

M. Roca Benassar¹
E. Baca Baldomero²

Respuesta y remisión en pacientes depresivos con síntomas de ansiedad tratados con venlafaxina retard en atención primaria

¹ Grupo de estudio Perseo
Universitat de les Illes Balears
² Hospital Universitario Puerta de Hierro
Madrid

Introducción. Con este estudio se pretende evaluar el efecto a largo plazo de venlafaxina retard sobre la respuesta y remisión en pacientes con síndrome depresivo y síntomas de ansiedad asociados atendidos en atención primaria.

Métodos. Estudio abierto, observacional, naturalístico y prospectivo. Como criterios de inclusión se consideraron: edad superior 18 años, diagnóstico de síndrome depresivo con síntomas de ansiedad y puntuaciones mínimas de 17 y 10 en las escalas de Hamilton de Depresión (HAM-D₁₇) y de Ansiedad (HAM-A), respectivamente. Venlafaxina retard se administró a dosis diarias de 75-225 mg/día durante 24 semanas. La efectividad sobre la sintomatología depresivo-ansiosa se evaluó mediante las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A.

Resultados. Los 6.719 pacientes fueron evaluables (intención de tratar) para efectividad y seguridad. Venlafaxina retard se asoció a reducciones significativas en las puntuaciones de las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A, así como a incrementos significativos en las tasas de respuesta y remisión. En la semana 24 los porcentajes de remisión fueron: 74,62 % (HAM-D₁₇ ≤ 7), 81,55 % (HAM-A ≤ 7) y 72,63 % (HAM-D₁₇ ≤ 7/HAM-A ≤ 7). El 81,8% de los pacientes completaron las 24 semanas de tratamiento. El 6,4% de los pacientes presentaron efectos adversos, de intensidad «leve o moderada» en el 94,9% de los casos.

Conclusiones. Venlafaxina retard resulta en este estudio un fármaco efectivo y seguro en el tratamiento de la sintomatología depresivoansiosa de pacientes con síndrome depresivo tratados en atención primaria tanto si se analizan tasas de respuesta como de remisión. Sería interesante comparar los datos de venlafaxina retard en esta población con otros fármacos antidepressivos como los ISRS.

Palabras clave:

Depresión. Ansiedad. Remisión. Venlafaxina retard. Atención primaria. Estudio observacional.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(3):162-168

Correspondencia:

Miguel Roca Benassar
Dpto. Psiquiatría
Universitat de les Illes Balears
Ctra. Valldemosa, km 7,5
07122 Palma de Mallorca
Correo electrónico: mroca@clust.uib.es

Response and remission in depressive patients with anxiety symptoms treated with venlafaxine extended release in primary care

Introduction. The aim of this observational study was to evaluate the long term effect of treatment with venlafaxine extended release on response and remission in patients with depressive syndrome and associated anxiety symptoms, in primary health care.

Methods. Observational, naturalistic and prospective, open-label study. Inclusion criteria were as follows: age over 18 years, diagnosis of depressive syndrome with anxiety symptoms and minimum scores of 17 and 10 on Hamilton Depression Rating (HAM-D₁₇) and Anxiety Rating (HAM-A) scales, respectively. Daily doses of 75-150 mg of venlafaxine extended release were administered for 24 weeks. Effectiveness on the depressive-anxious symptoms was assessed using the HAM-D₁₇ and HAM-A scales. Response and remission criteria were considered.

Results. 6,719 patients were evaluable for effectiveness and safety - intention to treat population. Venlafaxine extended release treatment was associated with significant decreases in the scores in the HAM-D₁₇ and HAM-A scales, as well as with significant increases in response and remission rates. At week 24, remission rates were: 74.62 % (HAM-D₁₇ ≤ 7), 81.55 % (HAM-A ≤ 7) and 72.63 % (HAM-D₁₇ ≤ 7/HAM-A ≤ 7). 81.8% of patients completed 24 weeks of treatment. 6.4% of patients reported adverse events, of mild-moderate intensity in 94.9% of cases.

Conclusion. In this study, venlafaxine extended release shows that it is an effective and safe drug in the treatment of the depressive-anxious symptoms of patients with depressive syndrome treated in primary care, both in remission and response rates. It would be of interest to compare data of venlafaxine extended release with that of other antidepressive drugs, such as SSRI.

