

L. Agüera-Ortiz¹
I. Ramos García¹

Efectividad de la venlafaxina retard y los antidepresivos convencionales en pacientes ancianos con trastorno depresivo

¹ Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Doce de Octubre
Madrid

² Servicio de Psiquiatría
Complejo Hospitalario de Ávila
Ávila

Objetivos. Determinar y comparar la efectividad, tolerabilidad y seguridad de venlafaxina retard (VR) y otros antidepresivos convencionales, principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), en el tratamiento de pacientes ancianos con diagnóstico de trastorno depresivo en el ámbito de la psiquiatría ambulatoria.

Métodos. Estudio multicéntrico, naturalístico, abierto y aleatorizado en pacientes mayores con trastorno depresivo (criterios DSM-IV). Los pacientes recibieron aleatoriamente 6 meses de tratamiento con VR u otro antidepresivo convencional (AC). La efectividad fue evaluada mediante la escala de Montgomery-Åsberg para la depresión (MADRS) y la escala de Hamilton para la ansiedad (HAM-A). Se consideró respuesta como la reducción en la puntuación $\geq 50\%$ y remisión a una puntuación ≤ 9 en la MADRS.

Resultados. Muestra formada por 120 pacientes mayores de 60 años, 68 tratados con VR y 52 con AC (ISRS: 94,1 %). Los ISRS más utilizados fueron citalopram (40,8 %), paroxetina (24,5 %) y sertralina (20,4 %). Tras 6 meses de tratamiento, VR consiguió mayor respuesta (VR: 75 %; AC: 50 %; $p=0,048$) y remisión (VR: 50 %; AC: 28,9 %; $p=0,048$) y mayor decremento en puntuación HAM-A (VR: -14,77; AC: -10,84). No hubo diferencias significativas en las tasas de cumplimentación (VR: 67,6 %; AC: 71,1 %) y reacciones adversas (VR: 14,7 %; AC: 13,46 %) entre ambos tratamientos. La tensión arterial y frecuencia cardíaca se mantuvieron en límites normales en ambos grupos.

Conclusiones. Venlafaxina retard muestra en este estudio una superior efectividad al comparar con otros antidepresivos convencionales, principalmente ISRS, en el tratamiento de pacientes ancianos depresivos en el ámbito de la psiquiatría ambulatoria.

Palabras clave:
Ancianos. Venlafaxina retard. ISRS. Depresión. Remisión.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(3):153-161

Correspondencia:
Luis Agüera-Ortiz
Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Doce de Octubre
Edificio Medicina Comunitaria
Av. de Córdoba, km. 5.400
28041 Madrid
Correo electrónico: laquera@jet.es

Effectiveness of venlafaxine extended release and conventional antidepressants in elderly patients with depressive disorder

Objectives. To determine and compare effectiveness, tolerability and safety of venlafaxine extended release (VXR) and other conventional antidepressants, mainly selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), for the treatment of elderly patients diagnosed of depressive disorder in an out-patient psychiatry setting.

Methods. Multicenter, naturalistic, randomized, open-label study performed in elderly patients with depressive disorder (according to DSM-IV). Patients were randomized to 6 months of treatment with VXR or another conventional antidepressant (CA). Effectiveness was assessed using the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A). Response was considered as a $\geq 50\%$ decrease and remission as a < 9 score in the MADRS.

Results. Sample of 120 patients older than 60 years; 68 received VXR and 52 CA (SSRI: 94.1 %). Most frequently used SSRI were citalopram (40.8 %), paroxetine (24.5 %) and sertraline (20.4 %). After 6 months of treatment, VXR achieved a higher response (75 %, VXR; 50 %, CA; $p=0.048$) and remission (50 %, VXR; 28.9 %, CA; $p=0.048$) and a higher decrease in the HAM-A score (-14.77, VXR; -10.84, CA). There were no significant differences in compliance rates (67.6, VXR; 71.1 %, CA) and adverse reactions (14.7 %, VXR; 13.46 %, CA) between both treatment groups. Blood pressure and heart rate remained within normal, limits in both treatment groups.

Conclusions. In this study, venlafaxine extended release shows higher effectiveness than other conventional antidepressants, mainly SSRIs, in the treatment of depressive elderly patients in the out-patient psychiatry setting.

Key words:
Elderly. Venlafaxine extended release. SSRI. Depression. Remission.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos depresivos constituyen la patología psiquiátrica más frecuente en la población anciana¹⁻³. Aproximadamente un 15 % de los ancianos en general presentan síntomas depresivos². La depresión se asocia con un deterioro de la calidad de vida, una mayor morbilidad, una mayor discapacidad y un mayor riesgo de mortalidad^{4,5}. La OMS en el año 1996 consideraba la depresión como la primera causa de incapacidad a nivel mundial. También la NIH Consensus Development Panel on Depression in Late-life concluyó que la depresión incapacita e impide el normal funcionamiento de los pacientes⁶.

La depresión del anciano presenta características diferenciales con respecto a los adultos jóvenes, no sólo en cuanto a sus manifestaciones clínicas, sino también en cuanto a su patogenia y su fisiopatología. Este hecho, que se explica por la coexistencia de enfermedades médicas crónicas, el uso de polifarmacia, la presencia o no de deterioro cognitivo y un mayor número de acontecimientos vitales en este grupo de edad, plantea dificultades en el manejo clínico y en el abordaje terapéutico de la enfermedad. Es característica también la alta tasa de suicidio asociada a la edad avanzada, siendo la depresión la patología psiquiátrica más frecuentemente encontrada como antecedente en los suicidios consumados en la vejez^{2,7}.

