

Calidad de vida en pacientes con depresión tratados en Atención Primaria. Efectividad y seguridad de la venlafaxina retard

E. Baca Baldomero^a, S. Cervera Enguix^b y Grupo de estudio Teseo

^a Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. ^b Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Quality of life, in depressed patients in Primary Health Care setting. Effectiveness and safety of venlafaxine extended release

Resumen

Introducción. Los objetivos del estudio observacional han sido evaluar la efectividad, tolerabilidad y el impacto sobre la calidad de vida del tratamiento con venlafaxina retard a dosis de 75 a 150 mg/día en pacientes ambulatorios con depresión tratados en Atención Primaria.

Métodos. Estudio abierto, observacional, prospectivo, realizado por 882 médicos de Atención Primaria. Se incluyeron pacientes con edad entre 18 y 70 años y sintomatología depresiva susceptible de tratamiento, con una puntuación mínima en la Escala de Hamilton para la depresión con 17 ítems (HAM-D₁₇) de 14. La venlafaxina retard se administró a dosis de 75 o 150 mg/día durante 24 semanas. La efectividad antidepressiva se evaluó mediante la HAM-D₁₇ y la calidad de vida mediante la Escala de calidad de vida de depresión (ECVD) validada, versión española.

Resultados. Se incluyeron 4.747 pacientes, de los cuales 4.320 pacientes fueron evaluables por intención de tratar para efectividad y 4.557 para seguridad. Se redujeron significativamente la puntuación media de la HAM-D₁₇ y la de la ECVD desde la cuarta semana hasta el final del estudio. El 86,2 % de los pacientes mostró respuesta y un 73,8 % presentó remisión de los síntomas. Asimismo, el 95 % mostró ausencia de ansiedad o ansiedad ligera, tanto somática como psíquica, en la visita final. La tolerancia fue considerada buena o excelente en el 98,7 % de los sujetos. Ciento noventa y un pacientes (4,2 %) presentaron algún acontecimiento adverso.

Conclusiones. La venlafaxina retard es un fármaco efectivo y seguro que reduce los síntomas depresivos de pacientes tratados en Atención Primaria y mejora su calidad de vida.

Palabras clave: Depresión. Calidad de vida. Venlafaxina retard. Atención Primaria. Estudio observacional.

Summary

Introduction. The aim of this observational study was to evaluate effectiveness, tolerability and impact on quality of life of treatment with venlafaxine extended release at a dose of 75 to 150 mg/day, in depressed outpatients treated in Primary Health Care.

Methods. Observational, prospective, open-labeled study, carried out by 882 Primary Health Care physicians. Outpatients, between 18 and 70 years of age with depressive symptomatology susceptible of treatment, with a Hamilton Depression Scale (HAM-D₁₇) score ≥ 14 were included. Daily doses of 75 or 150 mg of venlafaxine extended release were administered orally for 24 weeks. Antidepressant effectiveness was assessed using the HAM-D₁₇ scale and quality of life with the Quality of Life in Depression Scale (QLDS), Spanish version.

Results. 4,747 patients were recruited, of which 4,320 were included in a intention to treat effectiveness analysis and 4,557 patients in a safety analysis. HAM-D₁₇ and QLDS mean score significantly decreased from week 4 to the end of study. 86,2 % of the patients were responders and 73,8 % achieved remission of the symptoms. Likewise, 95 % reported absence or mild somatic and psychic anxiety on the final visit. Tolerability was considered good or excellent for 98,7 % subjects. 191 patients (4,2 %) reported adverse events.

Conclusions. Venlafaxine extended release is a safe and effective drug that reduces depressive symptoms of Primary Health Care patients and improves their quality of life.

Key words: Depression. Quality of life. Venlafaxine extended release. Primary Care. Observational study.

Correspondencia:

Enrique Baca Baldomero
Servicio de Psiquiatría
Hospital Puerta de Hierro
San Martín de Porres, 4
28035 Madrid
Correo electrónico: ebaca@mi.madridtel.es

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se dispone en el arsenal del médico de Atención Primaria (AP) de diferentes fármacos para el tratamiento de la depresión, entre los que se encuentra la venlafaxina retard, agente apropiado por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, para una administración única diaria^{1,2}, que ha demostrado en diferentes estudios ser un fármaco antidepressivo eficaz y se-

guro en el tratamiento de distintos trastornos psiquiátricos^{3,7}. La venlafaxina retard ha demostrado su eficacia en el trastorno depresivo^{8,9}, en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG)^{10,11}, en la depresión con TAG¹² y en la depresión con síntomas asociados de ansiedad¹³⁻¹⁵.

