio en la Respuesta Presora: Venlafaxina versus Sertralina y Maprotilina



Harvey AT et al. Arch Gen Psychiatry 2000;57:503-509

Existe Alguna Relación entre Dosis Altas de Venlafaxina y Frecuencia Cardíaca o Intervalo QTc?



Evaluación prospectiva de 38 sujetos en tratamiento con dosis elevadas de Venlafaxina XR (promedio: 346.15 mg/día)

Mbaya P et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2007; 22: 129-133

Riesgo de Muerte Cardíaca Súbita o Cercana a la Muerte (Venlafaxina vs. Otros ADs)

	Cases (n=568)	Controls (n=14 812)	Crude odds ratio	Adjusted odds ratio Model 1* (95% CI)	Adjusted odds ratio Model 2† (95% CI)
Venlafaxine	18 (3.2)	544 (3.7)			
Versus fluoxetine	63 (11.1)	1281 (8.6)	0.65	0.66 (0.38 to 1.14)	0.66 (0.38 to 1.14)
Versus citalopram	39 (6.9)	1079 (7.3)	0.90	0.89 (0.50 to 1.60)	0.88 (0.49 to 1.56)
Versus dosulepin	35 (6.2)	1012 (6.8)	0.99	0.83 (0.46 to 1.52)	0.86 (0.48 to 1.56)
Versus any of the three	137 (24.1)	3372 (22.8)	0.81	0.77 (0.46 to 1.30)	0.78 (0.47 to 1.29)

*Modelo 1 ajustado para un IMC ≥ 30 , consumo de cigarrillo, abuso de alcohol, severidad de la depresión, intento suicida, diabetes, cirugía o endoscopia cardíaca, arritmias supraventriculares, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad coronaria y angina, insuficiencia cardíaca congestiva, ECV, ICT, enfermedad vascular periférica, hiperlipidemia, hipertensión, hipocalcemia, artritis reumatoidea, epilepsia, esquizofrenia, uso de antipsicóticos, benzodiazepinas, eutimizantes, antiarrítmicos, prolongadores del QTc, hipolipemiantes, diuréticos de asa (todos en el año previo a la fecha índice).

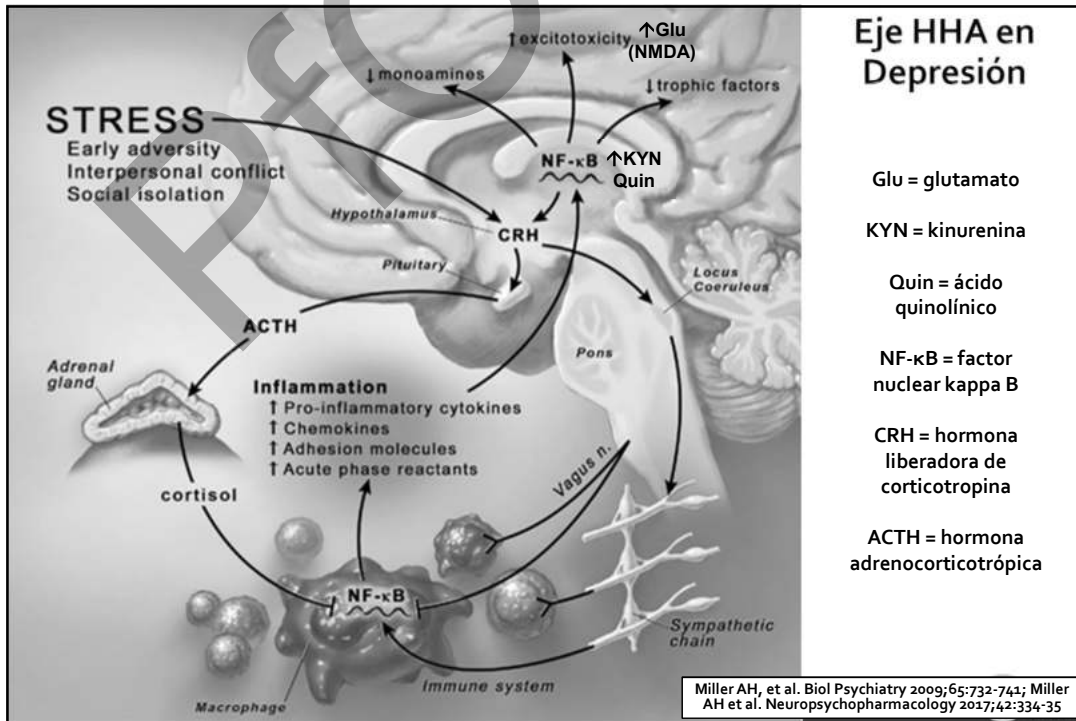
†Ajustado para todos los factores del Modelo 1 antes de la entrada a las cohortes.
Las comparaciones se limitan a los usuarios actuales

Martínez C et al. BMJ 2010;340:c249

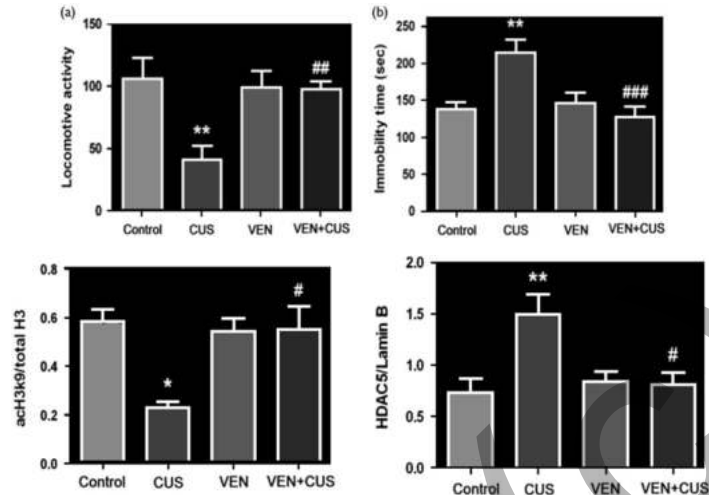
2

Estrés y Alteraciones del Eje HHA en Depresión Mayor

- 1 Monoaminas y Depresión Mayor
- 3 Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor
- 4 Alteraciones Neurotróficas en Depresión Mayor
- 5 Farmacoterapia del Trastorno Depresivo Mayor



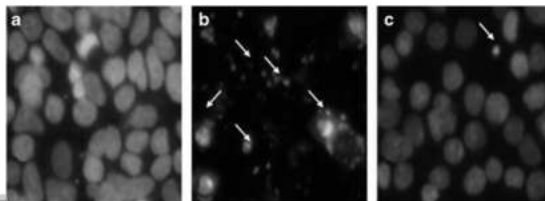
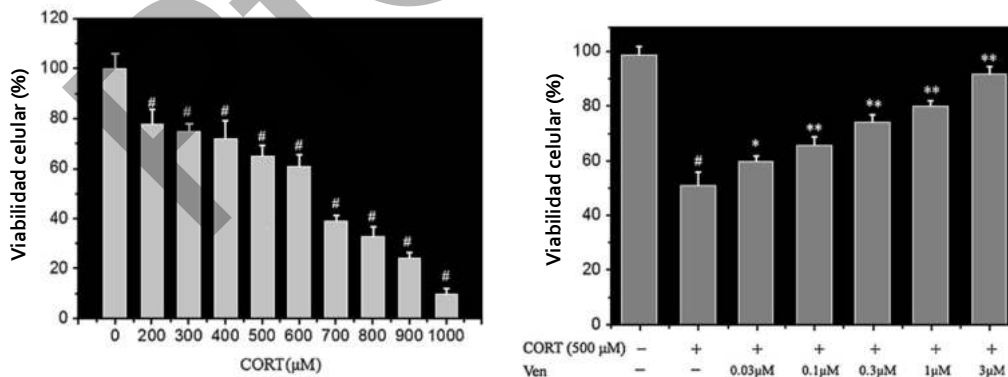
Venlafaxina Aumenta la Acetilación de Histonas en Hipocampo de Ratas con Efecto Antidepresivo



Qiao M et al. Neuroreport 2019;30:255-261



Venlafaxina Incrementa la Supervivencia Celular Tras Insulto por Cortisol



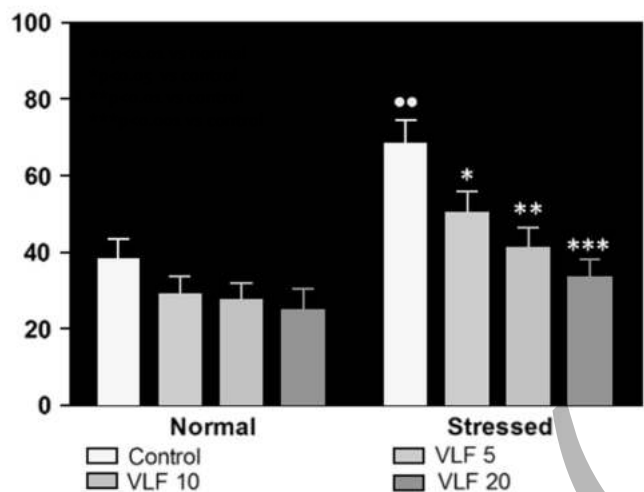
#p < 0.05 versus control; *p < 0.05 versus corticosterona, **p < 0.01 versus corticosterona

a. Control; b. CORT; c. CORT + VNF

Wang H et al. Psychopharmacology 2013;228:129-141



Venlafaxina Protege Contra el Estrés Oxidativo y Daño al ADN en Hipocampo



Venlafaxina disminuye las concentraciones de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG), la peroxidación lipídica (MDA), y el óxido nítrico (NO) en hipocampo.