Al igual que en el diagnóstico y la clínica, existen aspectos diferenciales en el tratamiento de la depresión en el anciano⁸. Aquí, el objetivo principal del tratamiento debe ser la remisión de los síntomas para mejorar la calidad de vida, prolongar el mantenimiento en la comunidad del paciente y retrasar la institucionalización o la dependencia de terceros. El tratamiento farmacológico de la depresión geriátrica se ve dificultado por los cambios asociados a la vejez en cuanto a los procesos farmacocinéticos como son la absorción, la distribución, la metabolización y en la excreción de los fármacos, y farmacodinámicos como es el caso de la heterogeneidad en la sensibilidad de los receptores de los órganos diana que da lugar a una variabilidad en cuanto a los efectos terapéuticos como indeseables del fármaco⁹. A veces el empeoramiento de la calidad de vida del paciente anciano es una consecuencia directa de algunos efectos indeseables de los tratamientos farmacológicos usados para la depresión. Así en el estudio de Ray¹⁰ se objetivó una frecuencia de caídas con fractura de cadera tres veces superior en ancianos que recibían tratamiento con antidepresivos tricíclicos que en los que no recibían medicación. Otros datos a tener en cuenta en el tratamiento de la depresión del anciano es la presencia de alteraciones cognoscitivas (hasta un 15 %), bien formando parte del cortejo sintomático de la depresión o secundarias a una demencia de base. Además hasta un 50 % de pacientes con demencia pueden estar deprimidos¹¹⁻¹².

La velocidad de respuesta a los tratamientos en la población anciana es una cuestión relevante en el tratamiento de la depresión. Es importante acelerar la respuesta a los fármacos e identificar los posibles no respondedores tan pron-

to como sea posible. Comparado con adultos de mediana edad, los ancianos tardan más tiempo en responder a los tratamientos antidepresivos; la media de tiempo de remisión de los síntomas es de 12 semanas¹³. Además estos pacientes presentan una mayor frecuencia de recaídas durante el tratamiento. No hay que olvidar que la edad geriátrica es el grupo de población que dispone de menos tiempo vital para invertir en estos procesos con una alta tasa de suicidalidad y una importante discapacidad asociada a la enfermedad. Por tanto uno de los principales problemas que se plantean en la actividad clínica diaria es agilizar la respuesta clínica y disminuir el riesgo de suicidio¹⁴. Hasta hace poco los ancianos se excluían sistemáticamente en los ensayos farmacológicos y otros estudios similares, por tanto el conocimiento respecto al tratamiento de la depresión en los ancianos es insuficiente^{15,16}.

En base a consideraciones teóricas y a estudios comparativos de los diferentes antidepresivos, se han obtenido datos que sugieren que los antidepresivos de acción dual como venlafaxina, milnacipram y mirtazapina, que actúan sobre dos sistemas de neurotransmisión, serotoninérgico y noradrenérgico, podrían ofrecer un beneficio terapéutico mayor que los antidepresivos clásicos en los cuadros depresivos^{14,17}.

La efectividad y la seguridad de los nuevos antidepresivos de acción dual ha podido ser probada con múltiples estudios sobre población general, encontrándose ventajas en cuanto a la rapidez de inicio de la acción terapéutica, mayor proporción de pacientes respondedores, relación lineal dosis-respuesta y mejor tolerabilidad frente a los antidepresivos clásicos. Además los antidepresivos de más reciente introducción al efectuar su acción sobre múltiples sistemas neuroquímicos pueden reducir la necesidad de combinar tratamientos antidepresivos¹⁸. Por todo esto podríamos hipotetizar que estos antidepresivos de tercera generación presentarían ventajas terapéuticas frente a antidepresivos clásicos también en la población geriátrica. Este estudio pretende comparar la efectividad del tratamiento con venlafaxina retard frente a otros antidepresivos convencionales en pacientes geriátricos con diagnóstico de depresión atendidos en el medio psiquiátrico ambulatorio.

MÉTODOS

Diseño y pacientes

Estudio multicéntrico, naturalístico, abierto y aleatorizado realizado en el ámbito de la psiquiatría ambulatoria con los objetivos principales de determinar y comparar la efectividad, tolerabilidad y seguridad de venlafaxina retard y otros antidepresivos convencionales, principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), en el tratamiento de pacientes ancianos con diagnóstico de trastorno depresivo. Participaron en el mismo 15 especialistas en psiquiatría. El estudio se realizó conforme con las normas de buena práctica clínica (GCP) para estudios clínicos con medi-

camentos de uso humano, declaración de Helsinki y enmiendas y demás normativa vigente. Se requirió el consentimiento informado de los pacientes para su inclusión en el estudio, garantizándose en todo momento la confidencialidad de los datos personales.

Se incluyeron en el estudio pacientes ambulatorios de ambos sexos con edad superior a 60 años y diagnóstico de trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo menor o distimia, según criterios DSM-IV (y anexo), que podían beneficiarse del tratamiento con los fármacos antidepresivos aceptados en el estudio conforme a criterio clínico. Los fármacos antidepresivos aceptados fueron venlafaxina retard de una parte y, en el grupo de antidepresivos convencionales, fármacos no duales como ISRS o trazodona. Al no ser en este momento una práctica estándar de primera elección en los ancianos, también se excluyeron los antidepresivos heterocíclicos. Entre los criterios de exclusión al estudio se consideraron, entre otros: hipersensibilidad conocida a venlafaxina o a cualquiera de los antidepresivos convencionales; alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, clínicamente significativas; infarto de miocardio dentro de los 6 meses previos al reclutamiento; hipertensión arterial no controlada farmacológicamente; enfermedad cerebrovascular significativa, enfermedad de Alzheimer o algún otro tipo de demencia; el empleo de fármacos experimentales, antipsicóticos, terapia electroconvulsiva (TEC) o sumatriptán en los 30 días anteriores al comienzo del estudio y la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa o hierba de San Juan en los 14 días anteriores al reclutamiento. Como tratamientos concomitantes se permitió el uso de zolpidem, zopiclona y benzodiazepinas de vida media intermedia (fundamentalmente lorazepam), psicoterapia en caso de estar establecida con anterioridad y no cambiar el ritmo de sesiones y el uso de sustancias no psicofarmacológicas con efectos psicótropos si el paciente recibía dosis estables en el mes previo al reclutamiento.

