

M. Roca¹
E. Baca Baldomero²
R. Prieto³
C. García-Calvo³

Diferencias de género en el perfil clínico, respuesta y remisión de pacientes depresivos tratados con venlafaxina retard

¹ Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut
Hospital Juan March
Universitat de les Illes Balears

² Hospital Universitario Puerta de Hierro
Madrid

³ Medical Department, Wyeth Farma
Madrid (Spain)

Introducción. El objetivo principal de este estudio es evaluar las diferencias específicas de género en el perfil clínico de pacientes depresivos tratados en atención primaria, así como en la respuesta y remisión clínica a venlafaxina retard.

Métodos. Se ha analizado una muestra de 6.719 pacientes ambulatorios adultos (1.713 hombres y 4.925 mujeres) con diagnóstico de síndrome depresivo con síntomas asociados de ansiedad incluidos en un estudio observacional, abierto, prospectivo y multicéntrico. Se administró venlafaxina de liberación retardada durante 24 semanas a dosis de 75-225 mg/día.

Resultados. No se han encontrado en este estudio diferencias globales en cuanto a la gravedad basal del episodio depresivo, según las evaluaciones de la HAM-D₁₇ y escala de Impresión Clínica Global de Severidad (ICG-S). No obstante, las mujeres presentaron puntuaciones más altas en ítems de las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A relacionados con quejas somáticas y de ansiedad en las visitas basal y final. El porcentaje de remisión en la escala HAM-D₁₇ fue del 75,4% en hombres y 74,3% en mujeres ($p=0,4339$) en la semana 24. En el caso de la HAM-A fue 84,1 frente a 80,6% (hombres frente a mujeres, $p=0,004$).

Conclusiones. No se observaron diferencias basales en la puntuación media de la HAM-D₁₇ ni en las tasas de remisión entre hombres y mujeres (HAM-D₁₇) en la visita final. Las mujeres presentaron tasas de remisión de ansiedad más bajas (HAM-A) y conservaron más quejas somáticas y de ansiedad a lo largo del estudio.

Palabras clave:
Depresión. Género. Síntomas somáticos. Venlafaxina retard. Atención primaria.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(2):82-89

Correspondencia:
Miguel Roca Bannasar
Unitat de Psiquiatria
Hospital Juan March
Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut
Universitat de les Illes Balears
Ctra. de Valldemosa, km. 7,5
07122 Palma de Mallorca
Correo electrónico: mroca@uib.es

Gender differences in clinical profile, response and remission of depressive patients treated with venlafaxine extended release

Introduction. The primary objectives of this study are to evaluate gender-specific differences in the clinical profile of primary care depressive patients as well as in the clinical response and remission to venlafaxine extended release.

Methods. We have analyzed a sample of 6,719 adult outpatients (1,713 men and 4,925 women) with diagnosis of depressive syndrome with associated anxiety symptoms included in an observational, prospective, multicenter and open study. Venlafaxine extended release was administered for 24 weeks at a dosage of 75-225 mg/day.

Results. In this study, we have not found overall differences regarding the baseline severity of the depressive episode, as assessed by means of the HAM-D₁₇ and Clinical Global Impression Scale of Severity (CGI-S). However, women showed higher scores on items of the HAM-D₁₇ and HAM-A scales related with anxious and somatic complaints at baseline and endpoint. The percentage of remission on the HAM-D₁₇ scale reached 75.4% for men and 74.3% for women ($p=0.4339$) at week 24. In the case of HAM-A: 84.1% vs. 80.6% (men vs. women, $p=0.004$).

Conclusions. We did not observe baseline differences in the mean score of the HAM-D₁₇ nor the remission rates between women and men (HAM-D₁₇) at the final visit. Women showed lower anxiety remission rates (HAM-A) and maintained more anxious and somatic complaints throughout the study.

Key words:
Depression. Gender. Somatic symptoms. Venlafaxine extended release. Primary care.