Por otra parte, en los últimos tiempos se viene observando un creciente interés en las evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), especialmente en los pacientes con enfermedades crónicas¹⁶. La calidad de vida se puede definir como la evaluación subjetiva de la propia persona de su situación vital o, alternativamente, como la «bondad de la vida» medida objetiva o subjetivamente¹⁷. En la actualidad, la CVRS se refleja en un ensanchamiento de las metas del tratamiento de prolongar la vida y aliviar los síntomas de la enfermedad y llevar al máximo la satisfacción del individuo por la vida¹⁸. La calidad de vida del paciente es un parámetro de inestimable valor, puesto que recoge el punto de vista del paciente y proporciona una ayuda en la valoración de la utilidad clínica real de un fármaco. En nuestro medio se ha validado recientemente la Escala de calidad de vida de depresión (ECVD) de McKenna et al. para pacientes con síndrome depresivo, cuyo proceso de adaptación cultural ha sido realizado por Cervera et al. en 1999¹⁹. Esta escala es sencilla y fácil de administrar en cualquier nivel asistencial, incluido el de la AP, lo que la posibilita para ser introducida de forma rutinaria, tanto en la práctica médica habitual como en estudios observacionales, además de ensayos clínicos tradicionales, en los que se pretenda evaluar el impacto de la farmacoterapia antidepresiva existente sobre la calidad de vida del paciente con trastornos depresivos.

Aunque existen estudios abiertos de larga duración en los que se ha valorado la seguridad de este antidepresivo a largo plazo⁴, incluso en AP²⁰, no se dispone en nuestro medio de estudios observacionales de suficiente duración que, además de valorar la efectividad y tolerabilidad de venlafaxina retard en una amplia muestra de pacientes, evalúen el impacto de la terapia con este fármaco sobre la calidad de vida del paciente con trastornos depresivos en condiciones de práctica médica habitual en AP.

Por estos motivos, los objetivos principales del presente estudio han sido evaluar de forma observacional la efectividad y tolerabilidad del tratamiento con venlafaxina retard, administrada por vía oral a dosis de 75 a 150 mg/día, en pacientes ambulatorios con depresión tratados en AP. Asimismo se ha evaluado el impacto del tratamiento con el fármaco sobre la calidad de vida de estos pacientes. El carácter observacional del estudio ha permitido, por otra parte, analizar los resultados obtenidos desde una perspectiva naturalista, dado que el seguimiento se ha planteado conforme a como se realiza de forma habitual en el ámbito de la AP.

MÉTODOS

Estudio abierto, observacional, prospectivo, multicéntrico, realizado por 882 médicos de AP de todo el terri-

torio nacional, durante los años 2000 a 2001 para evaluar la efectividad, la tolerabilidad y el impacto sobre la calidad de vida de la administración de venlafaxina retard en pacientes ambulatorios con síntomas depresivos diagnosticados en AP. Dada la variabilidad esperada de respuesta en la Escala de Hamilton para la depresión de 17 ítems (HAM-D₁₇) y en la ECVD, validada en español, así como la posible pérdida en el seguimiento de pacientes a lo largo del estudio, se estableció un reclutamiento de aproximadamente 5.000 pacientes para garantizar que el tamaño de la muestra fuera evaluable.

Se reclutaron pacientes conforme a los siguientes criterios de inclusión: pacientes ambulatorios de ambos sexos con sintomatología depresiva susceptible de tratamiento según observación clínica y edad comprendida entre 18 y 70 años; una puntuación mínima de 14 en la HAM-D₁₇; prueba de embarazo beta-HCG negativa antes de entrar en el estudio y utilización de una adecuada protección contraceptiva en el caso de mujeres en edad fértil, y consentimiento informado por escrito del paciente. Se consideraron los siguientes criterios de exclusión al estudio: tratamiento previo sin éxito con venlafaxina o venlafaxina retard; participación en otro estudio clínico dentro de los 3 meses anteriores al inicio de este estudio; hipersensibilidad conocida a venlafaxina; alteraciones convulsivas distintas de una simple crisis convulsiva febril en la infancia; cualquier desorden mental debido a la medicación general; ideas suicidas que requirieran la instauración de medidas preventivas; haber sufrido un infarto de miocardio en los 6 meses anteriores al inicio del estudio; perturbaciones en el ritmo o en la conducción cardíaca; manía o cualquier trastorno psicótico no asociado a la depresión; trastornos mentales orgánicos, afecciones hepáticas o renales clínicamente relevantes que pudieran comprometer el estudio o que pudieran ser perjudiciales para el paciente; dependencia en el último año de drogas o alcohol, según define la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV); mujeres embarazadas o en período de lactancia; positividad para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o el virus de la hepatitis B; anomalías clínicamente relevantes al inicio del estudio; hipertensión no controlada con o sin tratamiento farmacológico; uso de cualquier medicamento en investigación, fármacos antipsicóticos, terapia electroconvulsiva o sumatriptán en los 30 días anteriores al comienzo de la selección; uso de inhibidores de la monoaminooxidasa o hierba de San Juan en los 14 días anteriores al reclutamiento; fármacos ansiolíticos o hipnosedantes (excepto lorazepam u oxazepam) en los 7 días previos a la visita basal, y uso de cualquier no psicofármaco en los 7 días previos a la visita basal que, a criterio del investigador, pudiera tener efectos psicotrópicos, a no ser que al menos durante los 30 días previos a la visita basal se hubiera mantenido estable la dosis.