En la visita basal se aseguró que los pacientes cumplieran los criterios de inclusión y que no cumplieran ninguno de los de exclusión. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente conforme con una lista de aleatorización preestablecida a recibir durante 24 semanas tratamiento con venlafaxina retard o con otros antidepresivos convencionales. Dado el carácter naturalístico del estudio, tanto venlafaxina retard como los otros antidepresivos convencionales se administraron conforme a criterio clínico en el rango de dosis autorizadas en las respectivas fichas técnicas. Se realizaron visitas de seguimiento a las 4, 12 y 24 semanas.

Instrumentos de evaluación

Como principales instrumentos de medida de la intensidad y evolución del trastorno depresivo se utilizaron la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS)¹⁹, la escala de Hamilton para la ansiedad (HAM-A)²⁰ y la escala de Impresión Clínica Global de Severidad (ICG-S) y Mejoría (ICG-M)²¹ conforme a las aseveraciones de médico y pa-

ciente. Las tasas de respuesta, considerada ésta como una reducción mayor o igual al 50 % en la puntuación de la MADRS, y de remisión, determinada por el porcentaje de pacientes con puntuaciones en la MADRS ≤ 9 y ≤ 4 , fueron consideradas criterios principales para la evaluación y comparación de la efectividad antidepresiva de venlafaxina retard y los otros antidepresivos convencionales administrados. Adicionalmente se determinó el grado de cumplimentación de los tratamientos, registrando todos los motivos de retirada y abandono y se registraron todos los efectos adversos reportados durante el estudio, determinándose su gravedad y su relación con los tratamientos objeto del estudio.

Metodología estadística

Se realiza análisis estadístico para evaluar y comparar la efectividad, tolerabilidad y seguridad de venlafaxina retard y otros antidepresivos convencionales. Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar (DE) junto a su intervalo de confianza (IC) del 95 %. Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la *t* de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías). Las variables cualitativas se describieron por su distribución de frecuencias. Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de la χ^2 o prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25 % de los esperados fueran < 5 . En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones. Para estudiar la variación en el tiempo se calcularon las diferencias del efecto (puntuaciones de las escalas) de forma absoluta y relativa. Se corrigió el efecto de las comparaciones múltiples mediante el test *a posteriori* de Bonferroni y el test de Dunnett frente a la situación basal. Se estimaron los IC del 95 % de la diferencia de medias en valores absolutos y en incrementos relativos, expresados en porcentajes. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo 1 o error $\alpha < 0,05$. El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 12.0.

RESULTADOS

La muestra del estudio está formada por un total de 120 pacientes mayores de 60 años, de los cuales 68 pacientes (56,7 %) fueron tratados con venlafaxina retard, mientras que 52 pacientes (43,3 %) recibieron otros antidepresivos convencionales. Los ISRS constituyeron el grupo terapéutico más frecuentemente utilizado como terapia convencional, representando el 94,1 % del total de los tratamientos convencionales administrados. Veinte pacientes (40,8 %) recibieron citalopram, 12 pacientes (24,5 %) paroxetina, 10 pacientes (20,4 %) sertralina, 6 pacientes (12,2 %) fluoxetina y 1 paciente (2 %) fluvoxamina.

En el grupo de pacientes que recibió venlafaxina retard la edad media fue de 75 ± 7 años; rango entre los 57 y 97 años. Las mujeres representaron el 69,1 % de la muestra. El trastorno depresivo menor fue la categoría más frecuentemente diagnosticada (47 % de los casos), seguido del trastorno depresivo mayor (36,4 % de los casos) y de la distimia (16,7 % de los casos). En el caso de otros antidepresivos convencionales predominaron igualmente las mujeres (73,1 %), siendo la edad media de 76 ± 7 años; rango entre los 60 y 91 años. En este grupo, el 57,7 % de los casos fueron categorizados como trastorno depresivo menor, el 23,1 % como distimia y el 19,2 % como trastorno depresivo mayor.

Un elevado porcentaje de pacientes presentaban enfermedades concomitantes (89,2 %) y recibían otras medicaciones (93,3 %), siendo estas proporciones similares entre ambos grupos de tratamiento. Sólo se observaron diferencias al comparar el porcentaje de pacientes que recibían básicamente benzodiazepinas, significativamente superior en el grupo que posteriormente sería tratado con venlafaxina retard ($p = 0,04$) (tabla 1). Las dosis administradas para cada

uno de los antidepresivos administrados en el estudio en las visitas basal y final se resumen en la tabla 2.

