

Ignacio Gainza-Tejedor<sup>1</sup>  
Pablo L. Moreno-Flores<sup>2</sup>  
Froilán Méndez-Cordovez<sup>3</sup>  
Celia Sánchez-Gravie<sup>4</sup>  
Çagla Defterali<sup>5</sup>  
Pedro Sánchez-Gómez<sup>6,7</sup>

# Adherencia al tratamiento, aceptabilidad y tolerabilidad de venlafaxina XR a dosis de 300 mg/día en pacientes con trastorno depresivo mayor

<sup>1</sup> Complejo Hospitalario de Navarra, CSM Ermitagaña.

<sup>2</sup> Clínica Psiquiátrica Padre Menni, Pamplona, Navarra.

<sup>3</sup> Clínica Quidarte, Santa Cruz de Tenerife.

<sup>4</sup> Clínica Bandama, Centro de Salud Mental, Las Palmas.

<sup>5</sup> Departamento Médico Exeltis.

<sup>6</sup> Hospital de Zamudio. Red de Salud Mental de Bizkaia, Zamudio.

<sup>7</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Deusto, Bilbao.

## RESUMEN

**Introducción.** La adherencia a los antidepresivos es fundamental para obtener buenos resultados en el tratamiento de la depresión. El objetivo del actual estudio fue evaluar la adherencia, aceptabilidad y tolerabilidad de venlafaxina XR a dosis de 300 mg/día, administrada en uno o dos comprimidos, tras un periodo de tratamiento de  $6 \pm 2$  meses en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM).

**Metodología.** Estudio observacional, transversal, de práctica clínica habitual en el que participaron 590 pacientes con TDM que asistían a consultas de centros públicos o privados de toda España, de los cuales 361 y 229 recibieron uno (300 mg) o dos comprimidos (150+150 mg o 225+75 mg) de venlafaxina XR, respectivamente. Los datos del estudio se obtuvieron de la entrevista con el paciente, de la historia clínica y de cuestionarios validados.

**Resultados.** El método Haynes-Sackett y el cuestionario de Morisky-Green revelaron que la adherencia al tratamiento fue similar en ambos grupos. Los pacientes que recibieron la dosis de venlafaxina XR en un comprimido mostraron mayor satisfacción con el tratamiento según el cuestionario TSQM-9. La escala MADRS reveló que en el 23% de los pacientes el TDM había remitido, y solo en el 9% se mantenía grave, en el 26% era moderado y en el 42% leve. Igual resultado se obtuvo con el cuestionario PHQ-9. En general, los pacientes mostraron buena tolerabilidad a la venlafaxina XR a dosis altas con las dos pautas de administración, y los efectos adversos más comunes fueron la disfunción sexual, sudoración y estreñimiento.

**Conclusiones.** La adherencia al tratamiento con venlafaxina XR de 300 mg/día en uno o dos comprimidos fue similar. Los pacientes que recibieron un solo comprimido mostraron mayor satisfacción con el tratamiento. El perfil de seguridad de venlafaxina XR 300 mg fue favorable. No se produjeron abandonos, ni elevaciones clínicamente significativas de la presión arterial que condicionaran la pauta de uso.

**Palabras clave.** venlafaxina XR; trastorno depresivo mayor; adherencia; dosis alta; tolerabilidad.

## ADHERENCE, ACCEPTABILITY AND TOLERABILITY OF VENLAFAXINE EXTENDED RELEASE AT DOSE OF 300 MG/DAY IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

### ABSTRACT

**Background.** Adherence to antidepressants is essential for good outcomes when treating depressive disorders. The objective of the current study was to evaluate the adherence, acceptability and tolerability of venlafaxine XR at a dose of 300 mg/day, administered in one or two tablets, after a treatment period of  $6 \pm 2$  months in patients with major depressive disorder (MDD).

**Subjects and methods.** Observational, cross-sectional study of routine clinical practice in 590 outpatients with MDD who attended at public or private centers all over country, of whom 361 and 229 received one (300 mg) or two tablets (150+150 mg o 225+75 mg) of venlafaxine XR, respectively. The study data were obtained from the interview with the patient, the clinical history and validated questionnaires.

**Results.** The Haynes-Sackett method and the Morisky-Green questionnaire revealed that adherence to treatment was similar in both groups. The patients who received

Dirección de correspondencia:  
Pedro Sánchez Gómez, Hospital de Zamudio.  
Barrio Arteaga 45, 48170, Zamudio, España.  
Correo electrónico: [gomepe@mac.com](mailto:gomepe@mac.com).

the dose of venlafaxine XR in one tablet showed greater satisfaction with the treatment according to the TSQM-9 questionnaire. The MADRS scale revealed that in 23% of the patients the MDD had remitted, and only in 9% it remained severe, in 26% it was moderate and in 42% mild. The same result was obtained with the PHQ-9 questionnaire. In general, the patients showed good tolerability to high doses of venlafaxine XR with both dosing regimens, and the most common adverse effects were sexual dysfunction, sweating and constipation.