Key words:

Depression. Anxiety. Remission. Venlafaxine. Extended release. Primary health care. Observational study.

INTRODUCCIÓN

Los cuadros depresivos constituyen uno de los trastornos médicos más frecuentes e incapacitantes¹. En la década de 1980 la amplia utilización de fármacos antidepresivos permitió un gran optimismo en el tratamiento de los trastornos depresivos. No obstante, la falta de eficacia clínica en un porcentaje relevante de pacientes y las recurrencias depresivas han obligado en los últimos tiempos a plantear cuestiones antes marginadas.

Una de estas cuestiones se refiere a las diferentes maneras de definir la mejoría clínica y sus aspectos relacionados, finalmente establecidos en la literatura psiquiátrica por Frank et al.²: respuesta, remisión parcial, remisión total, recaídas, etc. La respuesta clínica, objetivo de todo tratamiento, en ocasiones no evita la existencia de los llamados síntomas residuales de la depresión³, cuya presencia se ha asociado a un mayor riesgo de recaídas, recurrencias, cronicidad, tasas de suicidio y peor calidad de vida^{3,4}. Existen suficientes datos para creer que la remisión clínica es de capital importancia porque se correlaciona con un menor riesgo de recaídas y un mejor funcionamiento psicosocial^{5,6}. Cada vez más los estudios incorporan criterios de respuesta y de remisión para la evaluación de un tratamiento.

En los ensayos clínicos controlados la eficacia se ha definido como una reducción de la puntuación basal de las escalas psicométricas utilizadas. Otro tanto ha sucedido con la efectividad en los estudios abiertos. En los trastornos afectivos las escalas más habituales han sido la Escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D)⁷ y la Escala de Depresión de Montgomery y Asberg (MADRS)⁸. La HAM-D se ha interpretado como una medida de gravedad de los síntomas depresivos, mientras que la MADRS fue diseñada de manera más específica para identificar cambios en los pacientes sometidos a tratamiento. Cada vez se tiende a considerar más que el objetivo del tratamiento antidepresivo es la remisión clínica y no sólo la respuesta. Por ello cada vez en mayor medida los estudios en población psiquiátrica se encaminan a definir estos conceptos en los ensayos clínicos para comparar fármacos o la combinación de fármacos y psicoterapia⁹. El punto de corte de las escalas para definir la remisión no está aún exento de debate^{10,11}.

A pesar de que un número creciente de pacientes depresivos es tratado en atención primaria, la mayoría de los estudios con tasas de respuesta y de remisión se refieren a pacientes en tratamiento psiquiátrico. Un metaanálisis muy reciente de estudios controlados¹² tan sólo encuentra 14 trabajos metodológicamente adecuados en los que se tratan a pacientes depresivos de atención primaria. Sólo 3 de ellos incluyen tratamiento farmacológico antidepresivo único¹³⁻¹⁵, en 5 el tratamiento antidepresivo se asocia a terapias psicológicas y en 4 a programas específicos de intervención. El trabajo restante incluido se refiere a una psicoterapia sin farmacología asociada. Los 3 ensayos clínicos reseñados con antidepresivos incluyen pacientes con depresión mayor y

tratamientos de 6 a 8 semanas, comparando mirtazapina con paroxetina, citalopram con fluoxetina y escitalopram con placebo.

Con estos antecedentes planteamos un estudio observacional naturalístico de respuesta y remisión a largo plazo en pacientes de atención primaria con cuadros depresivos y síntomas de ansiedad asociados. Los pacientes han sido identificados con criterios clínicos, validados mediante una entrevista diagnóstica, en este caso la *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* (PRIME-MD)^{16,17}, y tratados por sus propios médicos en los centros de salud pública españoles durante 24 semanas con venlafaxina retard, un fármaco de acción dual, cuyas tasas de respuesta y remisión han sido estudiadas en pacientes psiquiátricos comparándolas con placebo y con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)¹⁸.

