

Revista Médica del IMSS

Volumen
Volume **43**

Número
Number **6**

Noviembre-Diciembre
November-December **2005**

Artículo:

Efectividad y seguridad de la venlafaxina XR en el tratamiento de la depresión mayor

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Renato Illescas-Rico,¹
Francisco Páez-Agraz,²
Fernando Arreola-Chávez,³
Wazcar Verduzco-Fragoso,⁴
Felipe Alberto García-Rosas,⁵
Francisco Luna-Soria⁶

Efectividad y seguridad de la venlafaxina XR en el tratamiento de la depresión mayor

RESUMEN

Objetivo: evaluación de la efectividad, tolerancia y seguridad de la venlafaxina XR durante el tratamiento de pacientes ambulatorios con depresión mayor.

Material y métodos: estudio fase IV, abierto, no controlado, multicéntrico. Participaron pacientes ambulatorios de uno y otro sexo, con edades entre 18 y 66 años y episodio depresivo mayor acorde al DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV*), puntuación mínima de 20 en la Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D21); no participaron pacientes descompensados. Las evaluaciones constataron el estado clínico de los participantes y la aplicación de HAM-D21 y la Escala de Impresión Clínica Global durante cuatro meses. La venlafaxina XR se inició con 75 mg en forma oral y se aumentó en la misma proporción hasta un máximo de 225 mg, atendiendo al juicio clínico. Se utilizó estadística descriptiva, t pareada para la escala de HAM-D21 y para la Escala de Impresión Clínica Global.

Resultados: participaron 96 pacientes, de los cuales terminaron 74. La puntuación basal con HAM-D21 fue de 30.9 ± 5.5 y la final de 4.9 ± 6.1 (intervalo de confianza de 95 %, $p < 0.0001$). La Impresión Clínica Global basal fue de 4.6 ± 1.2 y la final de 1.5 ± 0.9 (intervalo de confianza de 95 %, $p < 0.0001$). Los cinco eventos adversos más frecuentes fueron xerostomía, náusea, cefalea, somnolencia y mareo. Se catalogaron como reacciones adversas graves cinco eventos. No hubo modificación en exámenes de laboratorio, signos vitales ni peso.

Conclusión: esta evaluación abierta de la venlafaxina XR en población mexicana apoya que la venlafaxina XR es un medicamento eficaz, bien tolerado y seguro.

SUMMARY

Objectives: an open 4-month evaluation of the effectiveness, tolerability and safety of venlafaxine XR in the treatment of outpatients with major depression.

Material and methods: we conducted a multi-center, open, not placebo-controlled, phase IV clinical trial. Participants had to be outpatients, female or male, between 18 and 66 years of age, with a diagnosis of major depressive disorder according to the DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV*) and a minimal score of 20 points on the 21-item Hamilton Scale for Depression (HAM-D21). No patients with a deteriorated condition participated in this study. The evaluations confirmed the physical conditions of all participants as well as the application of HAM-D21 and Clinical Global Impressions (CGI) for up to 4 months. The doses managed for venlafaxine XR started with 75 mg/day, which was increased in the same proportion up to a maximum dose of 225 mg/day, depending on medical judgment. Descriptive statistics were used, t paired for HAM-D21 and CGI.

Results: 96 patients were recruited and participated in this study, 74 patients completed the study. Baseline score for HAM-D21 was 30.9 ± 5.5 and the score for the final visit was 4.9 ± 6.1 (95 % CI, $p < .0001$). Baseline CGI score of 4.6 ± 1.2 and final CGI score of 1.5 ± 0.9 (95 % CI $p < .0001$), between baseline and final visit. The most frequent adverse events in a descending order were dry mouth, nausea, headache, somnolence, and dizziness. Five adverse events were catalogued and reported as serious adverse events. Patients did not show any modifications in laboratory analysis results, vital signs or weight.