**Conclusions.** Adherence to treatment with venlafaxine XR 300 mg/day in one or two tablets was similar. Patients who received a single tablet showed greater satisfaction with the treatment. The safety profile of high dose venlafaxine was favorable and there was dropouts or clinically significant elevations that affected the dosing regimen.

**Keywords.** venlafaxine extended release; major depressive disorder; adherence; high dose; tolerability.

## INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno mental de alta prevalencia en el mundo<sup>1</sup>. Se estima que afecta al 4,4% de la población mundial<sup>2</sup>. La depresión se percibe cada vez más como una enfermedad crónica que afecta sustancialmente la calidad de vida, el funcionamiento diario y la productividad de las personas que la padecen y también a las de su entorno<sup>3</sup>.

Los episodios depresivos pueden clasificarse como leves, moderados o graves. En el peor de los casos, el trastorno depresivo mayor (TDM) puede llevar al suicidio<sup>4</sup>.

Los pacientes con TDM presentan altas tasas de tratamiento inadecuado, falta de cumplimiento o ausencia de respuesta por insuficiencia en la dosis prescrita<sup>1</sup>. En España y países hispanoamericanos, el porcentaje de pacientes con TDM que mantienen una buena adherencia al tratamiento está en torno al 70%, cifras no muy distintas a las que muestran pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar<sup>5</sup>. La farmacoterapia, especialmente los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/noradrenalina, sigue siendo la opción más frecuente para tratar la depresión.

La venlafaxina a altas dosis ( $\geq 300$  mg/día) es un medicamento especialmente formulado para el tratamiento de TDM o para la prevención de la recurrencia de los síntomas. Es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Actúa incrementando las concentraciones de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina en los espacios sinápticos del sistema nervioso central<sup>6</sup>. La venlafaxina tiene un inicio de acción rápido; algunos estudios han demostrado

que muestra un efecto antidepresivo a partir de la segunda semana de tratamiento<sup>7</sup>. La remisión rápida de la depresión es un predictor importante de remisión de los síntomas depresivos a largo plazo<sup>8</sup>.

Las guías de tratamiento del TDM sugieren que, una vez seleccionado el fármaco, este debe ser utilizado hasta la dosis más alta autorizada antes de cambiar de fármaco o asociar otro. Esta recomendación es de especial importancia en el caso concreto de venlafaxina. Se ha demostrado que su perfil farmacológico cambia a partir de la dosis de 225 mg, en los que además de ser un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina comienza también a ser un inhibidor de la recaptación de noradrenalina<sup>9</sup>. Esta propiedad ubica la venlafaxina a altas dosis en el grupo farmacológico de antidepresivos de acción dual que es posible le confiera mayor eficacia<sup>10</sup>.

La administración de venlafaxina XR a dosis altas en pacientes no respondedores o intolerantes a tratamiento con antidepresivos ISRS de primera línea o en tratamiento previo con venlafaxina a dosis estándar ha demostrado eficacia a la octava semana<sup>7</sup>, según la Escala de Impresión global de mejoría<sup>7</sup>. Se ha observado que el tratamiento con venlafaxina a dosis altas disminuye la probabilidad de recurrencia de TDM en el 71,9% de los pacientes<sup>11</sup> y que ejerce un efecto adicional en la disminución de síntomas físicos asociados a la depresión, tales como cefalea, lumbalgia, sensibilidad de más de la mitad de los músculos, fatiga o pérdida de energía en pacientes que han recibido tratamiento con dosis de hasta 325 mg/día<sup>8</sup>.

La venlafaxina XR o retard presenta un alto índice de tolerabilidad<sup>12,13</sup>. Solo el 4,7% de los pacientes que recibieron dosis entre 75 y 325 mg/día discontinuaron el tratamiento por efectos adversos leves como mareo, náuseas, ansiedad o sudoración<sup>7</sup>. En otro estudio se describe un índice de tolerabilidad de 11% en pacientes en tratamiento con dosis estándar de venlafaxina que discontinuaron el tratamiento por efectos adversos como mareo, insomnio, disminución de la libido y de 13% en pacientes que recibían altas dosis, que discontinuaron el tratamiento por hipertensión, estreñimiento, ansiedad, sudoración o incremento de la frecuencia urinaria<sup>7</sup>.

Las guías de práctica clínica recomiendan prescribir los antidepresivos en la dosis adecuada en los pacientes en los que se requiere una remisión efectiva rápida de los síntomas de depresión mayor grave en función de la duración del episodio y la evolución de los síntomas<sup>14</sup>. Hay estudios que sugieren que existe una relación dosis-respuesta para venlafaxina<sup>15</sup>. Hasta hace poco tiempo no era fácil cumplir con esta recomendación en el tratamiento de TDM con venlafaxina.

xina XR en España, debido probablemente a que las presentaciones comercializadas alcanzaban únicamente la dosis de 225 mg, lo que dificultaba la prescripción. Por ello, para alcanzar dosis diarias superiores, era necesario utilizar dos comprimidos. Por ejemplo, en el caso de necesitar una dosis de 300 mg, era necesario tomar dos comprimidos de 150 mg (o 225 mg + 75 mg) lo que podría suponer un motivo de baja adherencia al tratamiento<sup>16</sup> debido a que las preferencias y la satisfacción del paciente desempeñan un papel importante en la adherencia al tratamiento y el mayor número de tomas diarias es un factor favorecedor de incumplimiento<sup>17</sup>.