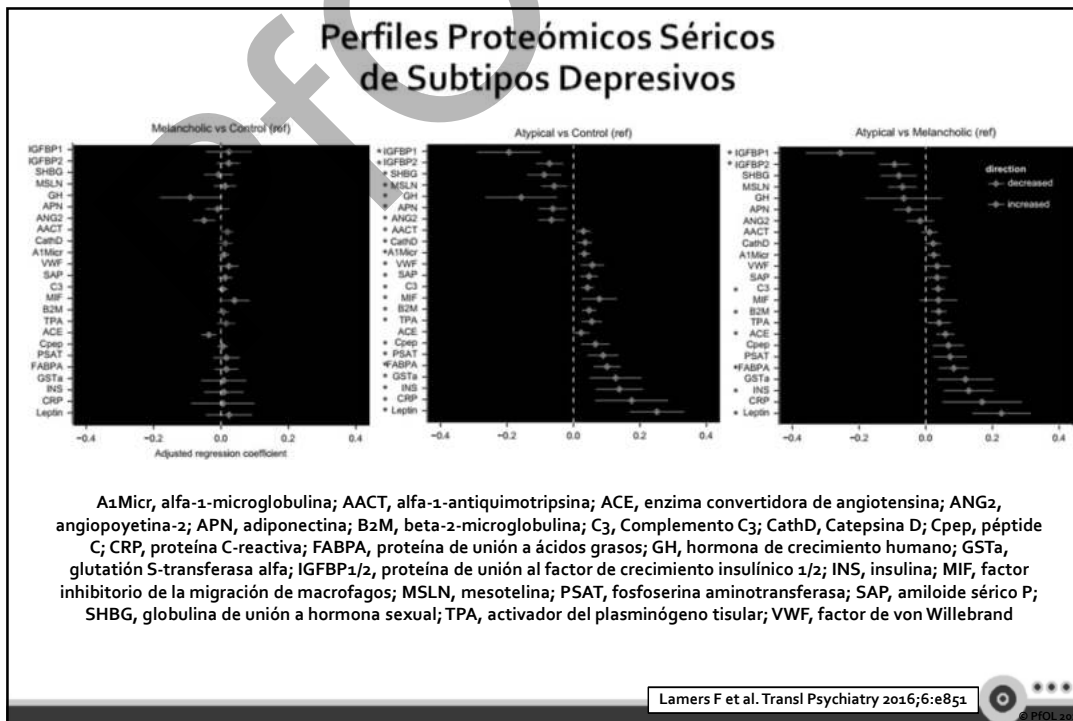
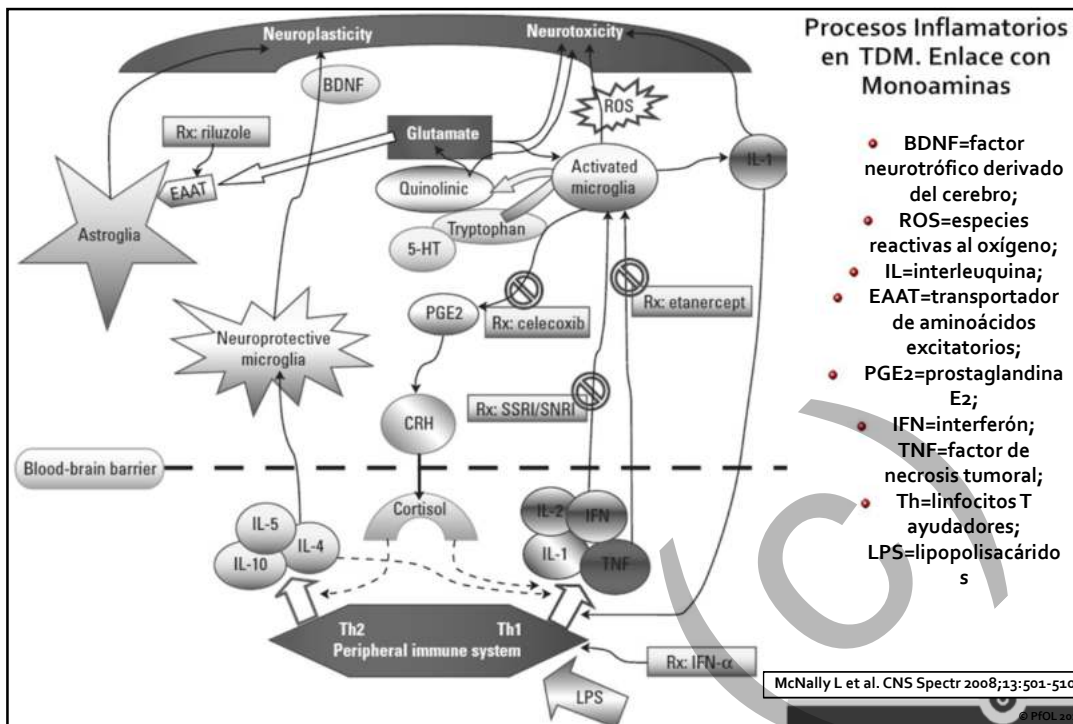
Venlafaxina incrementa las concentraciones de glutatión (GSH) y los niveles de antioxidante total (TAC)

Abdel-Wahab BA & Salama RH. Pharmacol Biochem Behavior 2011;100: 59-65

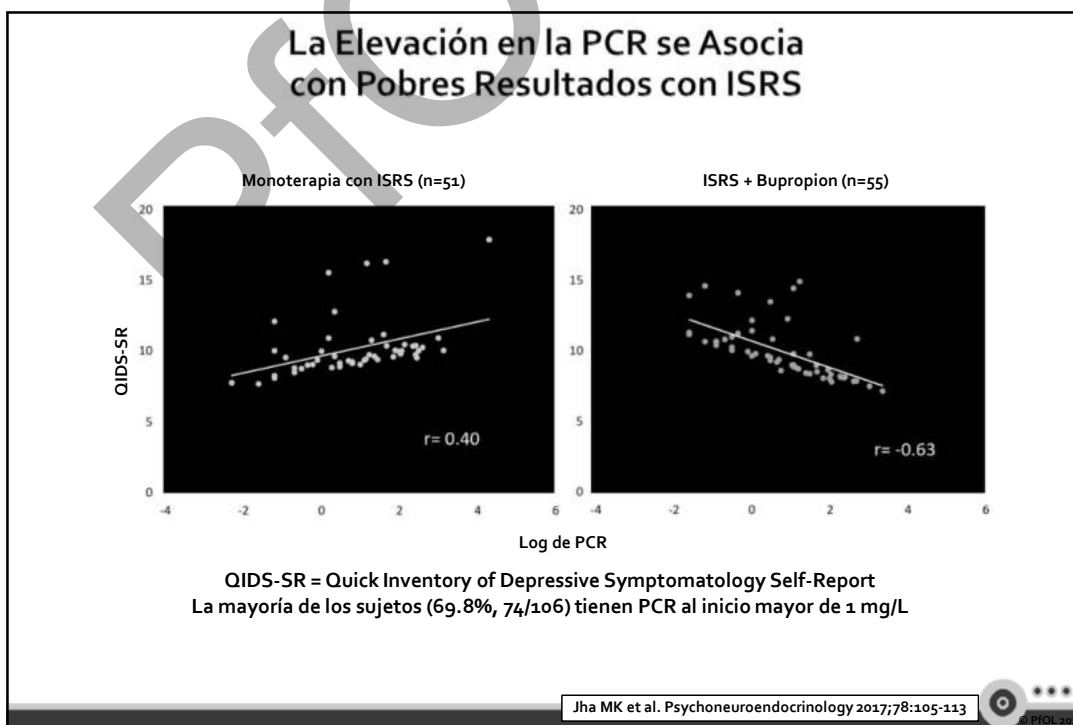
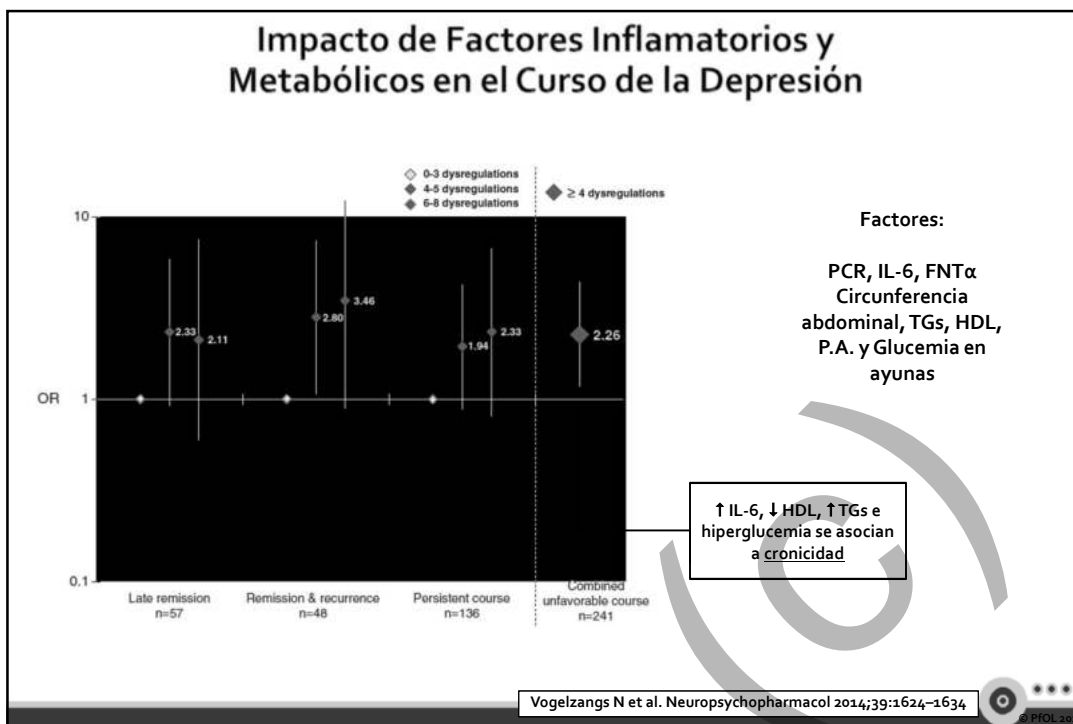
3

Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor

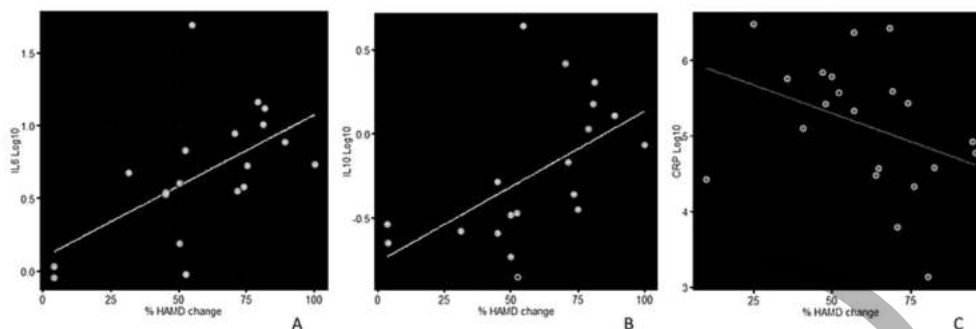
- 1 Monoaminas y Depresión Mayor
- 2 Estrés y Alteraciones del Eje HHA en Depresión Mayor
- 4 Alteraciones Neurotróficas en Depresión Mayor
- 5 Farmacoterapia del Trastorno Depresivo Mayor



A1Micr, alfa-1-microglobulina; AACT, alfa-1-antiquimotripsina; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ANG2, angiotensina-2; APN, adiponectina; B2M, beta-2-microglobulina; C3, Complemento C3; CathD, Catepsina D; Cpep, péptido C; CRP, proteína C-reactiva; FABPA, proteína de unión a ácidos grasos; GH, hormona de crecimiento humano; GSTa, glutatión S-transferasa alfa; IGFBP1/2, proteína de unión al factor de crecimiento insulínico 1/2; INS, insulina; MIF, factor inhibitorio de la migración de macrófagos; MSLN, mesotelina; PSAT, fosfoserina aminotransferasa; SAP, amiloide sérico P; SHBG, globulina de unión a hormona sexual; TPA, activador del plasminógeno tisular; VWF, factor de von Willebrand



Biomarcadores de Respuesta en Depresión mayor



Gráficos de dispersión de los niveles de proteína de referencia (escala logarítmica) frente a los cambios en la puntuación HAMD en la semana 10 para los que reciben paroxetina (a: IL-6; b: IL-10) o venlafaxina (c: PCR)

Carboni L et al. Transl Psychiatry 2019;9:182

Cambio en el Perfil Lipídico en Remisores Vs. Respondedores a Tratamiento con Venlafaxina (28 días)

Variable	Remisores (n = 30)	Respondedores (N = 22)	P-Value
Género, M/H	18/12	17/5	0.18
Edad, años	52.0 ± 14.2	54.1 ± 18.2	0.21
Peso, kg	+0.06	+0.03	0.43
Colesterol T, mmol/L	0	+0.30	0.11
LDL, mmol/L	-0.06	+0.39	0.014
HDL, mmol/L	+0.14	+0.06	0.21
LDL/HDL	-0.50	+0.14	0.002
Apolipoproteína B/A1	-0.06	+0.01	0.01
Triglicéridos, mmol/L	0	-0.04	0.94

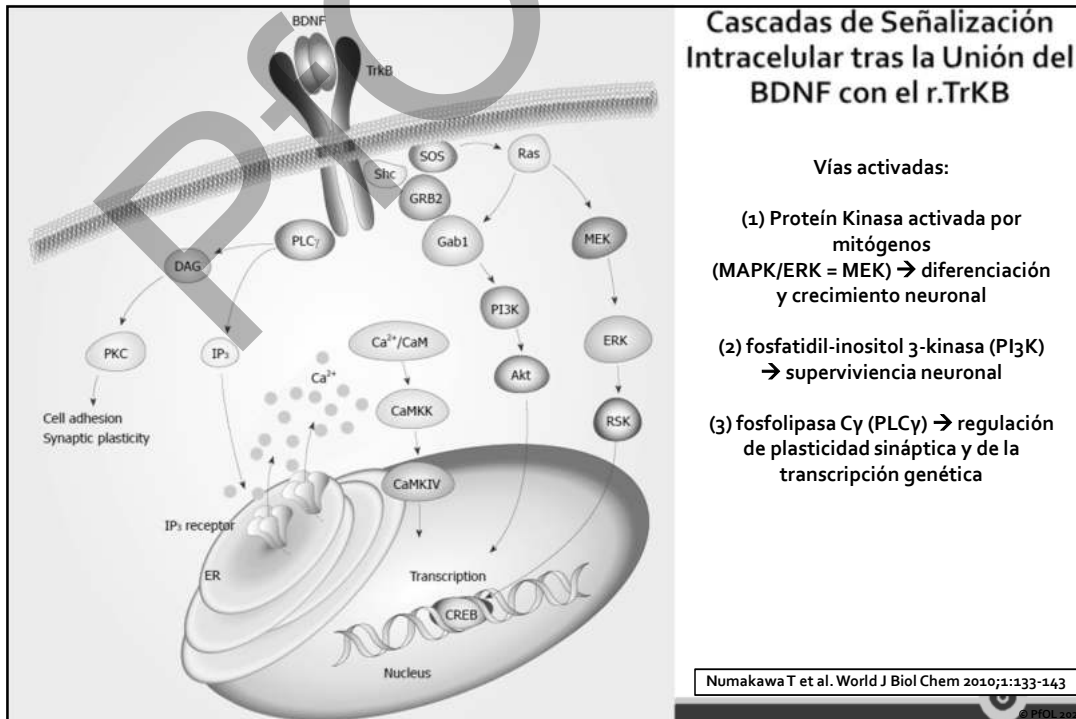
En pacientes con un evento cardíaco la probabilidad de reducir el riesgo de depresión luego de 9 meses con atorvastatina fue del 79% (95% CI, 0.052–0.876; P = .032)²