MÉTODOS

Población del estudio

Análisis de efectividad, tolerabilidad y seguridad del tratamiento con venlafaxina retard administrada durante 24 semanas a un total de 6.719 pacientes ambulatorios adultos con síndrome depresivo y síntomas de ansiedad asociados. Se trata de un estudio observacional, prospectivo, abierto y multicéntrico llevado a cabo en España en los años 2003-2004 en el que participaron 2.119 médicos de atención primaria. El estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y enmiendas posteriores, normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y otras normas internacionales aplicables para la realización de ensayos clínicos en humanos. El estudio fue presentado a la Agencia Española del Medicamento. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes de forma previa a su inclusión en el estudio, garantizándose la confidencialidad de los datos.

Se incluyeron en el estudio pacientes ambulatorios, de ambos sexos, mayores de 18 años, que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de síndrome depresivo susceptible de recibir tratamiento según la observación clínica, síntomas asociados de ansiedad y puntuaciones mínimas de 17 y 10 en las escalas de Hamilton de Depresión (HAM-D₁₇) y de Ansiedad (HAM-A), respectivamente. Entre los criterios de exclusión se encontraban la hipersensibilidad conocida a la venlafaxina, uso de psicofármacos o fármacos con un posible efecto psicoactivo en la semana previa al inicio del estudio, terapia electroconvulsiva o sumatriptán en los 30 días previos al inicio del estudio, uso de inhibidores de la monoaminoxidasa o hierba de San Juan en los 14 días previos al reclutamiento y presencia de enfermedad médica grave cardiovascular, hepática o renal o hipertensión arterial no controlada farmacológicamente. Durante el estudio se permitió el uso de hipnóticos no benzodiazepínicos como tratamientos concomitantes.

Diseño del estudio

En la visita basal (visita 1) se administró el módulo de depresión de la validación española de la PRIME-MD^{16,17} para determinar en cada uno de los pacientes las diferentes categorías diagnósticas incluidas en el trastorno depresivo. El tratamiento con venlafaxina retard se inició a dosis recomendadas de 75 mg/día. Dado el diseño observacional del estudio y de acuerdo con la respuesta clínica y tolerabilidad, la dosis de venlafaxina retard podía aumentarse hasta 225 mg/día según el criterio clínico. El tratamiento con venlafaxina retard fue continuado durante 24 semanas.

Evaluaciones

Se realizaron visitas de seguimiento a las semanas 4, 12 y 24 (visitas 2, 3, y 4, respectivamente). En estas visitas se evaluó la efectividad, seguridad y tolerancia del tratamiento con venlafaxina retard.

La intensidad de los síntomas y su curso se evaluaron mediante las escalas HAM-D₁₇^{7,19,20} y HAM-A^{21,22}. Se consideraron variables primarias de efectividad las tasas de respuesta y las tasas de remisión tanto para la depresión como para la ansiedad asociada. De acuerdo a definiciones comúnmente aceptadas y utilizadas en diferentes estudios la respuesta^{23,24} se definió como una reducción al menos de un 50% desde la basal en las puntuaciones de las escalas HAM-D y HAM-A, mientras que la remisión se definió como una puntuación menor o igual a 7 en las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A²⁵. Se determinó además el porcentaje de pacientes que puntuaron «0» en los ítems agrupados de dichas escalas.

Como variable secundaria de efectividad se evaluó la gravedad basal del cuadro clínico y su evolución en el tiempo. Para ello se administraron las escalas de Impresión Clínica Global de Gravedad (ICG-S) y Mejoría (ICG-M)²⁶, según las valoraciones del investigador y del paciente. Las medidas de tolerabilidad y seguridad incluían la recogida y valoración de los acontecimientos adversos comunicados, los motivos de las retiradas y abandonos y el efecto ejercido por el tratamiento sobre variables de la exploración física, tales como el peso, la tensión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca.