La venlafaxina retard se administró a dosis de 75 mg/día, pudiendo ser incrementada a 150 mg/día a juicio de cada investigador participante. Como tratamientos concomitantes se permitió el uso de lorazepam hasta

4 mg/día u oxacepam hasta 30 mg/día, así como psicoterapia en caso de estar establecida con anterioridad al estudio. La duración del tratamiento con venlafaxina retard fue de 24 semanas.

La evaluación de la evolución de los síntomas depresivos se realizó mediante la HAM-D₁₇ y para la valoración del tratamiento antidepressivo sobre la calidad de vida se utilizó la versión española validada, la ECVD. Estas escalas se realizaron en la visita inicial y a las 4, 8 y 24 semanas de tratamiento. En todos los pacientes se utilizó también la valoración del estado del paciente por parte del médico como medida adicional de efectividad del tratamiento en estudio. Se consideraron como parámetros de efectividad del tratamiento la respuesta al tratamiento (considerando como respuesta positiva una reducción

50 % en la puntuación de síntomas de la HAM-D₁₇) y la proporción de pacientes en la que se producía la remisión de los síntomas (puntuación de la HAM-D₁₇ < 7). Adicionalmente se evaluaron específicamente las respuestas a los ítems 10, 11 y 13 de la HAM-D₁₇ para determinar el efecto del tratamiento sobre la ansiedad psíquica, la ansiedad somática y la sintomatología somática, respectivamente de los pacientes. Además se determinó la variación en la puntuación de la ECVD y en la valoración del estado del paciente por parte del médico en cada una de las visitas del estudio. Adicionalmente, se analizó la seguridad del tratamiento en estudio mediante la monitorización de las posibles reacciones adversas en todas las visitas de seguimiento; la intensidad se valoró como leve (no requiere tratamiento ni la retirada del fármaco), moderada (es muy molesto y puede requerir tratamiento, pero no obliga a la retirada del fármaco), grave (no se controla con tratamiento, obligando a la retirada del fármaco) y muy grave (obliga a la retirada del fármaco y al empleo de terapéutica de emergencia con o sin hospitalización). Se contabilizó el número y la causa de las retiradas del tratamiento.

El estudio se realizó en todo momento conforme con las directrices vigentes para estudios observacionales postautorización y se respetó la normativa internacional para estudios clínicos en seres humanos (Declaración de Helsinki y demás normativa vigente). Conforme con las normas de buena práctica clínica, se realizó monitorización telefónica del estudio de todos los centros participantes y presencial en el 5 % de los centros, realizándose en todo momento un seguimiento puntual de los posibles acontecimientos adversos para establecer su intensidad, severidad y relación causal con el tratamiento a estudio.

Metodología estadística

Las variables del estudio se describieron utilizando la media y desviación típica para las variables numéricas y las frecuencias absolutas y relativas, en tanto por ciento, para las variables categóricas (nominales u ordinales). La evolución a lo largo del estudio se evaluó mediante análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas utili-

zando la prueba de Student para la comparación de subgrupos (sexo, etc.). Las relaciones entre variables nominales y ordinales se realizaron por medio de la prueba de asociación de Pearson o exacta de Fisher. La correlación entre la puntuación en la escala de calidad de vida y la puntuación en la escala HAM-D₁₇ se evaluó mediante el índice de correlación de Spearman. Todos los contrastes fueron bilaterales, considerándose significativos valores de $p < 0,05$. Todas las pruebas se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 9.0.

RESULTADOS

Se seleccionaron 4.747 pacientes. Del total de pacientes, 190 (4 %) fueron excluidos del estudio: 122 (2,6 %) por exceder la edad máxima establecida y 68 (1,4 %) por presentar una puntuación inferior a 14 en la HAM-D₁₇. Doscientos treinta y siete (5,2 %) abandonaron el estudio después de la visita de inclusión. El análisis de la seguridad se efectuó sobre 4.557 pacientes (95,9%; la totalidad de los sujetos inicialmente reclutados salvo los que presentaron algún motivo de exclusión). Si bien los pacientes que terminaron el estudio fueron 3.716 (tras el abandono de 157 pacientes después de la cuarta semana y 447 después de la octava semana), la evaluación estadística de la eficacia se realizó sobre una muestra de 4.320 pacientes (91 %).

En la **tabla 1** se resumen las principales características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. La edad media de los pacientes fue de 49 ± 12 años y el rango de edad de 18 a 70 años; la mediana de edad se situó en 50 años. La proporción de mujeres en la muestra (71,2 %) superó en más de dos veces a la de varones (28,8 %). El 38,5 % de los pacientes refería alguna enfermedad concomitante y el 48,1 % tomaba alguna medicación para dicha enfermedad concomitante o para el tratamiento de su trastorno depresivo. Las patologías concomitantes más frecuentes fueron: hipertensión arterial (493 pacientes; 11,4 % sobre el total de casos), artrosis (291 pacientes; 6,7 % sobre el total de casos), dislipemias (233 pacientes; 5,4 % sobre el total de casos) y diabetes mellitus (161 pacientes; 3,7 % sobre el total de casos). La edad media de los pacientes con enfermedades concomitantes fue significativamente mayor que en los que no las presentaban ($54,7 \pm 11,5$ frente a $45,4 \pm 11,4$, respectivamente; $p < 0,0001$). La proporción de mujeres con enfermedades concomitantes fue ligeramente superior a la de hombres, aunque estadísticamente significativa (39,6 % frente a 35,7 %, respectivamente; $p = 0,016$) (datos no mostrados). Los pacientes presentaron sintomatología depresiva susceptible de tratamiento farmacológico según observación clínica, con una puntuación basal media en la escala HAM-D₁₇ de 22 ± 5 puntos (mínimo de 14 puntos y máximo de 52 puntos) y con una mediana de 21 puntos. El 95,8 % de los pacientes inició el tratamiento con venlafaxina retard a una dosis de 75 mg/día y el 4,2 % restante requirió dosis de 150 mg/día. Los pacientes que iniciaron el tratamiento con la dosis más alta mostraron