En el grupo de venlafaxina retard los pacientes presentaron en la visita inicial una puntuación media en la MADRS de $29,3 \pm 8,0$ puntos. Estas puntuaciones se redujeron hasta $20,3 \pm 9,1$, $14,24 \pm 8,3$ y $10,6 \pm 7,2$ (visitas en las semanas 4, 12 y 24, respectivamente). En el caso de los antidepresivos convencionales las puntuaciones fueron de $25,8 \pm 5,9$, $19,8 \pm 7,2$, $16,7 \pm 8,2$ y $13,5 \pm 7,9$ (visitas basal y semanas 4, 12 y 24, respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, excepto en la visita basal, en la cual los pacientes que recibieron venlafaxina retard presentaban significativamente una mayor intensidad del cuadro cínico ($p = 0,01$). Para ver los efectos de los tratamientos sobre la intensidad de la sintomatología depresiva se compararon los decrementos producidos en las puntuaciones de la MADRS a lo largo del estudio. El decremento de la puntuación a lo largo del estudio fue significativamente mayor en el grupo de venlafaxina retard que en el grupo de otros antidepresivos convencionales (fig. 1A). Las diferencias de me-

Tabla 1 Enfermedades y medicación concomitantes. Visita basal

Variables analizadas	Grupos de estudio			
	Venlafaxina retard		Antidepresivos convencionales	
	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%
Enfermedades concomitantes				
Sistema nervioso central	14	20,6	7	13,5
Sistema musculoesquelético	38	55,9	27	51,9
Órganos de los sentidos	21	30,9	18	34,6
Sistema dermatológico	3	4,4	3	5,8
Aparato respiratorio	11	16,2	4	7,7
Sistema cardiovascular	27	39,7	31	59,6
Aparato digestivo	18	26,5	12	23,1
Hipertensión arterial	12	17,6	15	28,8
Aparato genitourinario	7	10,3	7	13,5
Otros	15	22,1	12	23,1
Total pacientes	60	88,2	44	90,4
Medicación concomitante				
Analgésicos/antiinflamatorios	25	36,8	20	38,5
Antiasmáticos	6	8,8	2	3,8
Anticoagulantes	6	8,8	4	7,7
Antidiabéticos	4	5,9	8	15,4
Antihipertensivos	27	39,7	24	46,2
Benzodiazepinas	39	57,4*	20	38,5
Hipolipidemiantes	5	7,4	1	1,9
Otros	26	38,2	28	53,9
Total pacientes	64	97,1	48	93,2

*Test de la χ^2 ; $p = 0,04$. Venlafaxina retard frente a antidepresivos convencionales.

Tabla 2	Posología. Visita basal y final	
	Dosis	Basal
Venlafaxina retard	Media: 100 mg/día Mediana: 75 mg/día Rango: 75-300 mg/día	Media: 121,5 mg/día Mediana: 131,5 mg/día Rango: 75-300 mg/día
Fluoxetina	Media: 18 mg/día Mediana: 20 mg/día Rango: 20-30 mg/día	Media: 17,5 mg/día Mediana: 20 mg/día Rango: 10-20 mg/día
Paroxetina	Media: 20 mg/día Mediana: 20 mg/día Rango: 20-20 mg/día	Media: 25,6 mg/día Mediana: 20 mg/día Rango: 20-40 mg/día
Citalopram	Media: 22 mg/día Mediana: 20 mg/día Rango: 25-30 mg/día	Media: 25,6 mg/día Mediana: 20 mg/día Rango: 20-40 mg/día
Sertralina	Media: 50 mg/día Mediana: 50 mg/día Rango: 25-100 mg/día	Media: 77,8 mg/día Mediana: 75 mg/día Rango: 50-100 mg/día
Fluvoxamina	Media: 150 mg/día	Media: 150 mg/día

días en las puntuaciones de cada visita con respecto a la basal para ambos grupos fueron: $-2,38$ (IC 95 %: $-4,61, -0,16$) ($p = 0,036$), $-5,04$ (IC 95 %: $-7,98, -2,10$) ($p = 0,001$) y $-4,32$ (IC 95 %: $-7,51, -1,14$) ($p = 0,008$) (visitas semanas 2, 12 y 24, respectivamente).

En el caso de la escala HAM-A la puntuación media en la visita inicial en el grupo de venlafaxina retard fue de $25,3 \pm 8,6$. Esta puntuación se redujo hasta $17,2 \pm 8,7$, $13,0 \pm 8,9$ y $9,9 \pm 7,9$ (visitas semanas 4, 12 y 24, respectivamente). En el caso de los antidepresivos convencionales las puntuaciones fueron: $24,0 \pm 8,3$, $18,7 \pm 9,5$, $15,6 \pm 9,4$ y $13,9 \pm 10,2$ (visitas

basal y semanas 4, 12 y 24, respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Al igual que en el caso de la MADRS, se compararon los decrementos producidos en las puntuaciones de la escala HAM-A a lo largo del estudio. El decremento de la puntuación a lo largo del estudio fue significativamente mayor en el grupo de venlafaxina retard que en el grupo de otros antidepresivos convencionales (fig. 1B). Las diferencias de medias en las puntuaciones de cada visita con respecto a la basal para ambos grupos fueron: $-2,41$ (IC 95%: $-4,64, -0,19$) ($p = 0,034$), $-3,24$ (IC 95%: $-6,09, -0,39$) ($p = 0,027$) y $-3,93$ (IC 95%: $-7,19, -0,67$) ($p = 0,019$) (visitas sem 2, 12 y 24, respectivamente).