Análisis estadístico

Todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión habían firmado el consentimiento informado y recibido al menos una dosis de la medicación del estudio se incluyeron en el análisis estadístico por intención de tratar y fueron evaluados para efectividad, seguridad y tolerabilidad. Las variables numéricas se describieron usando las desviaciones media y estándar y rangos superior e inferior. Para las variables categóricas (nominales u ordinales), se usaron fre-

cuencias absolutas y relativas en porcentaje. La evolución a lo largo del estudio en las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A (puntuaciones globales para ítems asociados e individuales) se evaluó mediante un análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas, usando el test de la *t* de Student para la comparación de subgrupos. Las comparaciones entre grupos para variables categoriales se realizaron mediante el test de chi cuadrado, el test exacto de Fisher o el test de McNemar, según se consideró apropiado. Los sistemas WHODRUG v. 2003 y MedDra v. 5.0 se usaron para la codificación de los acontecimientos adversos y enfermedades concomitantes. Todas las comparaciones fueron bilaterales, considerándose significativos valores de $p \leq 0,05$. Se utilizó el programa estadístico SAS v. 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTADOS

Características demográficas y basales

El análisis de efectividad, tolerancia y seguridad se realizó sobre una muestra de 6.719 pacientes ambulatorios adultos diagnosticados de síndrome depresivo y ansiedad asociada que cumplían los criterios de inclusión/exclusión. La edad media de los pacientes fue de $50 \pm 14,2$ años. Del total de pacientes incluidos, un 73,5% eran mujeres. El 49,2% de los pacientes presentaban enfermedades concomitantes, siendo las más frecuentes las que afectaban a los sistemas musculoesquelético (24,48%), cardiovascular (15,17%) y gastrointestinal (12,25%). Las medicaciones concomitantes más frecuentemente administradas en el momento de la inclusión en el estudio fueron antihipertensivos (14,60% de los casos), analgésicos (9,68%) y anticoagulantes (0,93% de los casos).

Un total de 4.512 pacientes (67% de la muestra) fueron clasificados conforme a la escala PRIME-D en la visita basal en uno de los siguientes grupos diagnósticos: depresión mayor, 2.725 pacientes (60,4%); distimia, 1.523 pacientes (33,8%); depresión menor, 191 pacientes (4,2%), y recurrencia de depresión mayor, 73 pacientes (1,6%). El 87,5% de los pacientes iniciaron el tratamiento con dosis de 75 mg/día de venlafaxina retard, el 12,30% recibieron dosis de 150 mg/día y el 0,20% restante requirieron otras dosis. La dosis media, mediana y moda fueron de 84,53, 75 y 75 mg/día, respectivamente. Al final del estudio la mayoría de los pacientes (72,9%) continuaron recibiendo 75 mg de venlafaxina retard como dosis diaria, mientras que un 25,9% requirió dosis de 150 mg/día y un 1,2% recibieron otras dosis. La dosis media, mediana y moda fueron de 96,24, 75 y 75 mg/día, respectivamente.

Efectividad

El tratamiento con venlafaxina retard se asoció a reducciones significativas en las puntuaciones de las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A durante las 24 semanas de tratamiento.

En el caso de la escala HAM-D₁₇ la puntuación media basal fue de 22,53 ± 4,63 (rangos inferior y superior de 17 y 48, respectivamente; mediana de 22). En la semana 24 la puntuación se redujo hasta 5,52 ± 4,43 (rangos inferior y superior de 0 y 34, respectivamente; mediana de 5) (p=0,001; visitas 2, 3 y 4 frente a basal). De forma similar, la puntuación media en la escala HAM-A se redujo de 22,36 ± 6,85 en la visita basal (rangos inferior y superior de 10 y 52, respectivamente; mediana de 22) a 4,78 ± 4,39 en la semana 24 (rangos inferior y superior de 0 y 44, respectivamente; mediana de 4) (p=0,001; visitas 2, 3 y 4 frente a basal) (tabla 1).

Respuesta

La tasa de respuesta (HAM-D₁₇/HAM-A) aumentó significativamente a lo largo del tratamiento. Los porcentajes de respuesta fueron de 19,52, 66,43 y 88,28% (visitas 2, 3 y 4, respectivamente) (p=0,001; visitas 3 y 4 frente a visita 2). Al final del estudio y en el caso de los síntomas de ansiedad/somatización asociados con la depresión (ítems 10, 11, 12, 13, 14 y 17 de la escala HAM-D₁₇) la tasa de respuesta fue del 85,76% (p=0,001; visitas 3 y 4 frente a visita 2).