La falta de adherencia o de cumplimiento del tratamiento antidepresivo repercute en la falta de respuesta y, por ende, en el probable empeoramiento, recurrencia de los síntomas o cronicidad de la depresión<sup>16,18</sup>. Se recomienda mantener el tratamiento antidepresivo al menos un año o durante seis meses después de haber logrado la respuesta deseada<sup>19</sup>. Sin embargo, algunos estudios revelan que entre el 30% a 70% de los pacientes abandonan el tratamiento en los primeros tres meses<sup>16,18</sup>, algunos por falta de respuesta causada por una prescripción con dosis inadecuada.

El objetivo de estudio fue obtener información sobre adherencia, aceptabilidad, satisfacción y tolerabilidad al tratamiento previamente indicado con venlafaxina XR de 300 mg/día, tras un período de uso de  $6 \pm 2$  meses, comparando la toma de la dosis en un solo comprimido frente a dos comprimidos de venlafaxina.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio postautorización, observacional, transversal, de práctica clínica habitual, con venlafaxina XR o retard de cualquier marca disponible en el mercado nacional, utilizada en las condiciones de uso autorizadas. El protocolo, con código AEMPS: EXE-VEN-2020-01, fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe, Madrid, antes de inscribir a cualquier paciente en el estudio. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito, antes de la inclusión en el estudio que se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica monitorizadas por una organización independiente. La participación fue voluntaria, sin remuneración de ninguna clase.

## Participantes

Participaron 590 pacientes con TDM, que asistieron a consultas de centros públicos y privados atendidos por 59 médicos especialistas en psiquiatría de toda España en la visita de evaluación entre los meses de mayo y diciembre de 2021.

Los criterios de inclusión fueron: ser mayor de edad, tener diagnóstico de episodio depresivo (F32), trastorno depresivo recurrente (F33) o distimia (F34) de cualquier gravedad, de acuerdo con la clasificación CIE-10. Haber recibido tratamiento con venlafaxina XR o retard a dosis de 300 mg/día durante los  $6 \pm 2$  meses previos a la visita del estudio, tener capacidad para participar y responder adecuadamente a las escalas de valoración y haber otorgado consentimiento escrito para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: recibir tratamiento simultáneo con otros medicamentos psicotrópicos (otros antidepresivos, antipsicóticos, corticoides), diagnóstico de trastorno por uso moderado o grave de sustancias (DSM-5), cualquier otra condición que el investigador considerara un impedimento para la participación en el estudio.

Todos los datos del estudio se obtuvieron de la entrevista con el paciente, la historia clínica y de los cuestionarios validados que completaron el investigador o el paciente, según correspondía, en la única visita de cada paciente a su médico.

## Valoración clínica

Los médicos registraron las características antropométricas y evaluaron los signos vitales, así como los antecedentes médicos y medicación concomitante.

Los procedimientos y cuestionarios completados por los médicos fueron: Método de Haynes-Sackett<sup>20</sup> para la valoración de la adherencia al tratamiento, cuestionario Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS)<sup>21</sup> y escala de Impresión Clínica Global de Mejoría (ICG-M) para valorar la depresión, además del registro de reacciones adversas y signos vitales. Los pacientes completaron el cuestionario de Morisky-Green<sup>22</sup>, el de satisfacción con el tratamiento (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM-9)<sup>23</sup>, el cuestionario de impacto de la depresión (Patient Health Questionnaire, PHQ-9)<sup>24</sup> y la Escala de Impresión Clínica global de Mejoría (ICG-M).

## Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de las variables categóricas y cuantitativas. Los datos sociodemográficos y clínicos se presentan como media y desviación estándar, además del intervalo de confianza al 95% de las medias para evaluar la precisión de la estimación. Para comparar la distribución de la media de los datos paramétricos se utilizó t de Student. Los resultados de variables categóricas se presentan resumidos como frecuencia absoluta y relativa. La tasa de adherencia y la satisfacción con el tratamiento se compararon entre los grupos con uno y con dos comprimidos mediante test de

Chi cuadrado. Se describió la tolerabilidad del tratamiento. El nivel de significación se estableció en 0,05 y todas las pruebas fueron bilaterales. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 20.0 (IBM software).

## RESULTADOS

La edad de los pacientes osciló entre 18 y 93 años (media  $\pm$  DE: 50,2  $\pm$  13,3 años; IC del 95%: 49,09; 51,25); el 62,2% eran mujeres. El índice de masa corporal (IMC) fue de 25,38  $\pm$  4,18 kg/m<sup>2</sup>; IC del 95%: 25,03; 25,73. El 58,8% (n=361) de los pacientes tomaba un comprimido de 300 mg venlafaxina XR, y el resto, igual dosis diaria, pero en dos comprimidos.