El tratamiento durante 24 semanas con venlafaxina retard se asoció con mayores tasas de respuesta ($\geq 50\%$ de reducción en la puntuación total de la MADRS) al comparar con los antidepresivos convencionales. Las tasas de respuesta para venlafaxina retard fueron del 15,5, 59,6 y 75 % (visitas semanas 4, 12 y 24, respectivamente) y del 14,6, 26,2 y 50 % para los antidepresivos convencionales ($p = 0,048$; visita semana 24). Las tasas de remisión, considerando una puntuación en la MADRS ≤ 9 , en cada una de las visitas de seguimiento fueron: 8,6, 36,5 y 50 % para venlafaxina retard y 12,5, 21,4 y 28,9 % para el grupo de antidepresivos convencionales ($p = 0,048$; semana 24). Considerando un criterio aún más restrictivo de remisión, MADRS ≤ 4 , un mayor número de pacientes tratados con venlafaxina retard remitieron en la segunda visita al comparar con el grupo de antidepresivos convencionales (5,2 y 0 %, respectivamente), pero sin alcanzar significación estadística, no observándose diferencias destacables para las otras visitas. En la tabla 3 se resumen las tasas de respuesta y remisión para venlafaxina retard y los otros antidepresivos convencionales.

La administración durante 24 semanas de venlafaxina retard se asoció con mayor mejoría del estado del paciente conforme a las aseveraciones del médico y del paciente (es-

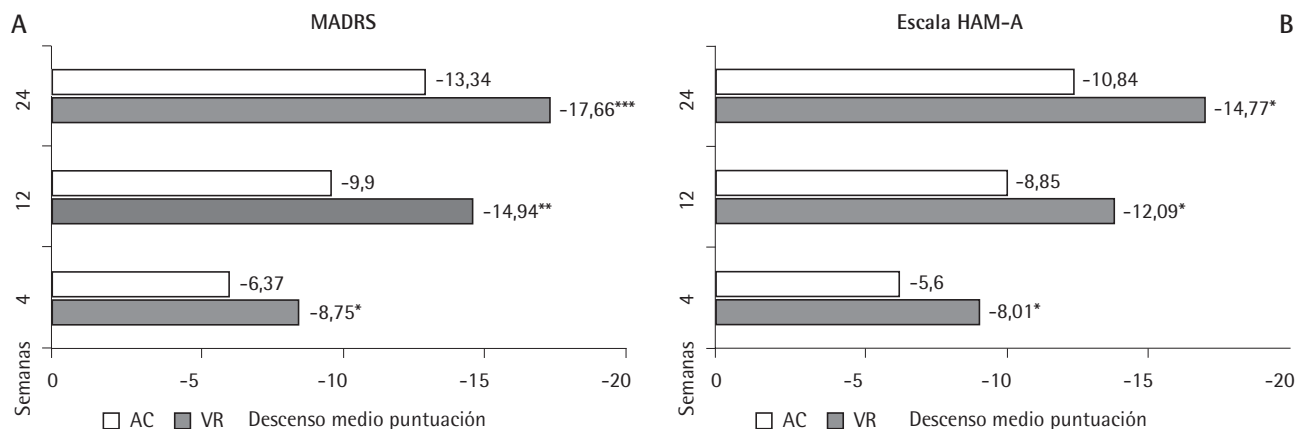


Figura 1 Decremento de las puntuaciones medias en las escalas MADRS y HAM-A: visitas basal y final. A) El decremento en puntuación frente a basal es significativamente superior en el grupo VR. ANOVA: * $p = 0,036$; ** $p = 0,001$; *** $p = 0,008$; VR frente a AC. B) El decremento medio en puntuación frente a basal es significativamente superior en el grupo VR. ANOVA: * $p < 0,05$; VR frente a AC. VR: venlafaxina retard; AC: antidepresivos convencionales.

Tabla 3	Tasas de respuesta y remisión (escala MADRS)					
	Variables analizadas	Grupos de estudio				p (χ^2)
		Venlafaxina retard		Antidepresivos convencionales		
	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%		
Respuesta: descenso $\geq 50\%$ puntuación MADRS						
Semana 4	9	15,5	7	14,6	0,894	
Semana 12	31	59,6	11	26,2	0,001	
Semana 24	36	75,0	19	50,5	0,01	
Remisión: puntuación MADRS ≤ 9						
Semana 4	5	8,6	6	12,5	0,51	
Semana 12	19	36,5	9	21,4	0,11	
Semana 24	24	50,0	11	28,9	0,048	
Remisión: puntuación MADRS ≤ 4						
Semana 4	3	5,2	0	0,0	0,11	
Semana 12	4	7,7	3	7,1	0,92	
Semana 24	10	20,8	8	21,1	0,98	

cala ICG-M). Así, mientras que en la visita basal el 78,8% de los enfermos tratados con venlafaxina retard y el 78,5% de los pacientes tratados con otros antidepresivos convencionales fueron considerados como moderada o marcadamente enfermos (ICG-S), al finalizar el estudio en el 80,9,4% de los casos el estado de los pacientes tratados con venlafaxina retard fue considerado según el médico como «mucho/muchísimo mejor». Este porcentaje fue del 68,4% en el caso de otros antidepresivos convencionales (ICG-M; $p = 0,19$). Conforme a la opinión del paciente, el 87,2% de los pacientes del grupo de venlafaxina retard y el 62,2% de aquellos que recibieron otros antidepresivos presentaron un estado «mucho/muchísimo mejor» (ICG-M; $p = 0,007$).