Conclusion: this open evaluation of venlafaxine XR in a Mexican population shows the effectiveness, good tolerability and safety of venlafaxine XR in the treatment of depression.

¹Jefe de Psiquiatría y Psicología, UMAE
“Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza,

²Subdirector de Calidad y Desarrollo Institucional, Instituto Jalisciense de Salud Mental, Secretaría de Salud, Zapopan, Jalisco

³Jefe del Servicio de Psiquiatría, Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, Jalisco

⁴Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Psiquiatría “San Fernando”

⁵Director Médico, Hospital General de Zona 36, Hospital “San Alejandro”, Puebla, Puebla

⁶Servicio de Urgencias, Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”

Autores 1, 4 y 5, Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con:
Renato Illescas-Rico.
Tel.: (55) 5724 5900, extensión 4029.
Fax: (55) 5615 0573.
Dirección electrónica:
renato.illescas@imss.gob.mx.

Palabras clave

- ✓ depresión mayor
- ✓ venlafaxina XR
- ✓ antidepresivo

Key words

- ✓ major depression
- ✓ venlafaxine XR
- ✓ antidepressant

Introducción

Estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud estiman que la depresión unipolar está entre las primeras causas de discapacidad en el mundo, con 340 millones de personas que la padecen. Según sus cálculos, en los países subdesarrollados la depresión es la principal causa de discapacidad en la mujer.¹ En México, la última Encuesta Nacional de Salud Mental señala una prevalencia de depresión mayor en cualquier momento de la vida, de 4.5 % para las mujeres y 2 % para los hombres.²

La magnitud del problema nos impulsó a explorar en población mexicana uno de los antidepresivos disponibles en el país, la venlafaxina XR. La formulación XR de la venlafaxina la transforma en un compuesto de liberación sostenida que reduce la presencia de efectos secundarios y proporciona mayor uniformidad tanto

en su distribución tisular como en sus concentraciones plasmáticas.³ Esta formulación favorece el cumplimiento de tratamiento, es más conveniente y mejor tolerada.⁴ La venlafaxina XR es un antidepresivo con farmacodinamia dosis-dependiente; se comporta como inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina a dosis de 75 mg, y a dosis de 150 a 225 mg inhibe la recaptura de serotonina y la norepinefrina.⁵

Estas características se han asociado a un inicio rápido del efecto antidepresivo,⁶ mayores tasas de respuesta y remisión,⁷ buena tolerancia⁸ y efectividad en la prevención de recaídas.⁹ No contamos con estudios de venlafaxina XR en nuestro país. Por tanto, realizamos una evaluación abierta a cuatro meses de la efectividad, definida por respuesta y remisión; y de la tolerancia y seguridad clínica de la venlafaxina XR durante el tratamiento de pacientes ambulatorios con depresión mayor.

Cuadro I
Datos demográficos y psiquiátricos basales de 74 pacientes con depresión mayor

	Media	Desviación estándar
Edad (años)	43.5	12.5
Peso (kg)	68.4	13.2
Talla (cm)	158.7	7.2
Escala de Hamilton	31	5.6
Escala de Impresión Clínica Global		
No evaluables	4	
Media (1-3)	1	
Moderadamente enfermo (4)	38	
Marcadamente enfermo (5)	36	
Severamente enfermo (6-7)	17	
Tiempo de evolución desde el primer episodio depresivo (años)	4.7	
Edad promedio al primer episodio depresivo (años)	39.6	
Severidad de la depresión (%)		
Depresión leve	2	
Depresión moderada	53	
Depresión severa	45	
Depresión severa con síndrome psicótico	0	
Episodios depresivos previos (%)		
Ninguno	73	
Uno	17	
Dos	4	
Tres	3	
Cuatro	3	
Pacientes con antecedentes de ansiedad (%)	7	

Material y métodos

Del 14 de octubre de 2002 al 18 de junio de 2004 realizamos un estudio fase IV, abierto, no controlado, en seis centros médicos de las ciudades de Guadalajara, Puebla y el Distrito Federal. Se contó con la aprobación de los comités de ética e investigación de los centros participantes.