En la tabla 1 se muestran las características antropométricas y clínicas de los pacientes estratificados según la formulación de venlafaxina en uno o dos comprimidos para completar la dosis de 300 mg/día. Las características de ambos grupos fueron similares, con excepción de la edad ( $p=0,016$ ).

El 12,9% (n=79) de los pacientes presentó antecedentes médicos de interés, según la historia clínica. En la fecha de inclusión en el estudio, la situación patológica se había resuelto en 24 de ellos (30,4%), generalmente mediante tratamiento quirúrgico. El 56,9% de los pacientes

recibía apoyo psicoterapéutico y el 44,2%, tomaba medicación previa y concomitante. Los fármacos más frecuentemente utilizados fueron analgésicos de primer escalón, además de ansiolíticos, hipnóticos y sedantes, debido a que las patologías concomitantes más frecuentes eran ansiedad e insomnio.

## Adherencia al tratamiento

El resultado de la prueba de Haynes-Sackett mostró una ventaja en la adherencia al tratamiento con 300 mg/día de venlafaxina en un comprimido, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El 81% y el 73,4% de los pacientes que recibían uno y dos comprimidos, respectivamente, manifestaron que no tuvieron ninguna o poca dificultad en tomar la medicación ( $p=0,054$ ).

El porcentaje de cumplidores del tratamiento de ambos grupos fue similar ( $p=0,356$ ) según el cuestionario autocumplimentado de Morisky-Green. En la tabla 2 se puede observar que un porcentaje importante de pacientes a veces olvida o deja de tomar el medicamento cuando siente que sus síntomas están controlados. Aproximadamente la mitad de los pacientes respondieron que a veces se sienten presionados a cumplir el tratamiento y, además, que tienen dificultad para acordarse de tomar todos sus medicamentos.

Figura 1	Características sociodemográficas y clínicas de la muestra				
	Tratamiento con venlafaxina XR 300 mg				p
	1 comp. (n= 361)		2 comp. (n= 229)		
Sexo	frecuencia	%	frecuencia	%	
Varones	139	62,3 %	84	37,7 %	0,664
Mujeres	222	60,5 %	145	39,5 %	
	Media	D.E.	Media	D.E.	p
Edad (años)	49,12	12,99	51,82	13,67	<b>0,016</b>
Altura (cm)	167,99	8,52	167,80	8,96	0,806
Peso (kg)	72,21	13,0	70,58	12,94	0,147
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,60	4,30	25,01	3,95	0,104
Frecuencia cardíaca (ppm)	78,04	11,80	76,89	11,77	0,257
Presión arterial sistólica (mmHg)	126,22	15,20	125,98	14,61	0,851
Presión arterial diastólica (mmHg)	77,06	10,40	78,14	11,13	0,240

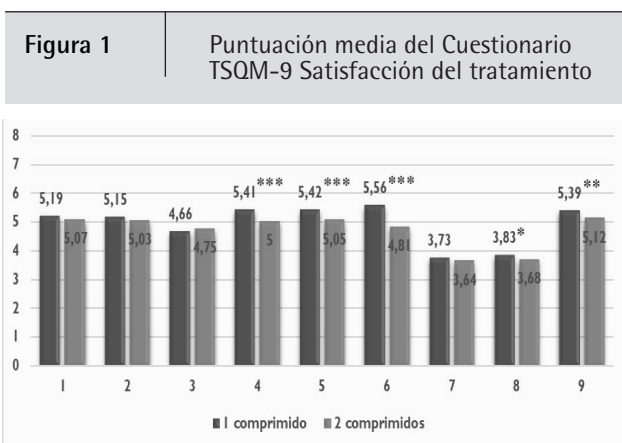
Características antropométricas y clínicas de los pacientes estratificados según la formulación de venlafaxina en uno o dos comprimidos para completar la dosis de 300 mg/día.

Tabla 2	Cuestionario de Morisky-Green. Adherencia al tratamiento. Respuesta: "nunca/raramente"	Muestra	Tratamiento con venlafaxina XR 300mg	
		total (n= 590) %	1 comp. (n= 361) %	2 comp. (n= 229 ) %
1. ¿A veces se olvida de tomar su medicamento?	344 (58,3%)	224 (62,0%)	120 (52,4%)	
2. La gente a veces omite tomar sus medicamentos por razones diferentes al olvido. Pensando en las últimas 2 semanas, ¿hubo algún día que no tomara su medicamento?	404 (68,5%)	257 (71,2%)	147 (64,2%)	
3. ¿Alguna vez ha recortado o dejado de tomar el medicamento sin consultar antes con su médico, ya que se sintió peor cuando lo tomaba?	408 (69,2%)	261 (72,3%)	147 (64,2%)	
4. Cuando viaja o sale de casa, ¿a veces se olvida de llevar su medicina?	392 (66,4%)	250 (69,3%)	142 (62,0%)	
5. Ayer, ¿tomó todos los medicamentos? (Sí)	549 (93,1%)	340 (94,2%)	209 (91,3%)	
6. Cuando siente que sus síntomas están bajo control, ¿a veces deja de tomar su medicamento?	376 (63,7%)	238 (65,9%)	138 (60,3%)	
7. Tomar medicamentos todos los días es un verdadero inconveniente para algunas personas. ¿Alguna vez se siente presionado a apegarse a su plan de tratamiento?	300 (50,8%)	193 (53,5%)	107 (46,7%)	
8. ¿Con qué frecuencia tiene dificultad para acordarse de tomar todos sus medicamentos?	326 (55,3%)	206 (57,1%)	120 (52,4%)	