1. Hummel J et al. J Clin Psychiatry 2011;72:885–891; 2. Stafford L & Berk M. J Clin Psychiatry 2011;72:1229–1235

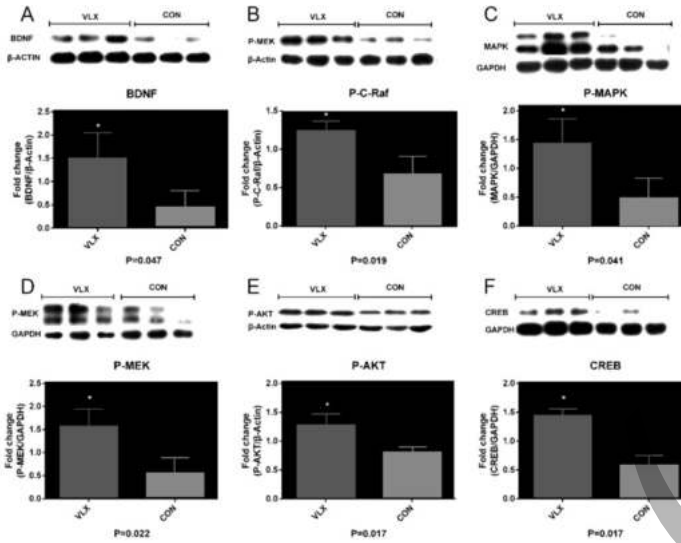
4

Alteraciones Neurotróficas en Depresión Mayor

- 1 Monoaminas y Depresión Mayor
- 2 Estrés y Alteraciones del Eje HHA en Depresión Mayor
- 3 Procesos Inflammatorios en Depresión Mayor
- 5 Farmacoterapia del Trastorno Depresivo Mayor



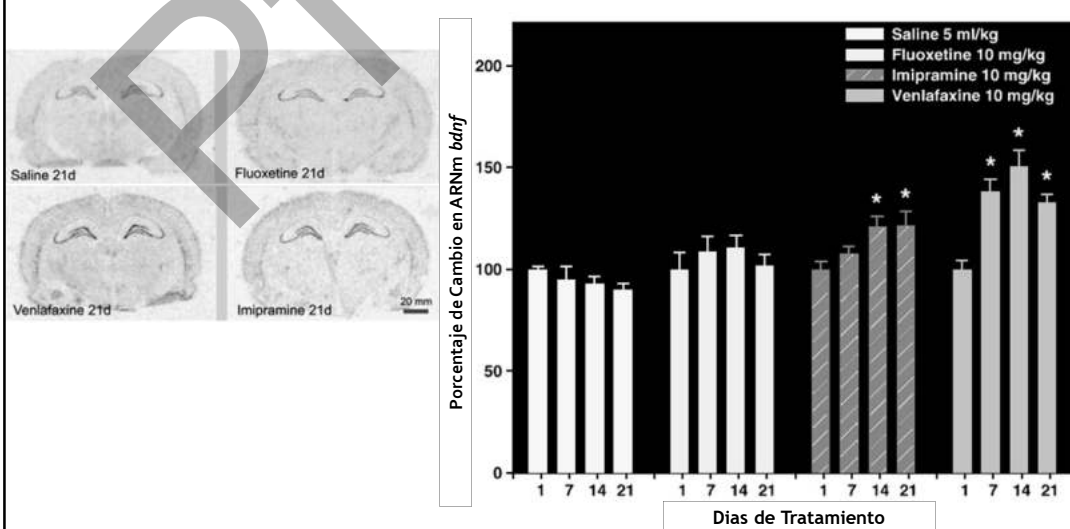
Venlafaxina Ejerce Efectos Antidepresivos Activando Vías MAPK-ERK1 / 2 Y P13K-AKT en el Hipocampo



La expresión de BDNF ($p = 0.047$), P-C-Raf ($p = 0.019$), MAPK ($p = 0.041$), P-MEK ($p = 0.022$), P-AKT ($p = 0.017$) y CREB ($p = 0.017$) se incrementó en el grupo VLX comparado con el CON. * $p < 0.05$.

Shen P et al. Behav Brain Res 2017;335:63-70

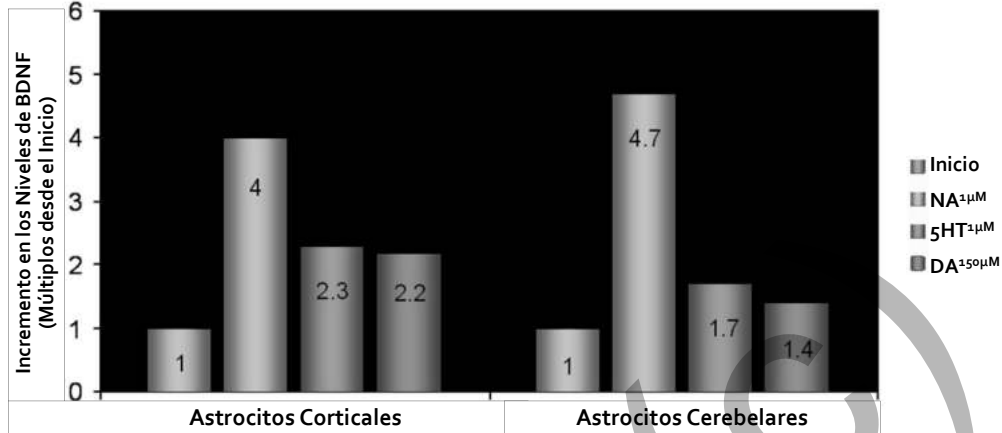
Expresión de ARNm de *bdnf* en Hipocampo (Zona Granular) de Ratas. Duales Vs. ISRS



Larsen MH et al. Eur J Pharmacol 2008;578: 114-122

Las Monoaminas Regulan la Síntesis de BDNF en Astrocitos Cultivados de Roedores

Respuesta de los Astrocitos (4 h) a los Neurotransmisores

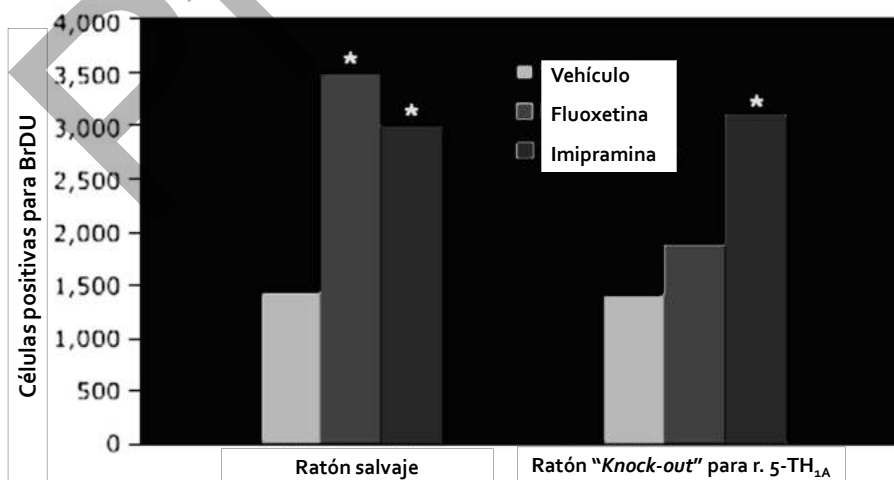


La Noradrenalina eleva los niveles de BDNF más de 4 veces en astrocitos cultivados, mientras serotonina y dopamina los elevan 2 o menos veces