Selección de pacientes

Participaron pacientes ambulatorios, de uno y otro sexo, con edades entre 18 y 66 años y diagnóstico de episodio depresivo mayor, según los criterios de la cuarta versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastorno Mentales (DSM-IV),¹⁰ corroborado en los pacientes incluidos; puntuación ≥ 20 en la Escala de Hamilton para Depresión de 21 puntos (HAM-D21),¹¹ si esta puntuación no descendía $\geq 20\%$ entre las consultas de escrutinio y la basal.

No participaron pacientes con alergia a la venlafaxina XR, enfermedad médica descompensada o trastornos clínicamente significativos en el examen físico, el electrocardiograma o los exámenes de laboratorio; ni aquellos con trastornos convulsivos, psicótico depresivo o no, trastornos graves de personalidad, trastorno bipolar, tendencias suicidas agudas, antecedentes de dependencia a fármacos o alcohol en los dos años previos, limitaciones para entender y seguir el estudio, embarazo o lactancia. Finalmente, no participaron si tomaban otro fármaco en investigación, antidepresivos en los 14 días previos, inhibidores de la monoamino oxidasa o sumatriptán en los 30 días previos a la intervención farmacológica, antipsicóticos, hierbas con efecto psicotrópico, terapia electroconvulsiva y, si habían iniciado o cambiado de psicoterapia. Durante la intervención se excluyeron si presentaban falta de adherencia al tratamiento, reacciones médicas graves o ideación suicida.

Evaluaciones

Las evaluaciones fueron realizadas por los psiquiatras participantes o por el psiquiatra asocia-

do acorde a su experiencia clínica. En la visita de escrutinio y lavado (día -7 ± 3) se realizó entrevista semiestructurada que comprendió historia médica y psiquiátrica completa; le solicitaron paraclínicos básicos con prueba de embarazo a mujeres fértiles, se elaboró el diagnóstico psiquiátrico tomando los criterios diagnósticos del DSM-IV y corroborando su presencia, y se aplicó la HAM-D₂₁ para cuantificar la magnitud de la depresión de los candidatos.

En la visita basal (día 1) se realizaron de nuevo las evaluaciones de la visita de escrutinio, se revisaron los resultados de laboratorio y se aplicó la escala de impresión clínica global.¹²

Con la información resultante se decidió la inclusión o no del candidato. Las evaluaciones 2 a 6 se realizaron cada 8 días, la 7 y 8 cada 14 días y las 9 y 10 cada 28 días.

Renato Illescas-Rico et al.
Efectividad y seguridad
de la venlafaxina XR

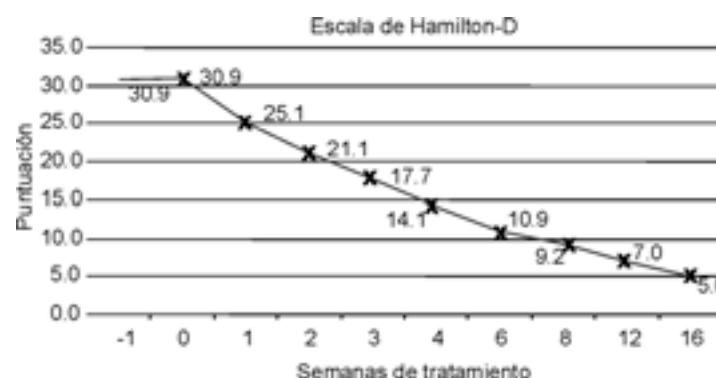


Figura 1. Evolución observada en pacientes deprimidos tratados con venlafaxina XR, según Escala de Hamilton-D21. Respuesta = disminución de 50 % en la puntuación de la escala de HAM-D21, semana 5. Remisión = puntuación de la escala de HAM-D21 ≤ 7 , semana 16

En las evaluaciones 2 a 9 se aplicaron HAM-D21 e impresión clínica global, se registraron los signos vitales, se evaluó la respuesta antidepresiva y se registraron los eventos adversos reportados espontáneamente por los pacientes. La adherencia terapéutica se evaluó mediante conteo de las cápsulas retornadas en cada visita. En la visita 10 se realizó, además, nuevo examen físico y se revisaron los resultados de los exámenes de laboratorio finales.