Cuestionario autocumplimentado de Morisky-Green que muestra la adherencia al tratamiento con venlafaxina 300 mg/día en uno o dos comprimidos.

### Satisfacción con el tratamiento. Cuestionario TSQM-9

Este cuestionario cuenta con 9 ítems en escala de Likert de 1 a 7 y de 1 a 5 que evalúan tres dominios: eficacia (ítems 1 a 3), comodidad (ítems 4 a 6) y satisfacción global (ítems 7 a 9) del paciente con el fármaco en estudio. La mayoría de los pacientes marcaron las puntuaciones más altas de la escala de Likert en los tres dominios. En la figura 1 se presentan las puntuaciones promedio obtenidas en el cuestionario



\*p=0,033; \*\*p=0,002; \*\*\*p<0,0001 calculado con T de Student.

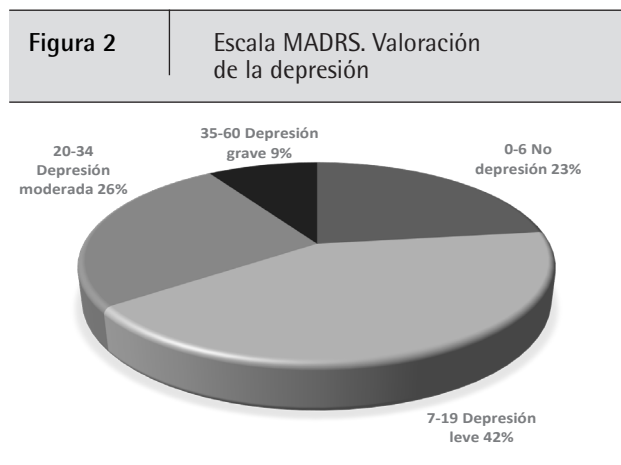
1. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la capacidad del medicamento para prevenir o tratar su condición.
2. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la manera en que el medicamento alivia sus síntomas.
3. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con el tiempo que demora el medicamento en empezar a hacer efecto.
4. ¿Hasta qué punto fue fácil o difícil usar/tomar el medicamento en su forma actual?
5. ¿Hasta qué punto es fácil o difícil planear cada vez que debe usar/tomar el medicamento?
6. ¿Hasta qué punto es o no práctico tomar el medicamento tal como se indica?
7. En términos generales, ¿qué confianza tiene de que tomar este medicamento es bueno para usted?
8. ¿Hasta qué punto está convencido(a) de que las ventajas del medicamento superan las desventajas?
9. Teniendo en cuenta todos los aspectos, ¿cuál es su grado de satisfacción o insatisfacción con este medicamento?

Resultados del cuestionario TSQM-9 de Satisfacción del tratamiento (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) obtenido en 590 pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) que recibieron tratamiento con 300 mg/día de venlafaxina XR en uno o dos comprimidos. Los ítems 1 a 3 evalúan eficacia, 4 a 6 comodidad y 7 a 9 satisfacción global con el tratamiento.

TSQM-9 discriminados en los dos grupos de tratamiento. Las puntuaciones que indican satisfacción con el tratamiento resultaron ser mayores en los tres ítems de comodidad (4 a 6) y en dos de los tres ítems de satisfacción global en los pacientes que tomaron un comprimido de 300 mg en comparación con los que tomaron la misma dosis de venlafaxina en dos comprimidos.

### Valoración de la depresión

Después de  $6 \pm 2$  meses de tratamiento, según la escala MADRS, el TDM había remitido totalmente en el 23% de los pacientes, solo el 9% de los pacientes presentaba depresión grave, el 26%, moderada y el 42% leve. (Fig. 2).



Resultados de la escala MADRS (Montgomery Asberg Depression Scale) obtenido en 590 pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) después de  $6 \pm 2$  meses de tratamiento con 300 mg/día de venlafaxina XR en uno o dos comprimidos.