INTRODUCCIÓN

En el año 1990 los trastornos depresivos constituían una de las principales causas de incapacidad a nivel mundial¹. Una década más tarde los trastornos depresivos unipolares siguen siendo una de las principales causas del total de años

de vida vividos con discapacidad². A pesar del amplio uso de los fármacos antidepresivos, los trastornos depresivos suponen una gran carga para los pacientes y la sociedad.

Es un hecho ampliamente reconocido que el género es un factor diferenciador significativo en los trastornos depresivos. La *ratio* mujer-hombre de 2:1 se ha objetivado en estudios epidemiológicos³⁻⁶. Varias teorías han intentado explicar el papel del género en la depresión. Se ha observado la influencia de factores genéticos e implicación de estrógenos y sistemas circadianos^{7,8}, estacionalidad⁹, diferencias en las funciones de los neurotransmisores y factores medioambientales, entre otros¹⁰⁻¹². Existen datos que avalan que las diferencias de género, en el caso de las mujeres, pueden producir una mayor gravedad de la enfermedad y mayor discapacidad^{13,14}. La depresión atípica, caracterizada por disforia y ansiedad intensa, predomina en algunas muestras clínicas de mujeres¹⁵.

Se ha observado que el género puede influir en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos¹⁶⁻¹⁸. Debido a las potenciales diferencias en la farmacocinética de los antidepresivos, algunos autores recomiendan un ajuste de dosis en mujeres para asegurar una respuesta favorable al fármaco, cumplimiento terapéutico y disminución de acontecimientos adversos¹⁹. En cualquier caso, a pesar de las directrices de la Agencia Federal Americana para la Alimentación y los Medicamentos (FDA) de 1993 que aconsejaban la inclusión de mujeres en fases tempranas de la investigación de fármacos²⁰, existen pocos estudios que hayan investigado el potencial impacto de estas diferencias en la eficacia clínica de los antidepresivos, y especialmente en el ámbito de la atención primaria. Aún no se ha demostrado si las diferencias de género son clínicamente relevantes en el tratamiento de pacientes deprimidos^{17,18,21-23}.

Se ha encontrado en algunos estudios respuestas disminuidas a antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina con aumento de la respuesta a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), básicamente en mujeres premenopáusicas^{8,23-25}. Mientras que Kornstein et al. (2000) observaron una mejor respuesta a sertralina en mujeres premenopáusicas, otros autores no encontraron diferencias²⁶. En un metaanálisis de datos originales de ocho ensayos clínicos comparables, aleatorizados, doble ciego, con control activo, se muestra que venlafaxina presenta una mayor rapidez de acción y probabilidad de remisión que los ISRS, independientemente de la edad o género²⁷.

En este artículo analizamos las diferencias específicas de género en el perfil clínico del trastorno depresivo, así como en la respuesta clínica al tratamiento con venlafaxina de liberación retardada, un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina, en una población de pacientes depresivos con ansiedad asociada incluidos en un estudio observacional realizado en atención primaria. El diseño observacional del estudio nos ha permitido determinar los

efectos clínicos del tratamiento antidepresivo conforme a la práctica clínica habitual.

METODOLOGÍA

Población del estudio

Se ha analizado una muestra de 6.719 pacientes ambulatorios adultos tratados durante 24 semanas con venlafaxina de liberación retardada incluidos en un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico y abierto realizado en España durante 2003-2004²⁸. Un total de 2.119 médicos de atención primaria participaron en el estudio, que se realizó conforme a los principios éticos originados en la Declaración de Helsinki, conforme a las Normas de buena práctica clínica y las normas aplicables en materia de regulación de la Comunidad Europea y España para la realización de ensayos clínicos en humanos. El protocolo del estudio se presentó a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos en el estudio, garantizándoles la confidencialidad de los datos.