Remisión

Considerando la remisión de los síntomas depresivos y de ansiedad asociados, el tratamiento con venlafaxina retard se asoció a un aumento significativo en el número de pacientes que remitieron. Al final del estudio los porcentajes de remisión fueron del 74,62% (HAM-D₁₇), 81,55% (HAM-A) y 72,63% (HAM-D₁₇/HAM-A) (p=0,001; visitas 3 y 4 frente a visita 2 en todas las medidas). La tabla 2

Tabla 2			Tasas de remisión. Escalas HAM-D ₁₇ y HAM-A: visitas de seguimiento		
Determinaciones	% (n.º sujetos)	p valor ^c			
Remisión (HAM-D₁₇ ≤ 7)^a					
Visita 2 (semana 4)	9,38 (578)				
Visita 3 (semana 12)	42,96 (2.485)	0,001			
Visita 4 (semana 24)	74,62 (4.090)	0,001			
Remisión (HAM-A ≤ 7)^b					
Visita 2 (semana 4)	16,00 (986)				
Visita 3 (semana 12)	54,67 (3.158)	0,001			
Visita 4 (semana 24)	81,55 (4.469)	0,001			
Remisión (HAM-D₁₇/HAM-A ≤ 7)					
Visita 2 (semana 4)	7,82 (481)				
Visita 3 (semana 12)	39,92 (2.302)	0,001			
Visita 4 (semana 24)	72,63 (3.968)	0,001			

^a HAM-D₁₇: Escala de Hamilton de Depresión. ^b HAM-A: Escala de Hamilton de Ansiedad. ^c La remisión aumentó significativamente desde la visita 2 (p=0,001; visitas 2, 3 y 4 frente a visita 2 en todas las medidas); test de McNemar.

Tabla 1		Puntuaciones en las escalas HAM-D ₁₇ y HAM-A: visitas basal y seguimiento		
Determinaciones	Media (DE) ^c	Rango	p valor ^d	
Puntuaciones escala HAM-D₁₇^a				
Basal	22,53 (4,63)	17-48		
Visita 2 (semana 4)	14,79 (5,73)	0-44	0,001	
Visita 3 (semana 12)	0,95 (5,28)	0-35	0,001	
Visita 4 (semana 24)	5,52 (4,43)	0-34	0,001	
Puntuaciones escala HAM-A^b				
Basal	22,36 (6,85)	10-52		
Visita 2 (semana 4)	13,95 (6,66)	0-47	0,001	
Visita 3 (semana 12)	8,11 (5,52)	0-42	0,001	
Visita 4 (semana 24)	4,78 (4,39)	0-44	0,001	

^a HAM-D₁₇: Escala de Hamilton de Depresión. ^b HAM-A: Escala de Hamilton de Ansiedad. ^c DE: desviación estándar. ^d Los valores medios se redujeron de forma significativa desde la basal (p=0,001; visitas 2, 3 y 4 frente a basal en todas las medidas); test de la t de Student.

muestra los porcentajes de pacientes que alcanzaron la remisión para los síntomas de depresión y ansiedad asociados a lo largo del estudio. Al final del estudio la resolución completa de los síntomas fue del 20,78% en el caso del factor de ansiedad/somatización (ítems 10, 11, 12, 13, 14 y 17 de la escala HAM-D₁₇), del 28,5% en el caso de la subescala de energía (ítems 1, 7, 8 y 14 de la escala HAM-D₁₇), del 15,89% en la subescala de ansiedad psíquica (ítems 1-6 y 14 de la escala HAM-A) y del 30,11% en la subescala de ansiedad somática (ítems 7-13 de la escala HAM-A) (fig. 1).

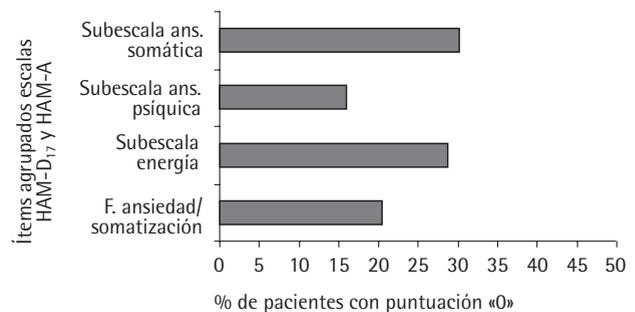


Figura 1 Pacientes con puntuación «0» en subescalas de HAM-D₁₇ y HAM-A: semana 24. * Factor de ansiedad/somatización: ítems 10, 11, 12, 13, 14 y 17 escala HAM-D₁₇; subescala de energía: ítems 1, 7, 8 y 14 escala HAM-D₁₇; subescala de ansiedad psíquica: ítems 1-6 y 14 escala HAM-A; subescala ansiedad somática: ítems 7-13 escala HAM-A.