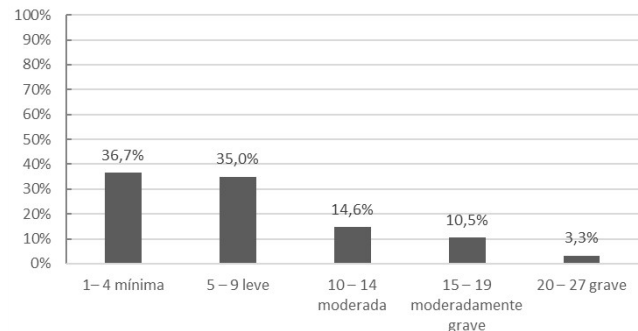
El cuestionario de autocumplimiento de salud del paciente (PHQ-9,) que determina la impresión de los pacientes sobre la gravedad de su depresión durante las últimas dos semanas, demostró que la mayoría de los pacientes (71,7%) presentaban depresión mínima o leve (Fig. 3).

Este cuestionario plantea una pregunta adicional: "Si usted marcó cualquiera de los ítems del cuestionario, ¿en qué medida esos problemas le han dificultado hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar o llevarse bien con otras personas?"

Los pacientes respondieron:

- Muy poco difícil: 181 (30,7%)
- Un poco difícil: 284 (48,1%)

**Figura 3** | Cuestionario PHQ-9. Valoración de la depresión



Valoración de la depresión durante las dos últimas semanas de tratamiento con 300 mg/día de venlafaxina XR en uno o dos comprimidos, declarada por los 590 pacientes del estudio.

- Muy difícil: 84 (14,2%)
- Extremadamente difícil: 20 (3,4%)
- No respondió: 21 (3,6%)

Según la valoración del investigador y después de completar la escala de impresión clínica global de mejoría (CGI-M), la mayoría de los pacientes (76,4%) estaba mucho mejor o moderadamente mejor (46,6% y 29,8%, respectivamente), en comparación con el momento inicial del tratamiento. No se observó diferencia entre los pacientes que tomaron uno o dos comprimidos ( $\text{Chi}^2 p=0,107$ ).

### Tolerabilidad

Los efectos adversos registrados por los médicos fueron principalmente de carácter leve, ninguno de ellos fue motivo de suspensión del tratamiento. Los más frecuentes fueron disfunción sexual, sudoración y estreñimiento (Tabla 3). Solo el 7,5% de los pacientes que recibieron venlafaxina mostraron hipertensión leve, por lo tanto, no parece que las cifras de presión arterial se hayan incrementado con el uso de venlafaxina.

### DISCUSIÓN

Las guías sobre depresión recomiendan que el tratamiento antidepressivo se mantenga al menos durante un año antes de comenzar a retirarlo de forma gradual o durante 6 meses después de obtener una respuesta adecuada<sup>2,19</sup>. A pesar de la comprobada eficacia del tratamiento, la falta de cumplimiento se asocia a riesgo de recurrencia de los trastornos depresivos y evolución hacia la cronicidad<sup>16,18,25</sup>.

Tabla 3	Registro de efectos adversos en la muestra total			
	Leve	Moderado	Grave	Total casos (%)
Disfunción sexual	218 (36,9%)	122 (20,7%)	29 (4,9%)	369 (62,5%)
Sudoración	120 (20,3%)	37 (6,3%)	1 (0,2%)	158 (26,8%)
Estreñimiento	103 (17,5%)	38 (6,4%)	3 (0,5%)	144 (24,4%)
Sequedad de boca	98 (16,6%)	30 (5,1%)	3 (0,5%)	131 (22,2%)
Náuseas	99 (16,8%)	18 (3,0%)	-	117 (19,8%)
Insomnio	76 (12,9%)	26 (4,4%)	-	102 (17,3%)
Cefalea	89 (5,1%)	11 (1,9%)	-	100 (17,0%)
Nerviosismo	66 (11,2%)	32 (5,4%)	-	98 (16,6%)
Fatiga	64 (10,8%)	15 (2,5%)	3 (0,5%)	82 (13,8%)
Mareos	70 (11,9%)	8 (1,3%)	-	78 (13,2%)
Dolor abdominal	54 (9,2%)	5 (0,8%)	1 (0,2%)	60 (10,2%)
Aturdimiento	48 (8,1%)	7 (1,2%)	-	55 (9,3%)
Hipertensión	44 (7,5%)	-	-	44 (7,5%)
Dolor muscular	37 (6,3%)	3 (0,5%)	1 (0,2%)	41 (7,0%)
Somnolencia	26 (4,4%)	4 (0,7%)	-	30 (5,1%)
Diarrea	28 (4,7%)	2 (0,4%)	-	30 (5,1%)
Migraña	15 (2,5%)	5 (0,8%)	1 (0,2%)	21 (3,5%)
Desmayo	3 (0,5%)	2 (0,4%)	-	5 (0,9%)

Efectos adversos de 590 pacientes con TDM después de  $6 \pm 2$  meses de tratamiento con venlafaxina 300 mg/día en uno o dos comprimidos.

En este estudio se intentó determinar la adherencia al tratamiento con el fin de lograr la participación activa del paciente, asumiendo la responsabilidad junto con la de su médico prescriptor. La causa más frecuente de falta de adherencia señalada por los pacientes fue el olvido.