Criterios de inclusión/exclusión

Los sujetos incluidos en el estudio fueron mayores de 18 años y presentaban un diagnóstico de síndrome depresivo con síntomas asociados de ansiedad, susceptible de tratamiento acorde al criterio del investigador. Los criterios de inclusión incluían puntuaciones mínimas de 17 y 10 en las escalas de Hamilton para la Depresión (HAM-D₁₇) y Ansiedad (HAM-A), respectivamente. Los criterios de exclusión comprendían, entre otros: hipersensibilidad conocida a la venlafaxina, uso de fármacos psicoactivos en la semana previa a la inclusión en el estudio y presencia de enfermedad grave cardiovascular, hepática o renal o hipertensión no controlada farmacológicamente. El uso de hipnóticos no benzodiazepínicos se permitió como tratamiento concomitante a lo largo del estudio.

Tratamiento y evaluaciones clínicas

El tratamiento con venlafaxina de liberación retardada (VXR) se inició a dosis recomendadas de 75 mg/día, que podían incrementarse a criterio del investigador, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad, hasta 225 mg/día. El tratamiento con venlafaxina de liberación retardada se administró durante 24 semanas. Se realizaron tres visitas de seguimiento en las semanas 4, 12 y 24.

La intensidad de los síntomas depresivos-ansiosos y su evolución se evaluó mediante las versiones españolas validadas de las escalas HAM-D₁₇²⁹⁻³¹ y HAM-A^{32,33}. La tasa de remisión de depresión y ansiedad asociada fue considerada como variable principal de efectividad del tratamiento. La remisión de depresión y ansiedad se definió como una pun-

tuación menor o igual a 7 en las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A, respectivamente³⁴. Como variable secundaria de efectividad, se evaluó la gravedad basal de la enfermedad y su evolución a lo largo del estudio mediante la Escala de Impresión Clínica Global de Severidad (ICG-S) y la de Mejoría (ICG-M)³⁵. Las medidas de tolerabilidad y seguridad incluían la recogida de acontecimientos adversos comunicados, motivos de retiradas y abandonos y efecto del tratamiento en las variables de la exploración física, tales como peso, tensión arterial y frecuencia cardíaca.

Análisis estadístico

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 frecuencias 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 o el test de la U de Mann-Whitney. Se utilizó el test de la *t* de Student para la comparación de subgrupos. Las variables categóricas se analizaron 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 $p < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico SAS v.6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 6.719 pacientes ambulatorios adultos (1.713 [26%] hombres y 4.925 [74%] mujeres) en el análisis. La edad media fue de $50,4 \pm 14,4$ años (rango de edad: 16-89 años, y mediana: 50 años) en mujeres y $49,6 \pm 13,7$ años (rango de edad: 17-90 años, y mediana: 49 años) en hombres ($p < 0,05$). Un número significativo de mujeres presentó enfermedades médicas (50,7 frente a 45,3%) o recibieron tratamientos concomitantes (53 frente a 45,5%) ($p = 0,000$, ambas comparaciones) en comparación con los hombres. Los trastornos musculoesqueléticos y cardiovasculares figuraban entre las enfermedades más frecuentemente diagnosticadas en las mujeres en comparación con los hombres (32,1 frente a 17% y 18,5 frente a 15,9%, respectivamente) ($p < 0,05$, ambas comparaciones). Por otra parte, los hombres presentaron más quejas respiratorias y genitourinarias (8,5 frente a 4,9% y 8,7 frente a 5,7%, respectivamente) ($p = 0,000$, ambas comparaciones).

En la visita basal las mujeres recibieron dosis diarias de venlafaxina de liberación retardada significativamente más bajas que los hombres ($p = 0,028$). Por tanto, un total del 88% de las mujeres iniciaron el tratamiento a dosis de 75 mg/día, el 11,6% recibieron dosis de 150 mg/día y al restante 0,4% se

le administraron otras dosis. En el caso de los hombres el 85,7% iniciaron tratamiento a dosis de 75 mg/día, el 14% recibieron dosis de 150 mg/día y el restante 0,1% requirió otras dosis. Al final del estudio la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo una dosis única diaria de 75 mg de VXR (71,7% mujeres y 68,9% hombres), mientras que el 26,1% de las mujeres y el 29,2% de los hombres requirieron dosis de 150 mg/día y el 2,2% de las mujeres y el 1,9% de los hombres recibieron otras dosis, sin diferencias significativas observadas por razón de género ($p = 0,115$).