Juric DM et al. Brain Res 2006;1108:54-62

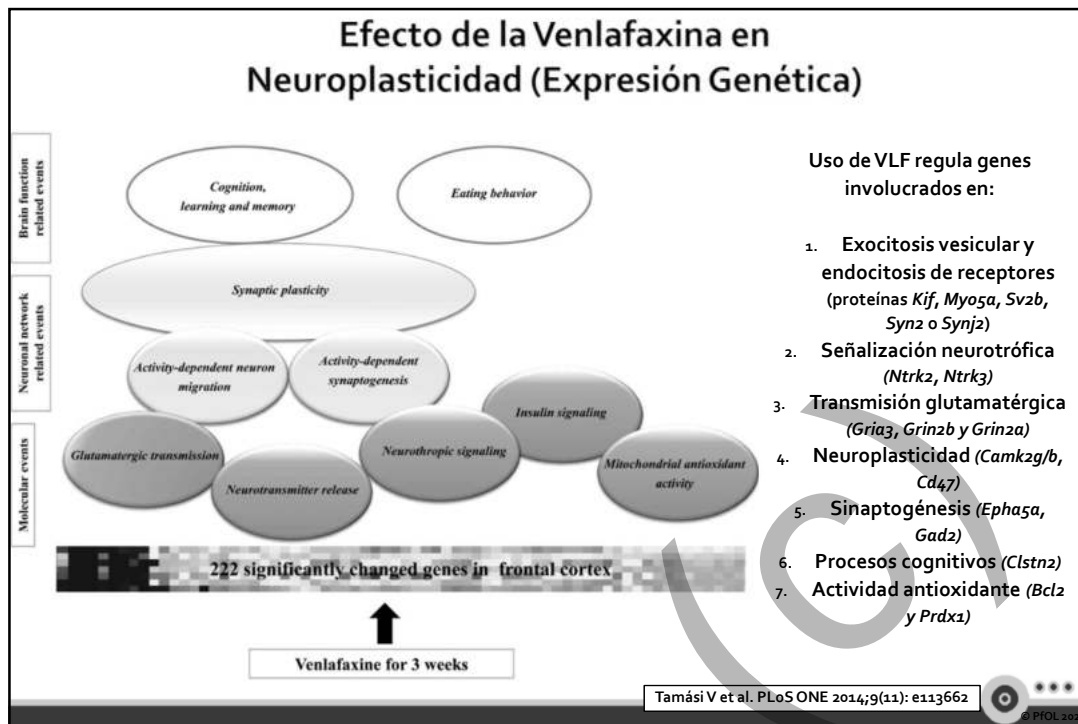
© PFO 2025

Efecto en la Neurogénesis Luego de 27 Días de Tratamiento con ISRS vs Dual



Santarelli L et al. Science. 2003;301:805-809

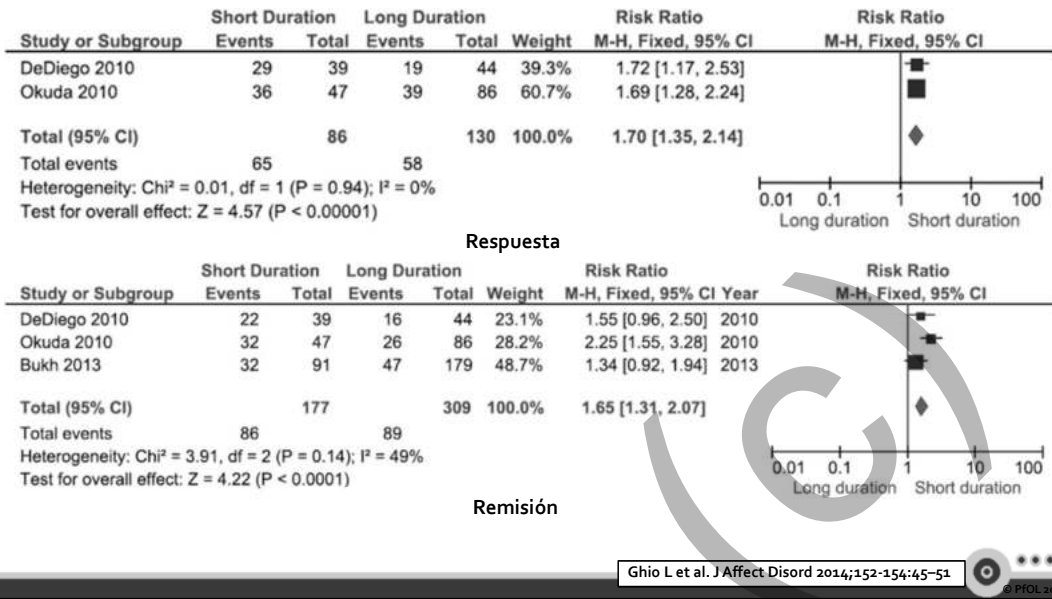
© PFO 2025



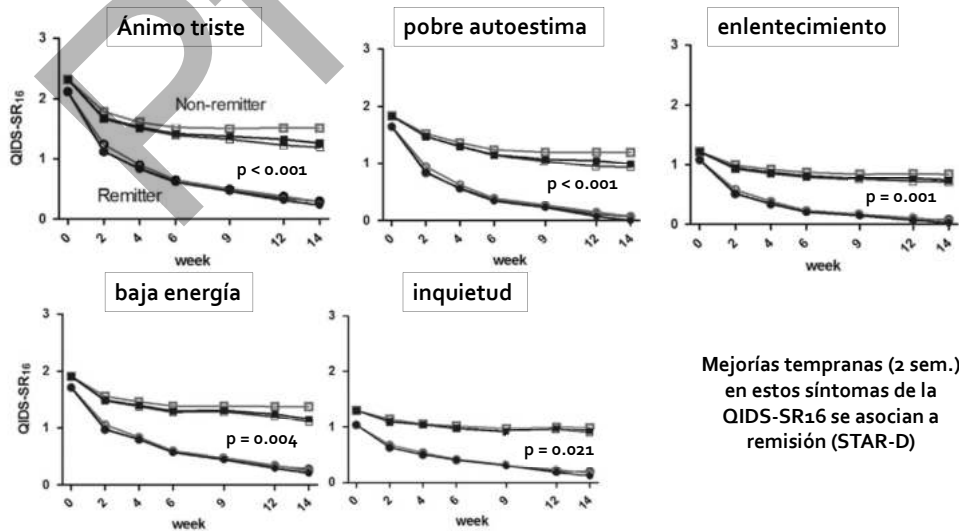
5 Farmacoterapia del Trastorno Depresivo Mayor

1. Monoaminas y Depresión Mayor
2. Estrés y Alteraciones del Eje HHA en Depresión Mayor
3. Procesos Inflamatorios en Depresión Mayor
4. Alteraciones Neurotróficas en Depresión Mayor

Duración de la Depresión sin Tratar e Impacto en Respuesta y Remisión

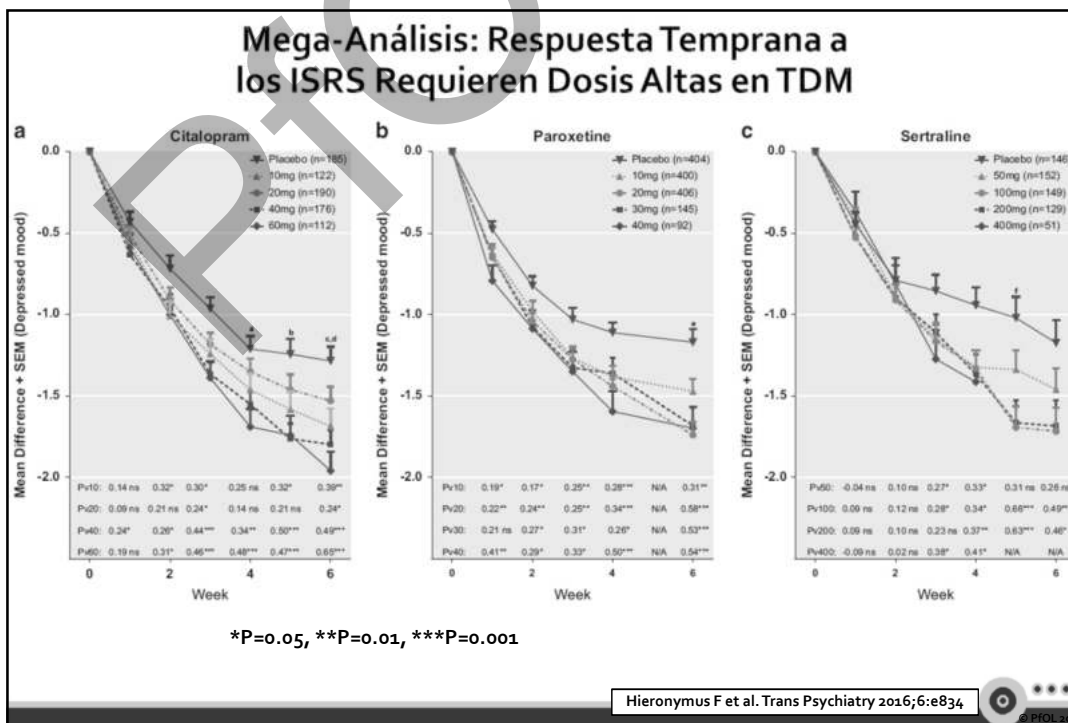
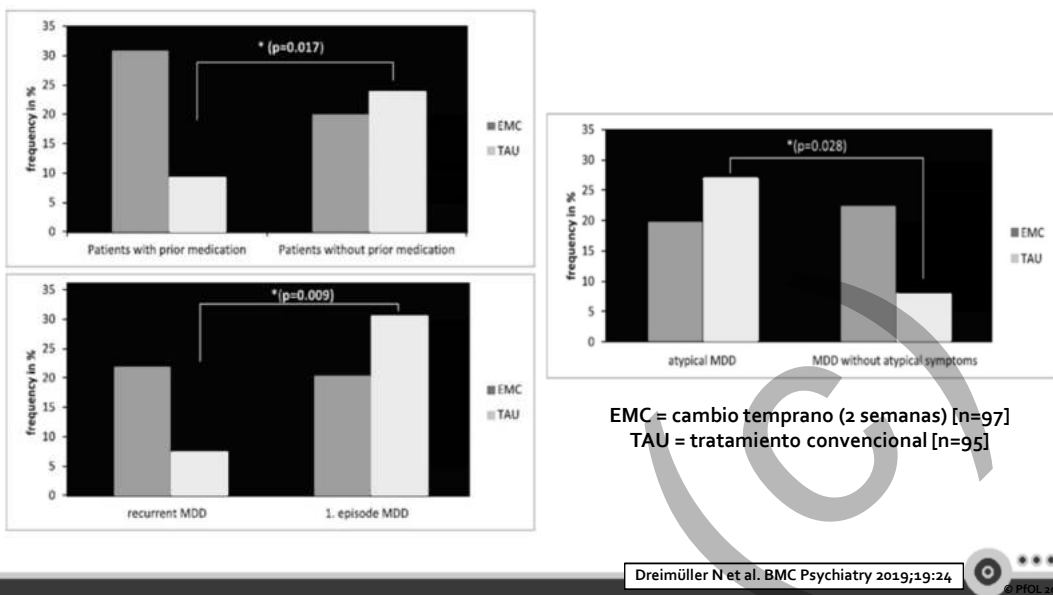