La estimación de la adherencia al tratamiento es realmente compleja debido a que se basó en las respuestas verbales del paciente en el caso del Método de Haynes-Sackett (H-S)<sup>20</sup> y en el cuestionario autocumplimentado de Morisky-Green (M-G)<sup>22</sup>. Al comparar la adherencia al tratamiento durante  $6 \pm 2$  meses entre los dos grupos de pacientes aplicando el método de H-S los pacientes respondieron que la toma del fármaco en cualquiera de las dos presentaciones implicaba ninguna o poca dificultad. El cuestionario de M-G reveló que casi todos habían tomado la dosis de venlafaxina el día anterior a la visita; sin embargo, un porcentaje importante de pacientes de ambos grupos reconoció que a veces se olvidan, o dejan de tomar los medicamentos o que se sienten presionados a cumplir un plan de tratamiento. Ante la imposibilidad de realizar una determinación directa, los métodos indirectos sirven de referencia para evaluar la adherencia, a sabiendas de que son susceptibles de sobreestimarla. En un estudio el método de M-G mostró una sensibilidad de entre

72% a 84% y una especificidad de 74,1% en la detección de cumplimiento deficiente<sup>25,26</sup>.

Según definiciones basadas en teorías psicosociales, la satisfacción con el tratamiento enfatiza la importancia de la actitud del paciente frente a su tratamiento<sup>18</sup> y tiene relación con la adherencia al mismo<sup>27</sup> por lo que es necesario conocer las preferencias del paciente. Si existe la posibilidad, el paciente debe poder elegir. Según Badía, "un paciente más satisfecho toma la medicación correctamente durante el tiempo prescrito, lo que hace que se consiga el resultado terapéutico deseado"<sup>27</sup>. En el actual estudio, 81% de los pacientes que tomaban la dosis de 300 mg de venlafaxina en un comprimido mostró buena adherencia y mayor satisfacción al tratamiento que los pacientes que tomaban igual dosis en dos comprimidos probablemente porque, según sus respuestas al cuestionario TSQM-9, lo consideraban más fácil, práctico y declaraban estar convencidos de que las ventajas del medicamento superan las desventajas. Estas cifras de buena adherencia son claramente superiores a las estimadas para la población hispana con TDM (69.8%)<sup>5</sup>

Aunque no era un objetivo de este estudio, se observó eficacia del tratamiento con venlafaxina. La puntuación de la

escala de MADRS era baja en la mayoría de los pacientes, así como también la impresión de los pacientes sobre la gravedad de la depresión valorada mediante el cuestionario PHQ-9. La escala ICG-M mostró que el 76,4% de los pacientes estaba mucho mejor (46,6%) o moderadamente mejor (29,8%), respectivamente, que antes de comenzar el tratamiento.

En este estudio, la dosis de 300 mg/día de venlafaxina XR mostró buena tolerabilidad, una baja tasa de efectos adversos y muy bajo potencial de cardiotoxicidad reflejado en que el número de personas con hipertensión fue similar al de la población y concordante con algunos resultados publicados anteriormente<sup>8</sup>. Incluso, otros efectos adversos como las náuseas mostraron una tasa menor que la publicada en otro estudio en el que se utilizó venlafaxina en dosis de hasta 225 mg/día como control activo<sup>28</sup>. Los efectos secundarios fueron generalmente derivados de su acción serotoninérgica, de carácter leve y autolimitados al comienzo del tratamiento, tal como describen algunos autores<sup>29,30</sup>. La tasa de disfunción sexual presente en los pacientes de este estudio fue algo superior a la reportada por Thase et al<sup>7</sup>. Según Solmi et al<sup>16</sup> diferentes estudios han mostrado que la disfunción sexual no se asocia a interrupción del tratamiento. En cuanto a la presión arterial, en el estudio actual, con el uso de venlafaxina XR 300 mg no se produjo una señal de alarma en la incidencia de hipertensión, aunque no se pueda precisar causalidad. De hecho, ningún paciente suspendió el tratamiento como ha sucedido en otros estudios en los que se ha producido abandono en tasas desde 4,7%<sup>8</sup>, 11%<sup>31</sup> y 13%<sup>7</sup>.

## CONCLUSIONES

Venlafaxina XR 300 mg/día es eficaz y bien tolerada, mostró una alta tasa de remisión de síntomas depresivos en pacientes ambulatorios con depresión. La satisfacción de los pacientes es significativamente mayor con la dosis diaria en un solo comprimido comparado con dos comprimidos.