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio antes de iniciar tratamiento con venlafaxina retard

| Variable | Venlafaxina retard (n = 4.320) |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| Edad (años) | |
| Media ± DE | 49 ± 12* |
| Mediana | 50 |
| Rango | 18-70 |
| Sexo (mujeres) | 71,2% |
| Peso (kg) | 70,1 ± 14,1* |
| IMC (kg/m ²) | 25,8 ± 3,9* |
| PAS (mmHg) | 131 ± 14,9* |
| PAD (mmHg) | 78,1 ± 9,1* |
| FC (lat/min) | 75,5 ± 8,2* |
| Puntuación escala HAM-D ₁₇ | |
| Media ± DE | 21,6 ± 5,1* |
| Mediana | 21 |
| Rango | 14-52 |
| Ansiedad psíquica (pregunta 10) | Mediana: 2 |
| Ansiedad somática (pregunta 11) | Mediana: 2 |
| Escala de calidad de vida | 24,8 ± 6,5 |
| Valoración global del médico | |
| Excelente | 0,1% |
| Muy bueno | 0,7% |
| Bueno | 8,4% |
| Regular | 46,7% |
| Malo | 39,1% |
| Inestable | 4,9% |
| Dosis inicial venlafaxina retard | |
| 75 mg | 95,8% |
| 150 mg | 4,2% |

* Valores expresados como media ± desviación estándar (DE). IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardíaca; HAM-D₁₇: Escala de Hamilton para la depresión de 17 ítems.

una mayor puntuación en la HAM-D₁₇ en la visita basal (datos no mostrados).

El tratamiento con venlafaxina retard redujo significativamente la puntuación de la HAM-D₁₇ en cada una de las visitas del estudio en relación a cada visita precedente (fig. 1). El 86,2% de los pacientes mostró respuesta antidepressiva al tratamiento (reducción ≥ 50% de la puntuación de la HAM-D₁₇ en la visita basal) y el 73,8% presentó una remisión de los síntomas depresivos (HAM-D₁₇ ≤ 7) al finalizar el seguimiento de 24 semanas del estudio (tabla 2). Los porcentajes de pacientes que mostraron respuesta antidepressiva o remisión de los síntomas depresivos se incrementaron significativamente a partir de la cuarta semana al comparar con las semanas de tratamiento previo. Estos incrementos fueron independientes de la presencia o ausencia de enfermedades concomitantes, si bien los pacientes con enfermedades concomitantes mostraron a lo largo del estudio puntuaciones medias significativamente superiores a los que no las pre-

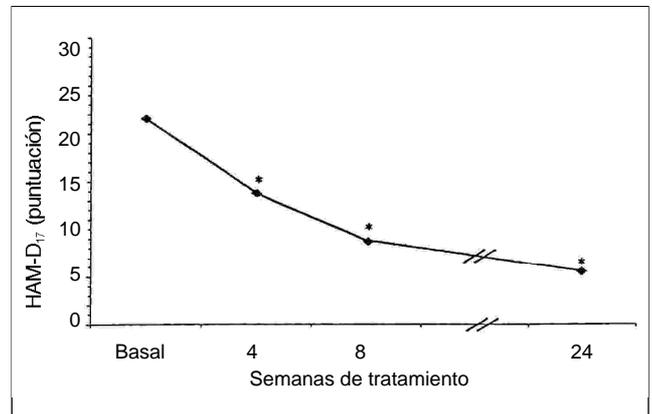


Figura 1. Evolución de la puntuación media de la HAM-D₁₇ durante el tratamiento con venlafaxina retard. **p* < 0,0001 respecto a la visita previa. Análisis de la varianza para series repetidas (ANOVA).

sentaban, aunque sin relevancia clínica (datos no mostrados). Al analizar específicamente a la puntuación en las preguntas de la HAM-D₁₇, ítem 10 (ansiedad psíquica) e ítem 11 (ansiedad somática), se observó a lo largo del estudio una progresiva evolución, estadísticamente significativa, hacia la ausencia de ansiedad o la ansiedad ligera (figs. 2 y 3, respectivamente). Mientras que en la visita basal el 67,8% de los pacientes referían ansiedad psíquica «moderada», «intensa» o «extrema» y el 60,9% referían ansiedad somática de grado «moderado», «intenso» o «extremo», el 95% de los pacientes mostraron ausencia de ansiedad o ansiedad ligera, tanto a nivel somático como psíquico, en la semana 24 de tratamiento. Con respecto a la puntuación en la pregunta de la HAM-D₁₇, ítem 13 (síntomas somáticos generales, con referencia a fatigabilidad, pesadez de extremidades, dolores de espalda, cabeza y músculos, entre otros), se observó una reducción significativa de la puntuación desde la primera visita, mientras que el 71,5% de los pacientes puntuaban como «ligero» y el 22,3% como «intenso» en la visita primera, en la cuarta visita el 66,1% de los pacientes puntuaban como «ausente» y el 32,5% como «ligero» (datos no mostrados).