Inicio de Mejoría Rápido y Predicción de Respuesta a las 8 Semanas en TDM

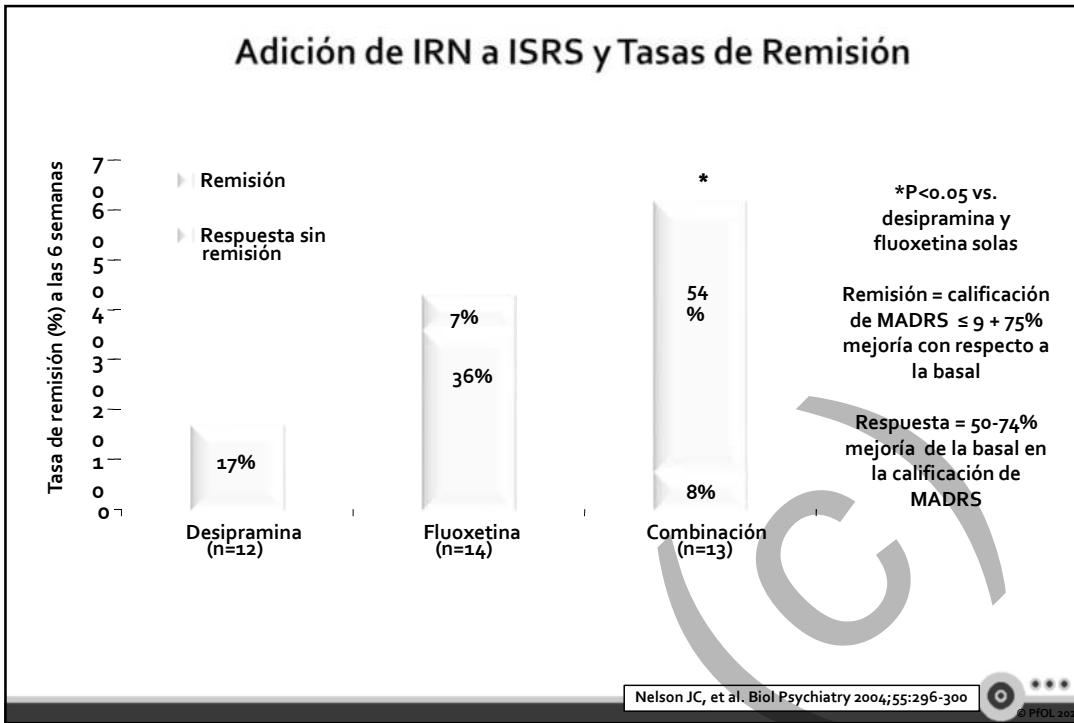


Sakurai H et al. J Affect Disord 2013;151:506-13

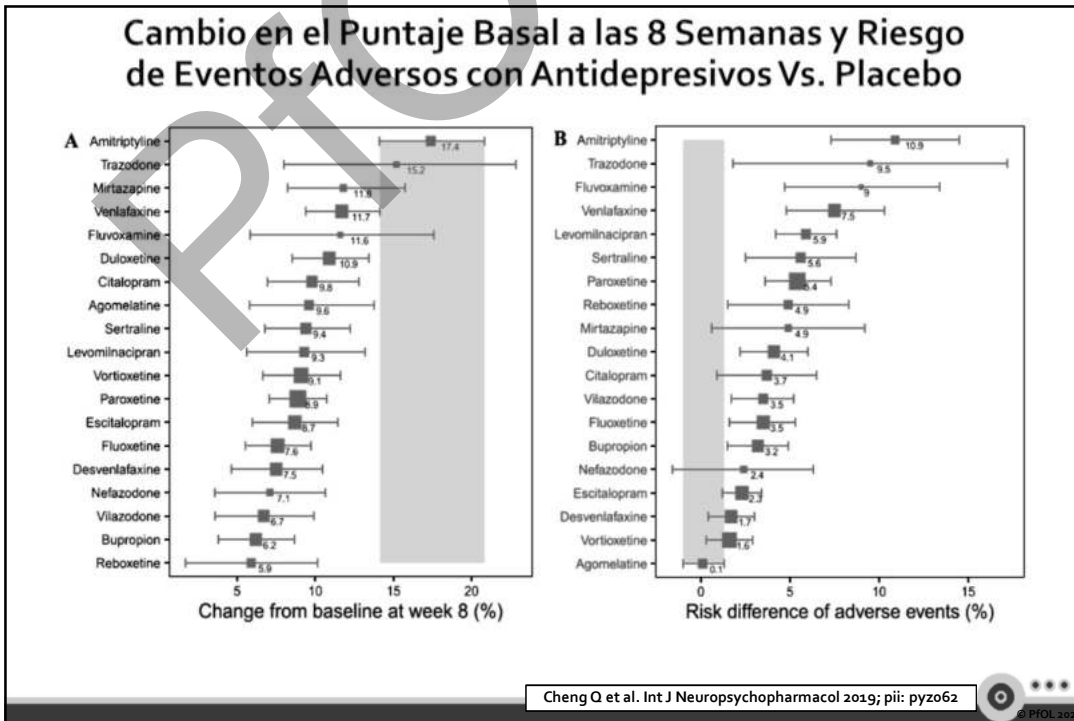
Predictores de Remisión con el Cambio Temprano de Escitalopram a Venlafaxina



Adición de IRN a ISRS y Tasas de Remisión



Cambio en el Puntaje Basal a las 8 Semanas y Riesgo de Eventos Adversos con Antidepresivos Vs. Placebo



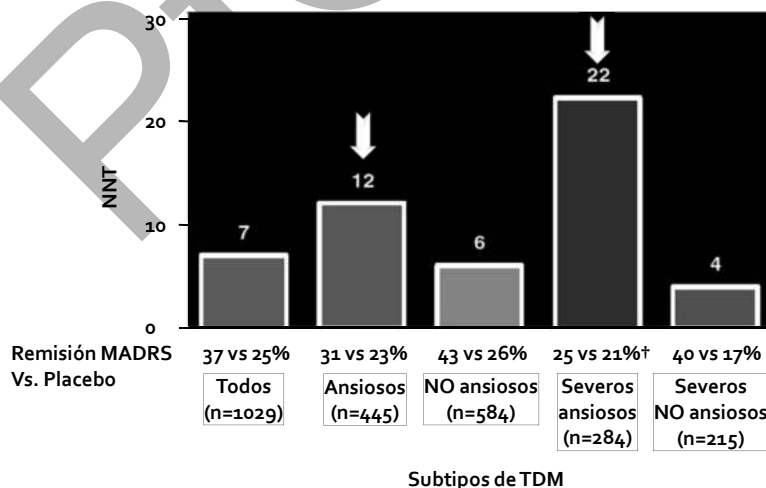
Tasas de Remisión Duales Vs ISRS. Multi-Meta-Análisis (n=22)

Medicamento y referencia	# Pacientes o ECAs	OR
VENLAFAXINA - De Silva and Hanwella (2012)	31 ECAs	1.14 (95% CI 1.02-1.27)
DULOXETINA - Thase et al (2007)	1294 pacientes	1.09 (95% CI 0.86-1.38)
MILNACIPRAN - Nagawa et al.(2009)	6 ECAs	0.98 (95% CI 0.73-1.32)
DUALES VS. ISRS - Machado and Einarson (2010)	15 ECAs	1.27 (95% CI 1.06-1.52)

CONCLUSIONES: La evidencia más consistente sobre la superioridad de los duales sobre ISRS se observa en los pacientes más severos. Los NNTs para remisión en depresión moderada a severa es de 9-14.