Intervenciones

Las intervenciones se iniciaron en la visita basal con la prescripción de venlafaxina XR 75 mg vía oral todas las noches. En la visita 2, de acuerdo con la respuesta antidepresiva y a la tolerancia del medicamento, cada investigador determinó si se mantenía la dosis o la incrementaba a 150 mg vía oral por las noches. El procedimiento se repitió en la visita 3 para determinar si se debía ajustar hasta la dosis máxima diaria de 225 mg por las noches. Finalmente, en cada visita se evaluaba la efectividad y la tolerancia y la necesidad de ajustar la dosis.

Análisis estadístico

Se realizó con el paquete estadístico SAS versión 8.2. Se consideraron los intentos de tratamiento y la última observación fue arrastrada

hacia adelante. La estadística descriptiva incluyó porcentajes, promedios y desviaciones estándar de los datos demográficos. La estadística analítica se realizó entre la visita basal y la final, con la *t* pareada para las escalas de HAM-D21 y de impresión clínica global. Para los eventos adversos se utilizó estadística descriptiva.

Resultados

El estudio lo iniciaron 96 pacientes, 72 mujeres (75 %) y 24 hombres (25 %); lo terminaron 74. No se presentaron exclusiones entre la visita de escrutinio y la basal. Datos demográficos y psiquiátricos basales se observan en el cuadro I.

Las calificaciones de la Escala HAM-D21 tuvieron los siguientes promedios: 30.9 ± 5.5 en la visita basal y 4.9 ± 6.1 en la visita final (intervalo de confianza de 95 %, $p < 0.0001$). La figura 1 muestra la evolución de las puntuaciones del HAM-D21 a lo largo del estudio. En esta figura se anotan los momentos en los que se produjo la respuesta antidepresiva, definida como disminución de 50 % en la puntuación de la Escala de HAM-D21 y la remisión, definida como puntuación de HAM-D21 ≤ 7 .¹³ Con la misma prueba estadística los promedios de la impresión clínica global basal fueron de 4.6 ± 1.2 y de 1.5 ± 0.9 en la visita final (intervalo de confianza de 95 %, $p < 0.0001$) (figura 2). La dosis promedio de venlafaxina XR a lo largo del estudio fue de 139.1 ± 59.6 mg.

La tasa de apego al protocolo fue de 77.1 %. Los abandonos tuvieron los siguientes motivos: ocho pacientes desertaron, seis por eventos adversos al medicamento, cinco por eventos adversos serios, uno por respuesta insatisfactoria, uno por violación al protocolo y, finalmente, uno por retiro voluntario. Los eventos adversos y sus porcentajes se presentan en el cuadro II. En general, los eventos adversos evolucionaron hacia la mejoría (figura 3). En cuanto a los eventos adversos serios, se presentó un suicidio, un intento de suicidio, una hemorragia fatal de tubo digestivo alto, parestesia en hemicara y hemicuerpo izquierdo y una apendicitis.

No se encontraron variaciones significativas en el peso, en los signos vitales o en los estudios de laboratorio.