TABLA 2. Proporción (%) de pacientes que alcanzan respuesta positiva (descenso ≥ 50% de la puntuación de la HAM-D₁₇) y la remisión de los síntomas depresivos (puntuación de la HAM-D₁₇ ≤ 7) según semana de tratamiento

| | Semana de tratamiento | | |
|--|-----------------------|--------|--------|
| | 4 | 8 | 24 |
| Respuesta (≥ 50% HAM-D ₁₇) | 26,9% | 70,8%* | 86,2%* |
| Remisión (HAM-D ₁₇ ≤ 7) | 11,7% | 47,8%* | 73,8%* |

p < 0,0001 respecto a la semana previa de tratamiento. Test de Mcnemar y Cochran.

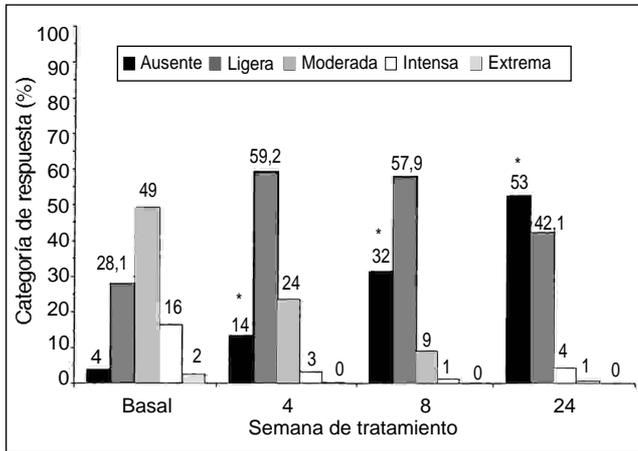


Figura 2. Evolución de la respuesta al ítem 10 de la HAM-D₁₇ (ansiedad psíquica) durante el tratamiento con venlafaxina retard. Valores expresados como proporción de cada categoría de respuesta. * $p < 0,0001$ respecto a la visita previa. Test de Friedman.

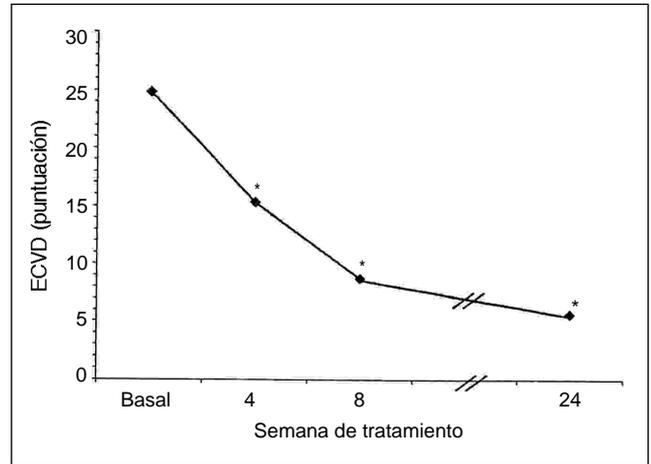


Figura 4. Evolución de la puntuación media de la ECVD durante el tratamiento con venlafaxina retard en todos los pacientes. * $p < 0,0001$ respecto a la visita previa. Análisis de la varianza para series repetidas y test de Friedman.

Al evaluar el efecto del tratamiento con venlafaxina retard en la puntuación media de la ECVD, conforme a la cual mayor puntuación equivale a mayor impacto negativo en la calidad de vida, se evidenció una reducción significativa en la puntuación desde la cuarta semana de tratamiento hasta el final del estudio a las 24 semanas (fig. 4). Esta reducción fue independiente de la presencia o ausencia de enfermedades concomitantes, si bien los pacientes con enfermedades concomitantes mostraron a lo largo del estudio puntuaciones medias significativamente superiores ($p < 0,0001$ para las visitas segunda, tercera y cuarta, no habiendo diferencias significativas en la primera visita) a los que no las presentaban, aunque sin relevancia clínica (datos no mostrados). En el mismo sentido, la valoración médica del estado del paciente a lo largo

del tratamiento con venlafaxina retard mejoró significativamente a lo largo del estudio. Mientras que el estado del paciente fue considerado como regular, malo o inestable en el 91% de los pacientes al inicio del estudio, únicamente un 3% de los pacientes fueron clasificados en una de estas categorías en la visita final (datos no mostrados). Así, el resultado del tratamiento en la visita final (semana 24) fue considerado por el médico como satisfactorio en el 87,3% de los enfermos, aceptable en el 12,4% y nulo en el 0,3% de los casos (datos no mostrados).