Impresión clínica global

En la visita basal el 93,2% de los pacientes fueron considerados como «marcada o gravemente enfermo» según la evaluación del investigador (ICG-S). A lo largo del estudio los pacientes mostraron una mejoría significativa en la condición global, según las valoraciones del investigador y el paciente (ICG-M). En la visita 2 (semana 4) la condición global del paciente fue calificada como «mucho/muchísimo mejor» en un 58,05% de los pacientes. Este porcentaje se incrementó hasta un 86,18 y un 93,73% (visitas 3 y 4, respectivamente) ($p=0,001$; visitas 3 y 4 frente a visita 2). Similarmente y de acuerdo con la opinión del paciente el 89,99% de los pacientes puntuó «mucho/muchísimo mejor» en la semana 24 ($p=0,001$; visitas 3 y 4 frente a visita 2).

Tolerabilidad y seguridad

El análisis de las retiradas y abandonos del estudio muestra que un 18,2% de los pacientes abandonaron o fueron retirados del estudio. El 1,8% de los pacientes fueron retirados/abandonaron el estudio debido a acontecimientos adversos. Otros motivos fueron: pérdida de seguimiento (12,1%), incumplimiento del plan terapéutico (1,2%), enfermedad u otra razón que justificase la retirada (0,7%), ineficacia (0,3%) u otras causas (1,9%).

El tratamiento con venlafaxina retard durante 24 semanas no produjo cambios clínicamente relevantes en la tensión arterial sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca en comparación con los datos basales. Asimismo no se observaron cambios clínicamente relevantes en otras variables analizadas en el reconocimiento físico como el peso. El 6,4% de la muestra (430 pacientes) comunicaron acontecimientos adversos, de intensidad «leve o moderada» en el 94,9% de los casos y «grave» en el 5,1% restante (38 casos). Se produjeron dos casos de hipertensión grave durante del estudio. Del total de 743 acontecimientos adversos, el 20% no se consideraron relacionados con el tratamiento y en el resto se consideró la relación «posible» o «probable». Ciento treinta y nueve pacientes (2,06%) requirieron una retirada temporal o definitiva del tratamiento y el 1,8% en relación con el fármaco del estudio. Los 12 acontecimientos adversos más frecuentes están recogidos en la tabla 3.

CONCLUSIONES

¿Es un objetivo realista conseguir la remisión en pacientes de atención primaria? Esta pregunta, que ha sido formulada por algunos autores¹², resulta hoy día fundamental para entender el manejo de los cuadros depresivos, sobre todo si tenemos en cuenta la importancia de la remisión como factor que mejora el pronóstico de los pacientes en cuanto a recaídas, calidad de vida, complicaciones e incluso tasas de suicidio. Si el objetivo del tratamiento de los trastornos depresivos es la remisión de los síntomas y no sólo la respuesta, precisamos estudios que muestren el comportamiento de los diferentes tipos de tratamientos, farmacológicos

Tabla 3		
Resumen de los 12 acontecimientos adversos más frecuentemente comunicados		
Descripción de acontecimientos adversos	Frecuencia	% (población total)
Náuseas	97	1,32
Mareos	57	0,82
Sequedad de boca	40	0,60
Temblor	33	0,49
Vómitos	32	0,46
Agitación	31	0,45
Estreñimiento	27	0,39
Cefalea	24	0,36
Dolor gástrico	21	0,31
Dispepsia	19	0,28
Somnolencia	19	0,25
Hipertensión	18	0,25

cos y no farmacológicos e incluso combinados, en pacientes de atención primaria, que es donde se trata cada vez un mayor número de estos pacientes. La mayoría de los estudios existentes se refieren a pacientes psiquiátricos y no parece que podamos afirmar por el momento que los datos sean extrapolables. Estos pacientes están afectados fundamentalmente por cuadros ansiosos, distimia, depresiones leves o leves-moderadas. En el estudio LIDO, recientemente publicado, se realiza un seguimiento a 9 meses en seis países europeos²⁷ de pacientes con depresión atendidos en atención primaria, obteniéndose unas tasas de remisión completa que varían entre un 23 y un 48% en los diferentes centros. Mediante un análisis de regresión logística se observa que los únicos predictores relacionados con el pronóstico fueron: educación, calidad de vida y acontecimientos vitales.