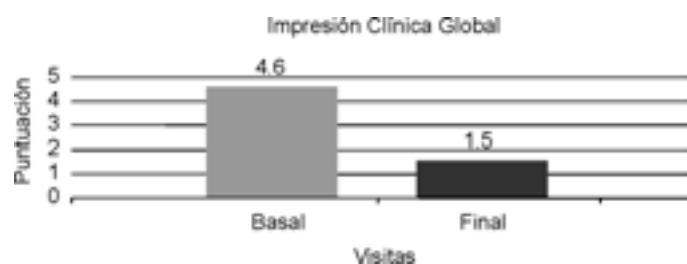


Figura 2. Evolución de la puntuación en la Escala de Impresión Clínica Global de 74 pacientes psiquiátricos tratados con venlafaxina XR

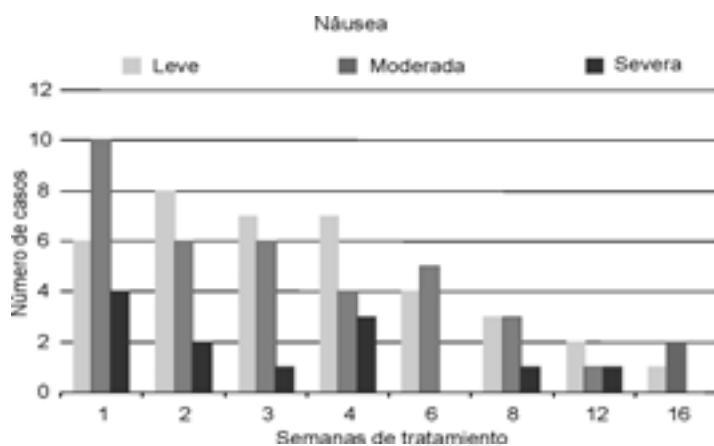


Figura 3. Número de casos en 74 pacientes que presentaron náusea de diferente intensidad durante el tratamiento con venlafaxina XR

Discusión

Estudiamos 96 pacientes, la proporción entre sexos fue 3 mujeres a 1 hombre, discretamente superior a la reportada en nuestro medio.² La mayoría de los pacientes se encontraba en la etapa productiva de la vida y enfrentaba su primer episodio depresivo, con intensidad de moderada a severa. La naturaleza recurrente del episodio depresivo quedó de manifiesto en 27 % de los casos. La ansiedad precedió a la depresión en 7 %.

La respuesta a la venlafaxina XR se presentó a la cuarta semana con reducción de 50 % en la sintomatología depresiva cuantificada por la HAM-D21; la remisión de los síntomas depresivos, el nuevo estándar de oro del tratamiento antidepresivo,¹¹ se obtuvo en la décima quinta semana, con una puntuación ≤ 7 en el mismo instrumento (figura 1). El diseño del estudio consideró una modalidad flexible en la dosificación de la venlafaxina XR, que permitió al investigador iniciar con 75 mg e incrementarla en la misma proporción hasta un máximo de 225 mg si estaba indicado. La dosis de venlafaxina XR utilizada fue de 75 mg en 38 pacientes, 150 mg en 34 y 225 mg en 24 sujetos. Estudios previos con venlafaxina XR encontraron que la dosis mínima efectiva es de 75 mg y que aproximadamente 50 % de los pacientes que responde al tratamiento se beneficia con esta dosis.¹⁴ Sólo un paciente presentó respuesta antidepresiva insatisfactoria a la venlafaxina XR.

La impresión clínica global se modificó favorablemente, siguiendo el curso de la HAM-D21, con calificaciones más favorables conforme transcurrió el estudio; la evaluación pasó de moderada-marcadamente enfermo a normal-enfermedad límitrofe.