El tratamiento con venlafaxina retard en la semana 24 no produjo modificaciones clínicamente relevantes en las variables analizadas en la exploración física, tales como peso, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica (tabla 3) y frecuencia cardíaca, en comparación con los datos basales referidos en la tabla 1 (datos no mostrados). En la visita final el 87% de los pacientes recibían 75 mg/día de venlafaxina retard.

Un 12,7% de los pacientes (550 pacientes) abandonaron el tratamiento a lo largo del estudio y a un 1,3% se les re-

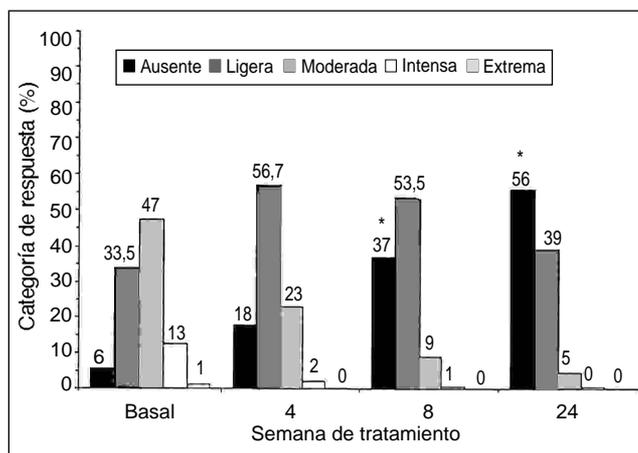


Figura 3. Evolución de la respuesta al ítem 11 de la HAM-D₁₇ (ansiedad somática) durante el tratamiento con venlafaxina retard. Valores expresados como proporción de cada categoría de respuesta. * $p < 0,0001$ respecto a la visita previa. Test de Friedman.

TABLA 3. Evolución de la presión arterial sistólica y diastólica a lo largo del estudio

| | Media | Desviación típica |
|---------------|-------|-------------------|
| PAS inclusión | 131,0 | 14,9 |
| PAS visita 2 | 130,5 | 13,4 |
| PAS visita 3 | 130,0 | 12,7 |
| PAS visita 4 | 130,5 | 12,2 |
| PAD inclusión | 78,1 | 9,1 |
| PAD visita 2 | 77,7 | 8,4 |
| PAD visita 3 | 77,6 | 7,8 |
| PAD visita 4 | 77,8 | 7,7 |

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

tiró el tratamiento a lo largo estudio (54 pacientes). Las causas de abandono o retirada fueron: 10,8% por pérdida en el seguimiento (467 pacientes), 0,1% por ineficacia (cuatro pacientes), 1,1% por acontecimientos adversos (46 pacientes), 0,2% por enfermedad u otro motivo que justificara la retirada (siete pacientes) 0,6% por incumplimiento del plan de tratamiento (25 pacientes) y, finalmente, un 1,3% por otras causas (55 pacientes).

En el análisis de seguridad 191 pacientes (4,2%) presentaron algún acontecimiento adverso, cuya intensidad fue considerada «leve» en el 38,9% de los casos, «moderada» en el 50% y «severa» en el 11,1%. El 3,5% de los acontecimientos no se relacionó con el tratamiento, en el 8% la relación fue considerada «improbable» y en el resto «posible» o «probable». El 53% de los casos se consideró necesaria la retirada temporal del tratamiento. Por otro lado, un 25% de los acontecimientos adversos requirió tratamiento, que se siguió de «recuperación completa» en el 56% de los casos. Los acontecimientos adversos se resumen en la **tabla 4**. Del total de 321 acontecimientos adversos reportados únicamente, siete se consideraron graves (0,15%), y de éstos sólo uno correspondió a una cardiopatía hipertensiva. Las náuseas y/o vómitos fueron los acontecimientos adversos más frecuentes registrados (52 casos: 1,14%). El resto de los acontecimientos adversos registrados se presentaron con una frecuencia inferior al 1,0%. En la visita final (semana 24 de tratamiento) la tolerancia al fármaco fue considerada buena o excelente en el 98,7% de los pacientes, mientras que el 1,3% restante fue considerada como regular o mala (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

La depresión, más que otras enfermedades, interfiere con la capacidad del paciente de cumplir con sus necesi-

dades y de adaptarse a su entorno, lo que se traduce necesariamente en un impacto negativo en la calidad de vida del paciente que la padece. El tratamiento satisfactorio de los síntomas depresivos mejora ostensiblemente la habilidad del sujeto para alcanzar y cumplir con sus necesidades personales y lleva, por tanto, a la mejora de la CVRS. En este sentido, el tratamiento con fármacos antidepresivos ha mostrado, tanto en ensayos clínicos como en estudios naturalísticos, que la mejora de los síntomas depresivos se asocia a una mejora de la CVRS²¹⁻²³.