**Conflicto de intereses.** IGR, ha colaborado con Jansen, Lundbeck, Pfizer, Exeltis y Lilly dictando charlas y participando en estudios clínicos. PLMF, ha participado en publicaciones promovidas por Exeltis y Servier. PSG ha recibido compensación económica por formación médica continuada, de Janssen, Lundbeck, Rovi, Casen-Recordati y Angelini. FMC y CSG declaran no tener conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. Lancet. 2018 Nov 24; 392(10161): 2299-2312.
2. WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
3. Marwaha S, Palmer E, Suppes T, Cons E, Young AH, Uptegrove R. Novel and emerging treatments for major depression. Lancet. 2023 Jan 14; 401(10371): 141-153.
4. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2022.
5. Lazare J, Pogany L, De Las Cuevas C, Villasante-Tezanos GA, De Leon J. Adherence to psychiatric medications: Comparing patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. Neuropsychopharmacol Hung. 2021 Dec 1;23(4):363-373.
6. AEMPS, Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica Venlabrain retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada. Accedido el 11 de noviembre de 2020. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/84300/P\\_84300.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/84300/P_84300.html).
7. Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance: a randomized comparison of standard- and higher-dosing strategies. J Clin Psychopharmacol. 2006 Jun; 26(3):250-8.
8. Kores Pleniscar B. Efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder. Psychiatr Danub. 2010; 22(3):413-7.
9. Debonnel G, Saint-André E, Hebert C, Montigny C, Lavoie N, Blier P. Differential physiological effects of a low dose and a high dose of venlafaxine in major depression. Int J Neuropsychopharmacol. 2007; 10:51-61.
10. Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. Biol Psychiatry. 2002; 52:1166-74.
11. Thase M, Gelenberg A, Kornstein AG, Kocsis JH, Trivedi MH, Ninan P, et al. Comparing venlafaxine extended release and fluoxetine for preventing the recurrence of major depression: Results from the PREVENT study. J Psychiatric Res. 2011; 45:412-20.
12. Kienke AS, Rosenbaum JF. Efficacy of venlafaxine in the treatment of severe depression. Depress Anxiety. 2000; 12 Suppl 1:50-4.



13. Ruiz-Doblado S, Rueda-Villar T, Casillas-Lara L. High-dose venlafaxine in delusional and severely depressed patients. *J Psychopharmacology*. 2009; 23 (7): 859-60.
14. National Institute for Clinical Excellence, NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care – NICE Guidance. London, UK: The British Psychological Society & the Royal College of Psychiatrists. NICE, 2010.
15. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255:387-400.
16. Solmi M, Miola A, Croatto G, Pigato G, Favaro M, Berck M, et al. How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations. *Braz J Psychiatry*. 2020. Accesible en: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0935>
17. Rigueira AI. Revisión de los estudios realizados en España de información sobre medicamentos y cumplimiento terapéutico. p. 8-23. En: Codina C. 28. Monografías Dr. Antonio Esteve. Educación sanitaria: información al paciente sobre los medicamentos. Fundación Dr. Antonio Esteve, Barcelona, 2000. Accesible en: <https://www.esteve.org/publicaciones/monografias/>.
18. López-Torres J, Párraga I, Del Campo JM, Villena A, ADSCAMFYC Group. Follow up patients who start treatment with antidepressants: treatment satisfaction, treatment compliance, efficacy and safety. *BMC Psychiatry*. 2013; 13:65.
19. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto: Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto, Guías de Práctica Clínica en el SNS. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2008. [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_424\\_Dep\\_Adult\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_424_Dep_Adult_compl.pdf).
20. Gil Guillen VF. Métodos para medir el cumplimiento. En: Codina C. 28. Monografías Dr. Antonio Esteve. Educación sanitaria: información al paciente sobre los medicamentos. Fundación Dr. Antonio Esteve, Barcelona, 2000. Accesible en: <https://www.esteve.org/publicaciones/monografias/>.
21. Martínez R, Bourgeois M, Peyre F, Lobo A. Estudio de validación de la escala de depresión de Montgomery y Asberg. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 1991; 11:9-14.
22. Val Jiménez A, Amorós Ballester G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromá M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. *Atención Primaria*. 1992; 10:767-70.
23. Atkinson MJ, Sinha A, Hass S, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 2:12.
24. Díez-Quevedo C, Rangil T, Sanchez-Planell L, Kroenke K, Spitzer RL. Validation and utility of the patient health questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients. *Psychosom Med*. 2001; 63: 679-86.
25. George CF, Peveler RC, Heiliger S, Thompson C. Compliance with tricyclic antidepressants: the value of four different methods of assessment. *J Clin Pharmacol*. 2000; 50:166-71.
26. Vermeire E, Hearnshaw H, Van RP, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26: 331-42.
27. Badía X. La satisfacción con el tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(3):98-9.
28. Lieberman DZ, Montgomery SA, Tourian KA, Brisard C, Rosas G, Padmanabhan K, et al. A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008; 23:188-97.
29. Rickels K, Gallop R, Cleary S. The course of adverse events in venlafaxine XR treatment in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2019; 39(3): 258-60.
30. Ruiz-Doblado S, Ruiz-Arcos A. Depresión melancólica, grave o psicótica, y dosis altas de venlafaxina. *Psychiatric Times*. 2021; 4. Disponible en: [www.PsychiatricTimes.com](http://www.PsychiatricTimes.com)
31. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry*. 2008; 63:424-34.