El apego al tratamiento fue bueno, aproximadamente 80 %. Los eventos adversos fueron de intensidad moderada a leve. El evento adverso más frecuentemente invocado para abandonar el protocolo fue la náusea, lo que coincide con lo reportado en la literatura.⁴

En el estudio se presentó un suicidio. La relación entre antidepresivos y suicidio ha sido motivo de un intenso debate en las últimas fechas, sobre todo en adolescentes. Un análisis reciente de los reportes a la *Food and Drug Agency* de los Estados Unidos de Norteamérica encontró que los adultos con depresión mayor no tie-

nían más probabilidad de suicidio con alguna clase de antidepresivos en particular.¹⁵ Por otra parte, lo que inicialmente se consideró un intento de suicidio resultó ser una conducta de aislamiento recurrente de la paciente ante la ira: recluirse en el techo de su vivienda.

La hemorragia fatal de tubo digestivo alto se presentó en un paciente que además del trastorno depresivo padecía enfermedad de Paget, para la que tomaba analgésicos no narcóticos, que probablemente le causaron gastritis erosiva. La evolución y el estudio ulterior de la parestesia de hemicara y hemicuerpo izquierdo descartaron la posibilidad de enfermedad vascular cerebral y permitió elaborar el diagnóstico definitivo de trastorno conversivo. Finalmente, durante el estudio se presentó una apendicitis, seguramente coincidental, puesto que no hay reportes que la asocien a la venlafaxina XR.

Renato Illescas-Rico et al.
Efectividad y seguridad
de la venlafaxina XR

Cuadro II
Eventos adversos con incidencia ≥ 5 % en 74 pacientes psiquiátricos tratados con venlafaxina XR

Evento adverso	Número de pacientes que lo presentaron	Porcentaje del total
Xerostomía*	33	34.7
Náusea**	25	26.3
Cefalea***	21	22.1
Somnolencia	18	18.9
Mareo	10	10.5
Diarrea	9	9.5
Resfriado común	9	9.5
Sudoración	9	9.5
Diافoresis	7	7.4
Insomnio	7	7.4
Vómito	6	6.3
Vértigo	5	5.3
Visión borrosa	5	5.3

* 2 pacientes ** 4 pacientes *** 2 pacientes
Seis pacientes abandonaron por efectos adversos; dos reportaron dos efectos adversos

Nuestro grupo de estudio no presentó el incremento en la presión diastólica tomada en posición supina reportada en otros estudios.⁶

La principal limitación del estudio fue su diseño abierto y la falta de grupo control. Será conveniente realizar un estudio controlado, doble ciego para validar los datos.

Concluimos que esta evaluación abierta de la venlafaxina XR en población mexicana apoya que la venlafaxina XR es un medicamento eficaz, clínicamente bien tolerado y seguro.

Agradecimientos

A los Laboratorios Wyeth, Fractals Clinical Research.

Referencias

1. Üstünt TB, Ayuso-Mateos JL, Chaterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorder in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004; 184:386-392.
2. Medina-Mora ME, et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003;26:1-16.
3. Ereshefsky L, Dugan D. Review of the pharmacokinetics, pharmacogenetics, and drug interaction potential of antidepressants: focus on venlafaxine. *Depress Anxiety* 2000;12(Suppl 1):30-44.
4. Cunningham L. Once-dailyvenlafaxine extended release (xr) and venlafaxine immediate release (ir) in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:157-164.
5. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GE, Nielsen ST, Sigg SB. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol* 1986;35:4493-4497.
6. Entsuah R, Derivan A, Kicta D. Early onset of antidepressant action of venlafaxine: pattern analysis in intent-to-treat patients. 1998;20:517-526.
7. Gutiérrez MG, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: a 2003 update. *Clin Ther* 2003;25:2138-2154.
8. Thase ME. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58: 393-398.
9. Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder 2004;38:249-257.
10. American Psychiatric Association . Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV). Fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
11. Hamilton MA. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
12. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM); 1976. p. 218-222.
13. Sthal SSM. Why settle for silver, when you can go for gold? Response *vs.* recovery as the goal of antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1999;60:213-214.
14. Tylee A, Bowden M, Reynolds A. A double-blind, randomised, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe depression in general practice. *Primary Care Psychiatry* 1997;3:51-58.
15. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160:790-792. 