Un total de 46 pacientes (67,6%) completaron el estudio en el grupo de venlafaxina retard frente a 37 pacientes (71,1%) en el grupo de otros antidepresivos. Las causas de abandono/retirada fueron acontecimientos adversos (1,47 y 3,85%), ineficacia (2,94 y 0%), pérdida en el seguimiento (23,53 y 21,15%) y otras causas (4,41 y 3,85%) (grupos venlafaxina retard y otros antidepresivos, respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento para las variables analizadas. Se documentaron un total de 21 acontecimientos adversos que afectaron a 17 pacientes, 10 pacientes (14,7%) tratados con venlafaxina retard y 7 pacientes (13,46%) con otros antidepresivos convencionales. No se comunicaron acontecimientos graves relacionados con los tratamientos antidepresivos administrados ni tampoco se registraron casos de hipertensión arterial. Los acontecimientos adversos producidos durante el estudio se presentan en la tabla 4. Ninguno de los tratamientos administrados ejercieron modificaciones destacables en los parámetros cardiovasculares evaluados a lo largo del estudio. Así, los valores medios de tensión arterial sistólica, diastólica

y frecuencia cardíaca se mantuvieron estables y dentro de los límites normales en ambos grupos de tratamiento (tabla 5).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio compara fármacos antidepresivos cuya efectividad, seguridad y tolerabilidad están bien establecidas

Tabla 4	Listado de acontecimientos adversos				
	Acontecimientos adversos	Grupos de estudio			
		Venlafaxina retard		Antidepresivos convencionales	
	N.º de casos	%	N.º de casos	%	
Cefalea	1	1,47	0	0,00	
Erupción	1	1,47	0	0,00	
Gastrointestinal	4	5,88	4	7,69	
Sudoración	1	1,47	0	0,00	
Insomnio	1	1,47	0	0,00	
Mareo	0	0,00	2	3,85	
Nerviosismo	0	0,00	1	1,92	
Otros	1	1,47	1	1,92	
Somnolencia	2	2,94	0	0,00	
Temblor	1	1,47	0	0,00	
Vértigo	1	1,47	0	0,00	
Total casos	13	19,12	8	15,38	
Total pacientes	10	14,71	7	13,46	

en enfermos depresivos adultos. Desgraciadamente en el momento actual existen escasos predictores relacionados con el paciente que ayuden a seleccionar un determinado fármaco antidepresivo para cada enfermo concreto, por lo que la atención generalmente se ha de volcar más hacia las características del medicamento que a las del propio paciente. Acorde con ello, la mayor complejidad en el tratamiento de la depresión geriátrica conduce al planteamiento de si los antidepresivos de última generación, por su mecanismo de acción dual, pueden aportar beneficios adicionales a los ya encontrados con el tratamiento convencional, representado en este momento fundamentalmente por los ISRS.

En la práctica clínica habitual, una vez realizado el diagnóstico, la pregunta a responder concierne a la elección de la molécula antidepresiva concreta. Convirtiendo esta pregunta clínica en una de investigación, se diseñó el estudio de manera que una vez diagnosticado el paciente y establecido que podía beneficiarse de tratamiento antidepresivo con cualquiera de los fármacos objeto del mismo simplemente se

aleatorizaron los enfermos bien a venlafaxina retard o al denominado tratamiento convencional, constituido fundamentalmente por ISRS, teniendo los investigadores libertad de usar cualquier molécula dentro de este grupo. Este tipo de diseño naturalístico pretende reproducir de la manera más cercana posible el escenario clínico de toma de decisiones en la elección farmacológica. Los estudios naturalísticos en psiquiatría complementan a los estudios ciegos y controlados y aportan información imprescindible para la aplicación en «la vida real» que éstos no alcanzan a conseguir²².

En nuestro estudio los ISRS fueron casi exclusivamente los fármacos utilizados en el grupo de los antidepresivos convencionales, representando el 94,1 % del mismo, lo que refleja la actual introducción de esos medicamentos en la terapéutica; en comparación con este tratamiento que puede considerarse estándar, venlafaxina retard se asocia en este estudio con tasas significativamente superiores de remisión y respuesta. Si atendemos a la remisión se obtiene un 50 % para venlafaxina retard y un 28,9 % para los otros an-

Tabla 5 Parámetros cardiovasculares

Parámetros cardiovasculares	Grupos de estudio	N.º de pacientes	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza del 95% para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
					Semana 4 V1 PAS (mmHg)	Venlafaxina retard Antidepresivos convencionales Total		
Semana 4 V1 PAD (mmHg)	Venlafaxina retard Antidepresivos convencionales Total	68 51 119	80,01 78,94 79,55	10,899 11,052 10,931	77,38 75,83 77,57	82,65 82,05 81,54	50 50 50	110 100 110
Semana 4 V1 pulso (lat/min)	Venlafaxina retard Antidepresivos convencionales Total	68 49 117	79,62 77,59 78,77	9,330 8,720 9,097	77,36 75,09 77,10	81,88 80,10 80,43	63 60 60	110 100 110
Semana 24 V4 PAS (mmHg)	Venlafaxina retard Antidepresivos convencionales Total	47 38 85	137,89 137,37 137,66	13,181 12,178 12,670	134,02 133,37 134,93	141,76 141,37 140,39	100 120 100	175 100 175
Semana 24 V4 PAD (mmHg)	Venlafaxina retard Antidepresivos convencionales Total	47 38 85	77,55 78,34 77,91	0,308 11,022 10,055	74,82 74,72 75,74	80,29 81,96 80,07	60 60 60	100 100 100
Semana 24 V4 pulso (lat/min)	Venlafaxina retard Antidepresivos convencionales Total	44 34 78	75,57 75,88 75,71	6,645 9,078 7,746	73,55 72,71 73,96	77,59 79,05 77,45	60 60 60	92 98 98

antidepresivos convencionales, principalmente ISRS, datos que son consistentes con los resultados de tres recientes meta-análisis publicados en población general²³⁻²⁵.