En nuestro estudio se planteaba valorar el efecto de la venlafaxina retard sobre los síntomas depresivos y su correlación con la mejora de la CVRS de estos pacientes tratados en el nivel de AP. Los resultados observados muestran cómo la intervención farmacológica con venlafaxina retard durante 24 semanas consiguió una reducción drástica y significativa de los síntomas depresivos medidos por la HAM-D₁₇ (reducción media de 36,4% a las 4 semanas, 59,6% a las 8 semanas y 74% a las 24 semanas), lo que se tradujo en una mejoría considerable de la CVRS de estos pacientes al final del estudio. Hay que tener en consideración que las puntuaciones basales observadas en nuestro estudio en la escala ECVD estaban cercanas a los valores extremos del instrumento (mediana de 26 puntos para un valor máximo negativo posible de 34 puntos). El efecto conseguido por venlafaxina retard fue independiente de la dosis o de la presencia de enfermedades concomitantes. Se observó además una efectividad elevada en la reducción de los síntomas ansiosos de la depresión, alcanzando el 95% de los pacientes una ansiedad «ligera» o «ausente» tras 6 meses de tratamiento.

Los resultados de este estudio observacional son compatibles con los observados en ensayos clínicos comparativos de venlafaxina retard con placebo y con venlafaxina de liberación inmediata, fluoxetina o paroxetina, en los que se han utilizado dosis semejantes a las empleadas en este estudio, o incluso superiores, con un seguimiento entre 8 y 12 semanas. Así, en el estudio de Cunningham et al.²⁴ las tasas de respuesta sostenida con venlafaxina retard y de liberación inmediata fueron significativamente más altas que con placebo ($p < 0,05$). Rudolph et al.²⁵, obtuvieron unas tasas de remisión del 37, 22 y 18% para venlafaxina retard, fluoxetina y placebo, respectivamente. En el estudio de Thase et al.²⁶ se observaron unas tasas de remisión de venlafaxina retard del 35% frente al 19% del placebo y Poirier y Boyer²⁷ recogieron en pacientes con depresión resistente unas tasas de remisión del 42,3 y 20% para venlafaxina y paroxetina, respectivamente.

Cabe mencionar que en nuestro estudio se observó una reducción estadísticamente significativa de los síntomas depresivos a las 24 semanas de tratamiento, lo que llevó a que un elevado porcentaje de pacientes presentara respuesta (86,2%) tras el tratamiento en la semana 24 del estudio o remisión (73,8%) de los síntomas depresivos, lo que hizo que el 87,3% de los médicos estuvieran satisfechos con esta intervención farmacológica. Esta tasa de remisión es superior a la observada en los ensayos clínicos mencionados con anterioridad tanto con venlafaxina

TABLA 4. Relación de acontecimientos adversos con una frecuencia de ocurrencia < 0,1% durante el tratamiento con venlafaxina retard e intensidad de los mismos. Valores expresados como frecuencia y porcentaje

| <i>Acontecimiento adverso</i> | <i>Frecuencia (%) (n = 4.557)</i> |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| Náuseas y vómitos | 52 (1,14) |
| Malestar gástrico | 40 (0,88) |
| Mareos y vértigo | 30 (0,66) |
| Temblor | 20 (0,44) |
| Ansiedad | 19 (0,42) |
| Diarrea y/o estreñimiento | 16 (0,35) |
| Alteraciones del deseo sexual | 16 (0,35) |
| Cefalea | 16 (0,35) |
| Sequedad de boca | 15 (0,33) |
| Somnolencia | 12 (0,26) |
| Taquicardia | 12 (0,26) |
| Astenia | 11 (0,24) |
| Insomnio | 7 (0,15) |
| Sudoración | 5 (0,13) |

retard como con fluoxetina o paroxetina^{24,27}. El porcentaje de respuesta (>50% en la puntuación de la escala HAM-D₁₇) observada a las 8 semanas en nuestro estudio (70,8%) es parecido al documentado para venlafaxina retard (73,7%) en un metaanálisis de 44 ensayos clínicos randomizados (4.033 pacientes) en el que se comparaba a las 8 semanas de tratamiento venlafaxina retard, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (fluoxetina, paroxetina, sertralina o citalopram) y antidepresivos tricíclicos (imipramina, desipramina, nortriptilina y amitriptilina), mostrando los ISRS y los antidepresivos tricíclicos una respuesta significativamente inferior (61,1 y 57,9%, respectivamente)²⁸

En otro metaanálisis de ocho ensayos clínicos con 2.045 pacientes²⁹ se observó que la tasa de remisión de los síntomas depresivos (HAM-D₁₇ > 7) observada a las 8 semanas para venlafaxina retard (45%) fue parecida a la observada en nuestro estudio en ese mismo tiempo de seguimiento (47,8%), significativamente superior al observado para ISRS (35%) o placebo (25%).

La seguridad queda recogida por los pocos pacientes que han presentado efectos adversos (sólo el 4,2% de los mismos), siendo este porcentaje inferior al referido en los estudios revisados^{20, 25-29}. En estos estudios los efectos adversos más frecuentes observados con el tratamiento con venlafaxina retard fueron: el dolor de cabeza, las molestias gastrointestinales, las alteraciones en el sueño, el cansancio o agitación y la boca seca, mientras que en este estudio por orden de frecuencia se registran los siguientes: náuseas y vómitos, alteraciones gástricas, vértigo, mareos e inestabilidad. También cabe reseñar que ha aparecido un episodio de crisis hipertensiva sobre una muestra de 4.557 pacientes sobre los que se realizó el análisis de seguridad, lo que afianza la seguridad de la molécula.