Intensidad basal de los síntomas depresivo-ansiosos

La puntuación media basal en la escala HAM-D₁₇ fue $22,6 \pm 4,7$ en mujeres y $22,6 \pm 4,9$ en hombres, sin diferencias de género ($p = 0,771$). El análisis de ítems individuales de esta escala relacionados con quejas somáticas y ansiosas mostró que, en comparación con los hombres, un porcentaje significativamente menor de mujeres puntuó «ausente/ligero» en los ítems 10 (ansiedad psíquica: 25,4 frente a 30,4%) ($p = 0,000$) y 11 (ansiedad somática: 31,2 frente a 36,8%) ($p = 0,000$) y «ausente» en el ítem 13 (síntomas somáticos generales: 3,5 frente a 5,3%) ($p = 0,002$).

La puntuación media basal en la escala HAM-A fue significativamente más alta en mujeres en comparación con los hombres: $22,6 \pm 6,8$ y $21,5 \pm 6,8$, respectivamente (mujeres frente a hombres; $p = 0,001$). El análisis de ítems individuales de esta escala mostró que un porcentaje significativamente más alto de mujeres puntuaron «intenso/extremo» en los ítems 2, 3, 7, 8, 9, 10 y 13 en comparación con los hombres ($p = 0,05$ en todas las comparaciones).

Evolución de la intensidad de síntomas depresivo-ansiosos

La puntuación media total en la escala HAM-D₁₇ en la semana 24 fue $5,6 \pm 4,5$ en mujeres y $5,4 \pm 4,3$ en hombres, sin diferencias de género significativas ($p = 0,164$) ($p = 0,001$ frente a basal, ambas comparaciones). El análisis de los ítems individuales de esta escala no muestra diferencias en la reducción de la intensidad entre hombres y mujeres, excepto en los ítems 11 y 13. Al final del estudio un porcentaje significativamente más bajo de mujeres puntuaron «ausente/ligero» en el ítem 11 ($p = 0,003$) y «ausente» en el ítem 13 ($p = 0,000$). La tabla 1 muestra las puntuaciones medias totales en la visita basal y semana 24, así como la disminución en la puntuación media total a lo largo del estudio en hombres y mujeres en la HAM-D₁₇, mientras que en las figuras 1 y 2 muestran la evolución de las puntuaciones obtenidas por hombres y mujeres, respectivamente, en los ítems 11 y 13 en la escala HAM-D₁₇.

Las mujeres mantuvieron puntuaciones más altas que los hombres a lo largo del estudio en la escala HAM-A. En la se-

Tabla 1			
Comparaciones de género de la intensidad y gravedad de síntomas depresivos y ansiosos. Puntuaciones medias en la HAM-D ₁₇ y HAM-A, basales y semana 24 y reducciones medias a lo largo del estudio			
Escalas de evaluación	Media (DE)	Rango	p*
Puntuaciones medias escala HAM-D₁₇*: mujeres			
Basal	22,6 (4,7)	15-51	0,771
Visita 4 (semana 24)	5,6 (4,5)	0-34	0,164
Puntuaciones medias escala HAM-D₁₇: hombres			
Basal	22,6 (4,9)	17-56	
Visita 4 (semana 24)	5,4 (4,3)	0-26	
Reducciones medias en la puntuación media en la HAM-D₁₇: semana 24 frente a basal			
Mujeres	-17,7 (7,1)	-50-11	0,229
Hombres	-17,2 (7,2)	-48-9	
Puntuaciones medias escala HAM-A: mujeres			
Basal	22,6 (6,8)	10-52	0,001
Visita 4 (semana 24)	4,9 (4,5)	0-44	0,001
Puntuaciones medias escala HAM-A: hombres			
Basal	21,5 (6,8)	10-52	
Visita 4 (semana 24)	4,4 (4,0)	0-32	
Reducciones medias en la puntuación media en la HAM-A: semana 24 frente a basal			
Mujeres	-17,7 (7,1)	-50-11	0,0216
Hombres	-17,2 (7,2)	-48-9	