Con respecto a la población anciana, se han publicado algunos estudios clínicos que han comparado la venlafaxina con otros antidepresivos. Un estudio de 6 semanas con venlafaxina (75-150 mg/día), clomipramina (50-100 mg/día) y trazodona (150-300 mg/día) de acuerdo a un diseño doble ciego²⁶ señaló que tanto la venlafaxina como la clomipramina produjeron descensos mayores que la trazodona en las escalas MADRS y HAM-D¹⁷. En otro estudio doble ciego, que incluyó a 92 pacientes entre 64 y 87 años de edad, se observó cómo la venlafaxina (50-150 mg/día) alcanzó tras 6 meses de tratamiento una tasa de respuesta del 60 frente a 53 % logrado con dotiepinina (50-150 mg/día), según la MADRS²⁷. Un tercer estudio también doble ciego de 8 semanas de duración incluyó 300 pacientes mayores de 65 años con depresión mayor, que fueron aleatorizados a recibir venlafaxina (75-225 mg/día), fluoxetina (20-60 mg/día) o placebo²⁸. Se obtuvieron unas tasas de respuesta y remisión en la semana 8 para los pacientes del grupo de venlafaxina más altas que las de los otros dos grupos, aunque sin alcanzar diferencias significativas. En las semanas 3 y 4 los pacientes del grupo de venlafaxina obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en la HAM-D y MADRS al comparar con fluoxetina y con placebo.

Asimismo, Allard et al. compararon el efecto del tratamiento con venlafaxina y citalopram durante 6 meses²⁹, obteniendo unas tasas de respuesta (50 % de reducción en la puntuación de la MADRS) del 93 % para ambos grupos de tratamiento, porcentaje superior al observado en nuestro estudio (75 % en el grupo de venlafaxina retard). En el último de los estudios revisados y realizado en España³⁰ se comparó conforme con un diseño simple ciego la efectividad de venlafaxina retard (225-300 mg/día) y de nortriptilina (50-100 mg/día) en el tratamiento de pacientes ancianos (edad media de 71 años) con trastorno depresivo mayor. Se incluyeron 68 pacientes ancianos ambulatorios y hospitalizados. La duración de los tratamientos fue de 6 meses. Las tasas de remisión (HAM-D ≤ 7) fueron similares en ambos grupos: 71 y 70 % para venlafaxina retard e ISRS, respectivamente; también superiores a las observadas en nuestro estudio.

Ambos grupos de tratamiento, venlafaxina retard y otros antidepresivos convencionales, mostraron en este estudio similares perfiles de seguridad, con un porcentaje de efectos adversos del 14,7 % en el grupo de venlafaxina retard y 13,46 % en el grupo de otros antidepresivos. La posibilidad de aumento de la tensión arterial por parte de venlafaxina³¹ no se encontró en este estudio, y este fármaco se comporta a este respecto de manera similar a los ISRS. No se observaron diferencias significativas en el número de pacientes que completaron el estudio: 67,6 % en el grupo de venlafaxina y 71,1 % en el grupo de otros antidepresivos. La causa más frecuente de abandono/retirada fue la pérdida en el seguimiento, 23,53 % en el grupo de venlafaxina retard y

21,15 % en el grupo de otros antidepresivos. Este porcentaje es superior al observado en otros estudios con antidepresivo, y está en gran medida explicado por el diseño naturalístico del estudio. Otra posible explicación es que las visitas fueron bastante espaciadas en el tiempo (4, 12 y 24 semanas), en contraste con los estudios a más corto plazo, en los que las visitas son semanales.

Nuestro estudio presenta limitaciones. La primera y más importante limitación es la inherente a su diseño naturalístico y abierto, con ausencia de grupo control. Su carácter naturalístico es a la vez una ventaja y un inconveniente, ya que al no ser ciego para el médico tratante no se puede excluir la posibilidad de introducción de sesgos en la valoración de resultados, aunque éstos pueden *a priori* ir en ambos sentidos. De otro lado, este diseño es el que más se acerca a la situación real a la hora de dar respuesta a la pregunta habitual referida a la elección del tipo de molécula para tratar al anciano deprimido en la consulta ambulatoria. No obstante, sería interesante la realización de estudios controlados doble ciego de venlafaxina retard frente a antidepresivos convencionales en este tipo de pacientes geriátricos que asegurasen grupos comparativos homogéneos y permitieran la comparación con los resultados obtenidos por nosotros. Otra limitación es que el estudio no ha sido diseñado específicamente para comparar datos de efectividad de venlafaxina retard e ISRS. Por consiguiente, el tamaño de la muestra ha permitido la comparación entre venlafaxina retard con el conjunto de otros antidepresivos convencionales, pero no con el conjunto de los ISRS ni con cada uno de ellos individualmente. Hasta el presente todos los estudios comparativos de ISRS entre sí no han arrojado notables diferencias entre ellos, lo que permitiría agruparlos con ocasión del presente trabajo, aunque es cierto que una comparación de venlafaxina con el conjunto de ISRS y con cada uno de ellos de forma individual podría haber mostrado información interesante.

La ventaja obtenida por venlafaxina retard sobre el conjunto de otros antidepresivos convencionales, principalmente ISRS, puede ser atribuible a su carácter de antidepresivo dual. Resta comprobar si estos resultados son replicables con otros fármacos duales, como los inhibidores de la recaptación de monoaminas que estarán disponibles en España en el futuro.

CONCLUSIONES

Venlafaxina retard presenta en este estudio una superior efectividad al compararse con otros antidepresivos convencionales, principalmente ISRS, en el tratamiento de pacientes depresivos geriátricos en el ámbito de la psiquiatría ambulatoria, asociándose con mayores tasas de respuesta y remisión y con mayores incrementos en la reducción de síntomas a lo largo de 6 meses de tratamiento. La tolerabilidad y seguridad resultó similar para venlafaxina retard y los otros antidepresivos convencionales administrados, inclu-

yendo los parámetros cardiovasculares y la tensión arterial. Todo ello sugiere que venlafaxina retard es una opción terapéutica eficaz y segura en el tratamiento de la depresión geriátrica y que podría considerarse uno de los fármacos de primera elección en esta indicación.