En el metaanálisis previamente comentado¹² se analizaron 3.202 pacientes depresivos incluidos en 14 estudios controlados realizados en atención primaria; el 75% fueron mujeres con una edad media de 32 años y un seguimiento medio de 32 semanas. Las tasas de remisión oscilaron entre el 50 y el 67%, con la particularidad de que esta cifra es inferior a la referida en los estudios que duran 6 meses o menos tiempo (51,4% de remisión) y los de duración superior a este período (62,3%), observándose cómo la tasa de remisión aumenta con la duración del seguimiento. En la población psiquiátrica las tasas de remisión comunicadas son algo inferiores^{18,28,29}, entre el 35 y el 46%, aunque es muy importante reseñar que se trata de estudios con una duración mucho más corta, de 7 a 10 semanas en los estudios con antidepresivos y de 16 semanas cuando se comparan los fármacos con intervenciones psicoterápicas.

Las tasas de prevalencia en atención primaria cuando se añaden depresiones menores o distimias crece de forma ex-

ponencial³⁰. En la muestra poblacional de este estudio realizado en atención primaria la práctica totalidad de casos, el 95 %, correspondían a depresiones mayores y a distimias, con un bajísimo porcentaje de la categoría no incluida en las clasificaciones internacionales, la depresión menor. Las tasas de remisión con venlafaxina retard observadas en este estudio (74,62% en el caso de la HAM-D₁₇ y 81,55% en el caso de la HAM-A) son más altas a las referidas en la población psiquiátrica, si bien el período de 24 semanas de tratamiento es más largo. Otra de las razones de estas diferencias podría ser la mayor gravedad de los pacientes psiquiátricos; los pacientes de atención primaria con frecuencia son tratados por cuadros de intensidad menor, muchas veces con síntomas de ansiedad asociados, de ahí el planteamiento de nuestro estudio. De cualquier forma, la puntuación media basal de la HAM-D fue en este estudio de 22, al igual que la puntuación basal de la HAM-A. Las altas tasas de remisión obtenidas ofrecen unos resultados sobre dosis y tolerancia de la venlafaxina retard que requieren algunos comentarios. Los pacientes reciben dosis entre 75 y 150 mg en su mayoría. Se trata de dosis algo más bajas comparadas con los estudios en poblaciones psiquiátricas, lo que refuerza la hipótesis de que estamos ante poblaciones atendidas de pacientes que tienen características diferenciales y que difícilmente permiten la extrapolación de datos aludida.

¿Permiten las metodologías actuales diferenciar la eficacia y la efectividad de los diferentes fármacos antidepresivos? Sería interesante comparar los datos de venlafaxina retard en esta población con otros fármacos antidepresivos como los ISRS tal como se ha hecho en pacientes psiquiátricos²⁸ aunque sea de manera retrospectiva. Las guías y protocolos clínicos confieren similares propiedades y eficacia clínica a los ISRS, pero muchos clínicos no apoyan esta afirmación y en la práctica diferencian notablemente su uso según determinados perfiles de los pacientes y de los fármacos, la mayoría de las veces ante la presencia de sintomatología ansiosa. El objetivo sistemático del concepto de remisión tiene aún en el campo de la atención primaria escasos datos disponibles.