Una de las limitaciones que presenta este estudio es que se diseñó como estudio abierto, no comparativo, realizado de forma observacional según la práctica médica habitual, lo que no permite establecer claramente cuál fue el efecto beneficioso atribuible de forma exclusiva al fármaco en evaluación, ni tampoco compararlo con otra intervención farmacológica. No obstante, los resultados observados en este estudio son coherentes con los alcanzados en ensayos clínicos comparativos con este mismo fármaco, e incluso en estudios abiertos de seguimiento a largo plazo³⁻⁷. Además, el hecho de realizar un estudio naturalista que refleja las condiciones de «vida real» de uso de los fármacos presenta un valor añadido a este estudio por cuanto permite extraer conclusiones sobre el comportamiento de la venlafaxina retard en condiciones de práctica médica habitual, condiciones lejanas a la de los ensayos clínicos con sus criterios rígidos de selección de pacientes, con elevada validez interna pero escasa generalidad^{28,29}.

Por último, otro punto importante en este estudio ha sido que se ha desarrollado en AP, lo que refuerza a este colectivo en su papel de ser el primer paso en el tratamiento de la depresión en nuestro medio, particularmente cuando se dispone de fármacos como la venlafaxina retard, de fácil manejo y posología. En este estudio

se ha producido una pérdida reducida de pacientes evaluables para la efectividad (tan sólo un 9%), lo que muestra el adecuado control de los pacientes con síntomas depresivos por el médico de AP.

En conclusión, la venlafaxina retard reduce de forma efectiva y segura los síntomas depresivos de pacientes tratados en AP con depresión, en la depresión de intensidad que habitualmente tratan estos clínicos, lo que se traduce en una mejora de la CVRS de estos pacientes.

AGRADECIMIENTO

Este estudio ha sido patrocinado por la compañía farmacéutica Wyeth.

BIBLIOGRAFÍA

1. Troy SM. Pharmacokinetics of once-daily venlafaxine extended release in healthy volunteers. *Curr Ther Res* 1997; 58(8):504-14.
2. Troy SM. Venlafaxine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Neuropharmacol* 1992;15(Suppl 1, part B): 324B.
3. Cunningham LA. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:99-106.
4. Dierick M. An open-label evaluation of the long-term safety of oral venlafaxine in depressed elderly patients. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8(3):169-78.
5. Einarson TR. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 1999; 21(2):296-308.
6. Ereshefsky L. Drug-drug interaction involving antidepressants: focus on venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(2):37-50.
7. Hackett D. Comparative efficacy of once-daily venlafaxine XR and fluoxetine in depressed patients with concomitant anxiety. Copenhagen: AEP Congress 1998.
8. Thase ME. Efficacy and tolerability of one daily venlafaxine extended release in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58(38):393-8.
9. Lecrubier Y, Bourin M, Moon CA, Schifano F, Blanchard C, Danjou P, et al. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practise. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:458-63.
10. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157(29):969-74.
11. Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2001;179(1):15-22.
12. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(33):523-9.
13. Rudolph RL. A metaanalysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. *J Clin Psychol* 1998; 18:136-44.
14. Khan A, Upton GV, Rudolph RL, Entsuah R, Leventer SM. The use of venlafaxine in the treatment of major depression

- and major depression associated with anxiety: a dose response study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:18-25.
15. Silverstone PH, Ravindran A, for the Venlafaxine XR 360 Study Group. Once daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999;60:1.
 16. Evans RW. Quality of life. *Lancet* 1991;338:636.
 17. Pinkney AA, Gerber GJ, Lafave HG. Quality of life after psychiatric rehabilitation: the clients perspective. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:86-91.
 18. Harwood R, Ebrahim S. Quality of life. *Lancet* 1991;338:637.
 19. Cervera-Enguix S, Ramírez N, Giralá N, McKenna SP. The development and validation of a Spanish version of the quality of live depression scale (QLDS). *Eur Psychiatry* 1999;14:392-8.
 20. McPartlin GM, Reynolds A, Anderson C. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. *Prim Care Psychiatry* 1998;4:127-32.
 21. Becker M. Quality-of-life instruments for severe chronic mental illness. Implications for pharmacotherapy. *Pharmacoeconomics* 1995;7(3):229-37.
 22. Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *BMJ* 1992;305:1074-7.
 23. Meltzer-Brody S, Davidson JRT. Completeness of response and quality of life in mood and anxiety disorders. *Depression Anxiety* 2000;12(Suppl 1):95-101.
 24. Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(4):671-6.
 25. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord* 1999;56:171-81.
 26. Thase ME. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression: the venlafaxine XR 209 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1997;58:393-8.
 27. Poirier ME, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999;175:12-6.
 28. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, et al. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 1999;21:296-308.
 29. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-41.