Bradley AJ & Lenox-Smith AJ. J Psychopharmacol 2013;27:740-758

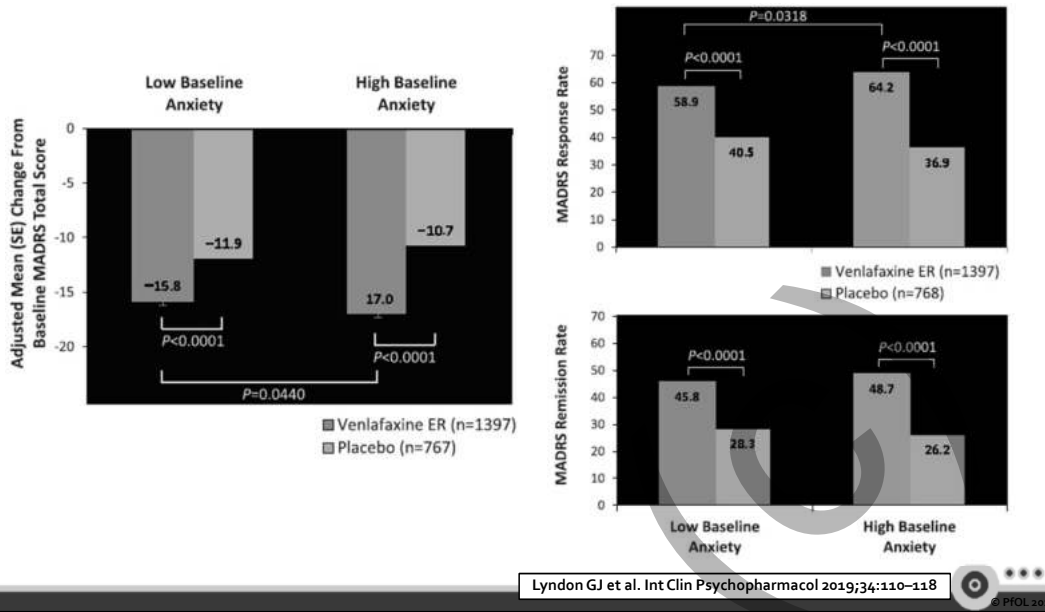
Los Síntomas Ansiosos se Asocian con Pobres Resultados con ISRS*



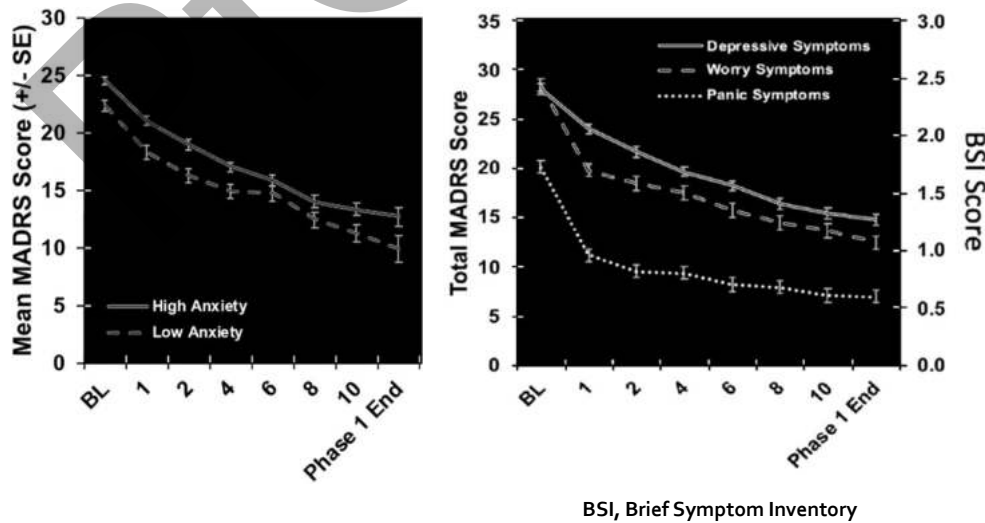
* Incluye citalopram, escitalopram y sertralina vs. placebo. †NS

Papakostas GI et al. Eur Neuropsychopharmacol 2012;22:347-355

Eficacia de la Venlafaxina XR en Depresión Mayor Según la Severidad Basal de los Síntomas Ansiosos



Eficacia de la Venlafaxina XR en Depresión Mayor Según la Severidad Basal de los Síntomas Ansiosos



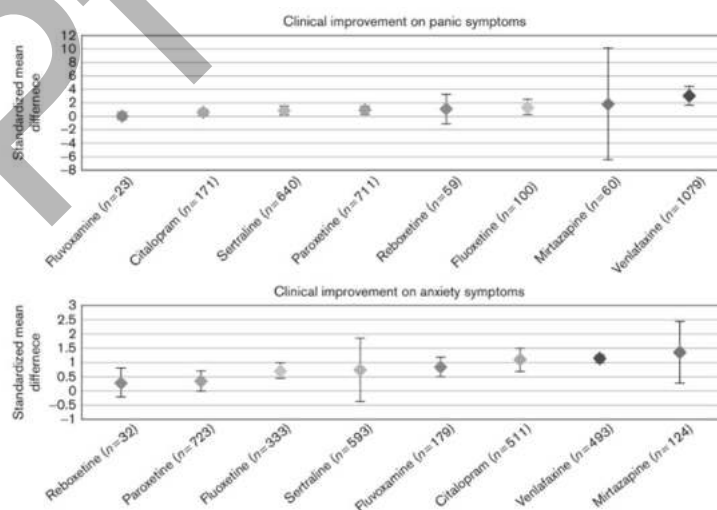
Saade YM et al. *Depress Anxiety* 2019;36:1125-1134

Remisión (OR – HAM-A) en Pacientes con TAG (Meta-Análisis)

treatments and placebo	Duloxetine	Escitalopram	Fluoxetine	Paroxetine	Sertraline	Venlafaxine
Duloxetine	—	0.62 (0.29 to 1.32)	0.57 (0.28 to 1.43)	0.85 (0.5 to 1.46)	0.9 (0.43 to 1.84)	0.83 (0.64 to 1.08)
Escitalopram	1.61 (0.73 to 3.5)	—	0.72 (0.15 to 3.78)	1.38 (0.59 to 3.3)	1.43 (0.52 to 3.84)	1.31 (0.56 to 2.81)
Paroxetine	1.18 (0.68 to 2.03)	0.74 (0.32 to 1.78)	0.49 (0.11 to 2.47)	—	1.06 (0.46 to 2.42)	0.96 (0.52 to 1.64)
Venlafaxine	1.2 (0.93 to 1.56)	0.77 (0.37 to 1.7)	0.71 (0.3 to 1.64)	1.05 (0.62 to 1.9)	1.1 (0.52 to 2.33)	—
Placebo	0.53† (0.47 to 0.65)	0.34† (0.20 to 0.57)	0.24† (0.06 to 0.97)	0.45† (0.33 to 0.63)	0.78† (0.29 to 0.78)	0.45† (0.37 to 0.55)

Baldwin D et al. BMJ 2011;342:d1199

Reducción de la Severidad en Pacientes con Trastorno de Pánico (Meta-Análisis)



Adrisano C et al. Int Clin Psychopharmacol 2013;28:33-45

Eficacia en Trastorno de Ansiedad Social. Meta-Análisis

Medicamento	Hedges's <i>g</i>	95% IC
Pregabalina	0.05	-0.24 a 0.33
Fenelzina	1.17	0.52 a 1.82
Moclobemida	0.23	0.11 a 0.35
Velanfaxina XR	0.45	0.35 a 0.55
Escitalopram	0.29	0.18 a 0.39
Fluoxetina	0.25	-0.13 a 0.64
Fluvoxamina	0.35	0.16 a 0.54
Paroxetina	0.49	0.40 a 0.58
Sertralina	0.34	0.20 a 0.48

Davis ML et al. Expert Opin Pharmacother 2014;15:2281-91

Factores Asociados con Fallo para Lograr la Remisión y con Recurrencia Luego de Remisión

- Factores asociados con menores probabilidades de remisión en el mes 2:
 - índice de masa corporal ≥ 30 kg / m² (OR = 0.51)
 - episodio depresivo > 8 semanas (OR = 0.51)
 - disfunción sexual (OR = 0.62)
 - severidad de la depresión (OR = 0.87) y estar en psicoterapia (OR = 0.51)
- Factores asociados recurrencias en el mes 6:
 - sexo masculino (OR = 2.47) y estar casado o vivir en pareja (OR = 2.73)
 - síntomas cognitivos residuales (OR = 1.12 por unidad adicional de puntuación del Déficit Percibido-5)
 - síntomas depresivos residuales (OR = 1.27 por unidad adicional del puntaje del Patient Health Questionnaire-9)
 - mayor ideación suicida (OR = 1.44)²
 - Mayor severidad de los efectos secundarios (OR = 1.11)²

1. Saragoussi D et al. Neuropsych Dis Treat 2017;13:2151-2165; 2. Akechi T et al. J Affect Disord 2019;250:108-113

Debe Considerarse el Manejo por Tiempo Indefinido en Pacientes con TDM?