En conclusión, la venlafaxina retard se ha mostrado en este estudio como un fármaco eficaz y seguro en el manejo de la sintomatología depresiva-ansiosa de los pacientes con diagnóstico de depresión atendidos en atención primaria. Las principales limitaciones de nuestro estudio son las propias de un estudio abierto, no controlado. La incuestionable relevancia de los ensayos clínicos controlados ha provocado durante algunos años cierta negligencia hacia los estudios abiertos u observacionales. No obstante, en los últimos tiempos algunas características de los estudios abiertos son nuevamente valoradas: series muy amplias de pacientes, identificación de cada investigador con la realidad clínica más inmediata, etc. Otra limitación es la participación de numerosos clínicos con los mismos instrumentos de evaluación, lo que puede reducir la fiabilidad de los resultados obtenidos. En cualquier caso entendemos que el estudio con un fármaco eficaz y bien tolerado ofrece una excelente

oportunidad para estudiar las diferentes tasas de respuesta y de remisión en pacientes depresivos con ansiedad utilizando un instrumento diseñado especialmente para una detección rápida de trastornos afectivos en atención primaria. La implicación clínica fundamental del trabajo, en nuestra opinión, es que contribuye a establecer las diferencias entre las poblaciones psiquiátricas y de atención primaria en el campo de los trastornos del humor y aumenta las hasta ahora escasas experiencias sobre la posibilidad de convertir la remisión clínica en un objetivo realista en este marco asistencial.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido patrocinado por Wyeth Farma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
2. Frank E, Prien RF, Jarret RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:851-5.
3. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive disorder as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998;50:97-108.
4. Judd LL, Paulus MJ, Schttler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, et al. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 2000;157:1501-4.
5. Thase ME, Simmons AD, McGeary J, Cahalane JF, Hughes C, Harden T, et al. Relapse after cognitive behaviour therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment. *Am J Psychiatry* 1992;149:1046-52.
6. Fava GA, Fabri S, Sonino N. Residual symptoms in depression: an emerging therapeutic target. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:1019-27.
7. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-96.
8. Montgomery SA, Asberg MA. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
9. Thase ME, Triverdi M. Optimizing treatment outcomes for patients with depression and generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull* 2002;36(Suppl. 2):93-102.
10. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak MA. A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:595-601.
11. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Implications of using different cut-offs on symptom severity scales to define remission from depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:215-20.
12. Dawson MY, Michalak EE, Waraich P, Anderson JE, Lam RW. Is remission of depressive symptoms in primary care a realistic goal? A meta-analysis. *BMC Family Practice*, 2004; p. 5-19.

13. Benkert O, Szegedi A, Kohlen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61:656-63.
14. Patris M, Bouchard JM, Bougerol T, Charbonnier JF, Chevalier JF, Clerc G, et al. Citalopram versus fluoxetine: a double blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:129-6.
15. Wade A, Michel Lemming O, Bang Hedegard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clinical Psychopharmacol* 2002;17:95-102.
16. Spitzer RL, Williams JBW, Kroenke K, Linzer M, deGruy FV 3rd, Hahn SR, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: the PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994;272:1749-56.
17. Baca Baldomero E, Saiz-Ruiz J, Porras Chavarino A. Detección de trastornos mentales por médicos no psiquiatras: utilidad del cuestionario PRIME-MD. *Med Clin* 2001;116:504-9.
18. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:223-41.
19. Fleck MP, Poirier-Littre MF, Guelfi JD, Bourdel MC, Loo H. Factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:168-72.
20. Ramos-Brieva JA, Cordero-Villafáfila A. Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la Depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986;14:324-34.
21. Hamilton M. The assessment of anxiety status by rating. *Br J Med Psicol* 1959;32:50-5.
22. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badía X, Baró E. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clin* 2002;118:493-9.
23. Prien RF, Carpenter LL, Kupfer DJ. The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder: a review of the current research literature. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:796-800.
24. Depression Guideline Panel. Depression in Primary Care. Vol 2. Treatment of Major Depression Clinical Practice Guideline No. 5, AHCPR Publication n.º 93-0551. 1993. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research.
25. Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl. 22):29-34.
26. Guy W. Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual. Rockville: National Institute Mental Health, 1976.
27. Fleck MP, Simon G, Herrman H, Bushnell D, Martin M, Patrick D, et al. Major depression and its correlates in primary care settings in six countries: 9 month follow-up study. *Br J Psychiatry* 2005;186:41-7.
28. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002;180:396-404.
29. Cascalenda N, Perry JC, Looper K. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy and control conditions. *Am J Psychiatry* 2002;159:1354-60.
30. Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14:237-47.