AGRADECIMIENTOS

A las doctoras Carmen García Calvo y Rita Prieto López por su colaboración en la elaboración de este manuscrito, así como a las personas que participaron como investigadores clínicos en el proyecto: Ángel Moriñigo Domínguez, Francisco Gómez Díaz, José Luis Carballo Albalade, José María Jiménez Paez, José Ramón Rodríguez Aizgorbe, Juan Herrera Tejedor, Juan Antonio García Mellado, Juan Carlos Durán Alonso, Rinaldo Nodarse Hernández, Esperanza Santos Maldonado, Isabel Laguna Sorinas, M. Ángeles García Alambra, M. Dolores Vargas Fernández, M. Teresa Galledo de Dios y Matilde Blanco Venzala.

BIBLIOGRAFÍA

- Agüera Ortiz L, Martín Carrasco M, Cervilla Ballesteros J. *Psiquiatría Geriátrica*. Cap: T. depresivos. Barcelona: Masson, 2002; p. 333-359.
- Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan-Sadock. *Síntesis de psiquiatría*. Cap: 55. *Psiquiatría Geriátrica*, 9.ª ed. Barcelona: Wavely Hispánica, 2004; p. 1323-4.
- Mulsant BM, Gaanguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry* 1999;60:9-15.
- Bruce M, Seeman T, Merrill SS, Blazer DG. The impact of depressive symptomatology on physical disability: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Public Health* 1994;84:1796-9.
- Ganguli M, Dodge HH, Mulsant BH. Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community-based cohort: the role of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1046-52.
- Bruce ML. Depresión e incapacidad a edades avanzadas. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;2:290-301.
- Szanto K, Gildengers A, Mulsant BH, Brown G, Alexopoulos GS, Reynolds CF 3rd. Identification of suicidal ideation and prevention of suicidal behaviour in the elderly. *Drugs Aging* 2002;19: 11-24.
- Agüera-Ortiz L, González Parra S, Sánchez Piedra R, Palomo T. Patrones de uso de los antiguos y nuevos antidepresivos en pacientes geriátricos con depresión. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28: 343-52.
- Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for the depressed elderly. *From The Cochrane Library*; Issue 3, 2004. Chichester (ISSN: 1464-780X).
- Ray WA, Griffin MR, Schaffner W. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987;316:363-9.
- Agüera-Ortiz L. Demencia y depresión. Una interrelación multifactorial. En: Palomo T, Beninger RJ, Jiménez-Arriero MA, Archer T, editores. *Trastornos cognitivos. Avances neurocientíficos y realidad clínica*. Madrid: CYM, 2001; 197-206.
- Agüera Ortiz L. *Demencia. Una aproximación práctica*. Madrid: Masson, 1998.
- Green TD, Reynolds III CF, Mulsant BH, Pollock BG, Miller MD, Houck PR, et al. Accelerating antidepressant response in geriatric depression: a post hoc comparison of combined sleep deprivation and paroxetine versus monotherapy with paroxetine, nortriptyline or placebo. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12:67-71.
- Deakin B, Dursun S. Optimizing antidepressant treatment: efficacy and tolerability. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:S13-24.
- Agüera-Ortiz L. *Depresión geriátrica*. Monografías de Psiquiatría. Madrid: Aula Médica, 2002; p. 1-3.
- Stage KB, Bech P, Kragh-Sorensen P. Aged-related adverse drug reactions to clomipramine. *Acta Psychiatr Scandinava* 2002; 105:55-9.
- Stahl SM. Are two antidepressant mechanisms better than one? *J Clin Psychiatry* 1997;58:339-40.
- Thase ME. Effectiveness of antidepressants: Comparative remission rates. *J Clin Psychiatry* 2003;64:3-7.
- Montgomery SA, Asberg MA. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
- Hamilton M. The assessment of anxiety status by rating. *Br J Med Psychology* 1959;32:50-5.
- Bech P. Rating scales for psychopathology, Health status, and quality of life. Berlin: Springer-Verlag, 1993; p. 333-5.
- Baldwin RC. The prognosis of depression in later life. En: Holmes C, Howard R, editores. *Advances in old age psychiatry*. London: Wrightson, 1997; p. 194-226.
- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-41.
- Rudolph RL. Achieving remission from depression with venlafaxine and venlafaxine extended release: a literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 2002(Suppl. 415):24-30.
- Nemeroff CB, Entsuah R, Willard LB, Demitrack MA, Thase ME. Comprehensive pooled analysis of remission data: venlafaxine vs SSRI (COMPARE) [Poster]. En: *New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) meeting, 2003; May 27-30th in Boca Raton, Florida*.
- Smeraldi E, Rizzo F, Crespi G. Double-blind, randomized study of venlafaxine, clomipramine and trazodone in geriatric patients with major depression. *Prim Care Psychiatry* 1998;4:189-95.
- Mahapatra SN, Hackett D. A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Practice* 1997;51:209-13.
- Schatzberg AF, Cantillon M. Antidepressant early response and remission with venlafaxine or fluoxetine in depressed geriatric outpatients (P.03.048). En: *New research. Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum meeting, 2000; July 9th in Brussels, Belgium*.
- Allard P, Gram L, Timdahl K, Behnke K, Hanson M, Sogard J. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric patients with major depression: a double-blind, randomised 6 month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1123-30.
- Gastó C, Navarro V, Marcos T, Portella MJ, Torrá M, Rodamilans M. Single blind comparison of venlafaxine and nortriptyline in elderly major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:21-6.
- Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3,744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59:502-8.