- En TDM la recurrencia es la norma más que la excepción
- STAR-D: 74% de los pacientes tiene más de 1 episodio
- La duración de la depresión disminuye la posibilidad de recuperación:
 - 50% se recupera en los primeros 6 meses
 - 16% se recupera después del primer año
 - 1% se recupera luego de 5 años
- La recuperación requiere la corrección de la neuropatología subyacente

Maletic V et al. Int J Clin Pract 2007;61:2030-40



© PFDL 2025

Principios del Tratamiento a Largo Plazo del Trastorno Depresivo Mayor

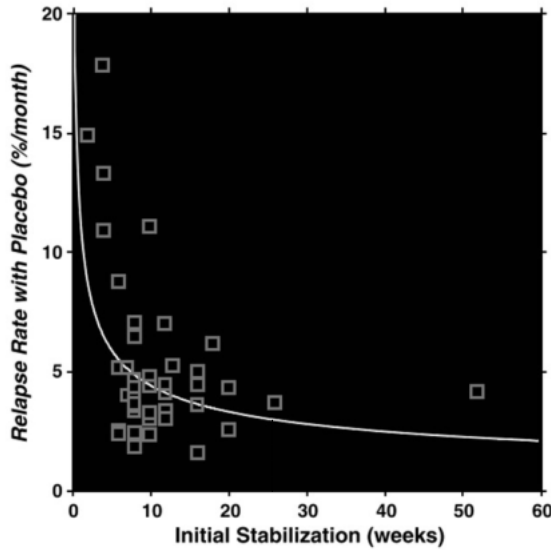
- Dosis de mantenimiento
 - deben ser las mismas que permitieron la recuperación.
- Duración del mantenimiento
 - al menos 2 años para los pacientes con depresión recurrente [Nivel 2].
- Tratamiento superior a 2 años o de por vida
 - edad avanzada
 - 3 o más episodios depresivos; cronicidad
 - episodios psicóticos; episodios severos
 - difícil control de los episodios
 - comorbilidad (psiquiátrica o médica)
 - síntomas residuales (falta de remisión); historia de recurrencias durante la discontinuación del antidepresivo.

Kennedy SH et al. Can J Psychiatry 2016; 61:540-560



© PFDL 2025

Tiempo Mínimo de Continuación con Antidepresivos para Evitar Recaídas

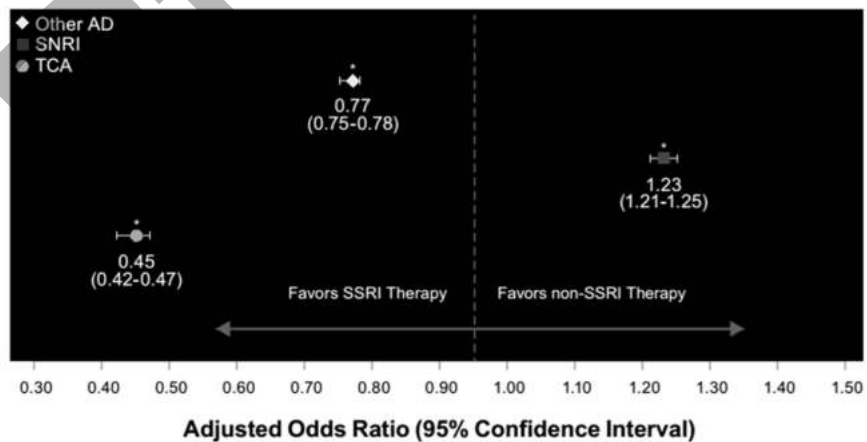


Riesgo de recaídas (Porcentaje por mes) en los grupos placebo de 45 ensayos aleatorizados (N = 5015) versus semanas de tratamiento inicial y estabilización antes de la re-aleatorización. El riesgo de recaídas difiere en 11.4 veces con placebo vs. estabilización con antidepresivos.

Los datos sugieren que la recaída sin tratamiento se vuelve casi mínima después de aproximadamente 5 a 6 meses de estabilización

Baldessarini RJ et al. J Clin Psychopharmacol 2015;35: 75-76

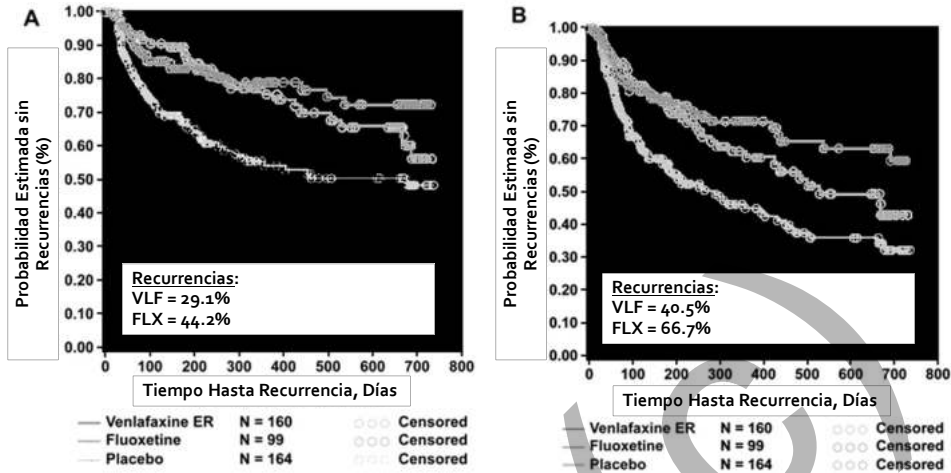
Adherencia a los 6 Meses Según el Tipo de Antidepresivo Usado



Análisis retrospectivo de la base de datos de la aseguradora más grande de EEUU durante 1 año. Adherencia se calculó a los 3, 6, 9 y 12 meses por la proporción de días cubiertos (PDC) > 0.80

Keyloun KR et al. CNS Drugs 2017;31:421-432

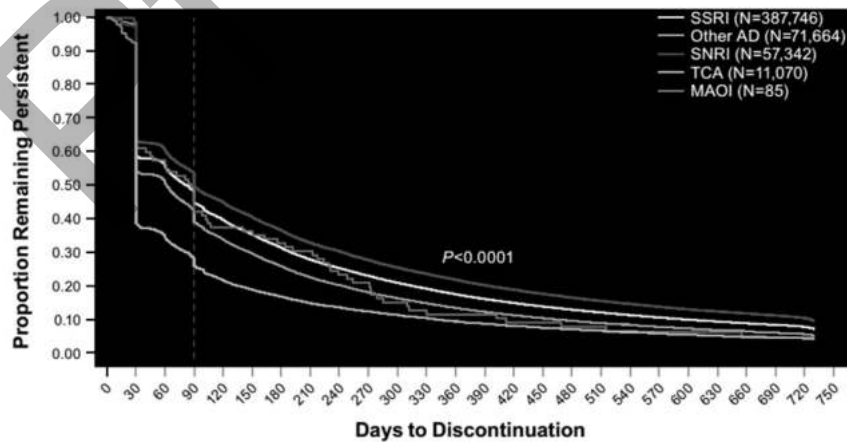
Probabilidad de NO Recurrencia con Venlafaxina XR vs. Placebo y Fluoxetina (PREVENT) – Kaplan Maier



A) Definición primaria: HAM-D17 > 12, ↓ HAM-D17 de ≤50% y criterios DSM-IV para TDM
B) Definición secundaria: al menos 1 visita con HAM-D17 > 12 y ↓ HAM-D17 ≤50%,

Thase ME et al. J Psychiatry Res 2011;45:412-20

Persistencia Según el Tipo de Antidepresivo Usado



Análisis retrospectivo de la base de datos de la aseguradora más grande de EEUU durante 1 año.
La persistencia se calculó con base en el mantenimiento del tratamiento inicial. Los pacientes que iniciaron duales tiene mayor probabilidad de adherencia que los ISRS luego de 1 año

Keyloun KR et al. CNS Drugs 2017;31:421-432

Efectividad de los Antidepresivos a Largo Plazo (20 Años de Seguimiento) (n=285)

Puntaje de Intensidad de los Tratamientos Antidepresivos en el Estudio Colaborativo de Depresión del NIMH

Antidepresivo	1	2	3	4
Bupropion	1-149	150-299	300-449	≥450
TECAR (sesiones/sem.)	1	—	2	3
Fluoxetina	1-10	11-20	21-30	>30
Imipramina	1-99	100-199	200-299	≥300
Mirtazapina	1-14	15-29	30-44	≥45
Fenelzina	1-29	30-59	60-74	≥75
Sertralina	1-49	50-100	101-199	≥200
Tranilcipromina	1-19	20-49	50-64	≥65
Trazodona	1-199	200-399	400-599	≥600
Venlafaxina	1-108	109-241	242-374	≥375

Intensidad: 1 = baja; 2 = moderada; 3 y 4 = alta

Leon AC et al. Am J Psychiatry 2003; 160:727-733

Efectividad de los Antidepresivos en Prevención de Recurrencias (20 Años de Seguimiento) (n=285)

- Los participantes tratados con altas dosis de antidepresivos experimentaron casi la mitad de recurrencias de los que no recibieron tratamiento
 - OR: 0.50; 95% CI: 0.30-0.84; p=0.009
- Por el contrario, los que recibieron dosis moderadas y bajas no exhibieron adecuada protección contra las recurrencias.
 - Moderadas → OR: 0.65; 95% CI: 0.41-1.01; p=0.055
 - Bajas → OR: 0.98; 95% CI: 0.65-1.48; p=0.929

Leon AC. Dialogues Clin Neurosci. 2011;13:191-198