HAM-D₁₇: escala de Hamilton para la Depresión. HAM-A: escala de Hamilton para la Ansiedad. SD: desviación estándar. *Mujeres frente a hombres. Tests de la t de Student y ANOVA.

mana 24 la puntuación media total en esta escala fue $4,9 \pm 4,5$ en mujeres y $4,4 \pm 4,0$ en hombres ($p=0,001$) ($p < 0,001$ frente a basal, ambas comparaciones). A pesar de esto, las mujeres presentaron mayores reducciones en la puntuación total a lo largo del estudio ($p=0,0216$). En la tabla 1 se resumen las puntuaciones medias en la visita basal y semana 24, así como la reducción de la puntuación media a lo largo del estudio, en hombres y mujeres en la HAM-A, mientras que en la figura 3 se muestra la evolución comparativa en la

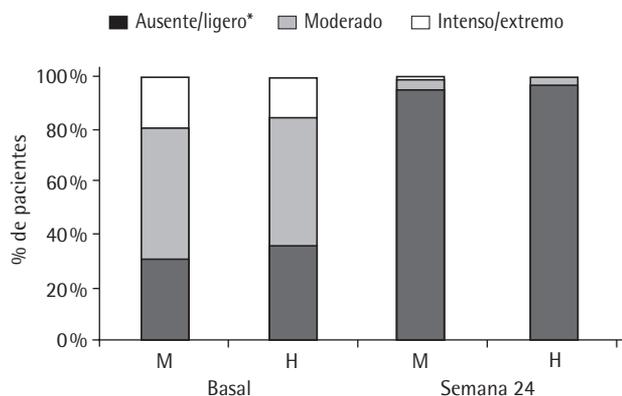


Figura 1 Evolución de las puntuaciones obtenidas por mujeres (M) y hombres (H) en el ítem 11 de la escala HAM-D₁₇ Basal y semana 24. HAM-D₁₇: escala de Hamilton para la Depresión. * $p=0,003$, mujeres frente a hombres, semana 24. Test chi cuadrado.

puntuación de esta escala. En relación a los ítems 2, 3, 7, 8, 9, 10 y 13 de la escala HAM-A, un porcentaje significativamente menor de mujeres puntuaron «ausente/ligero» al final del estudio (tabla 2). No se observaron diferencias de género en el caso de otros ítems relacionados de la escala HAM-A en la visita final.

Remisión de síntomas depresivo-ansiosos

El tratamiento con venlafaxina de liberación retardada se asoció a un aumento significativo de las tasas de remisión de síntomas depresivos y ansiosos. En la semana 24 el porcentaje de remisión en la escala HAM-D₁₇ alcanzó el 75,4% en hombres y el 74,3% en mujeres, sin diferencias significa-

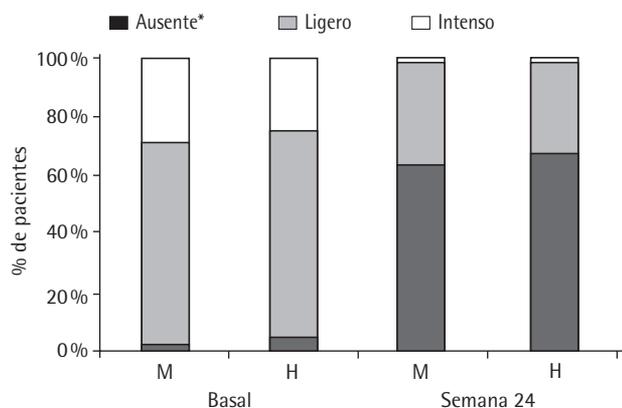


Figura 2 Evolución de las puntuaciones alcanzadas por mujeres (M) y hombres (H) en el ítem 13 de la escala HAM-D₁₇ Basal y semana 24. HAM-D₁₇: escala de Hamilton para la Depresión. * $p=0,000$, mujeres frente a hombres, semana 24. Test chi cuadrado.

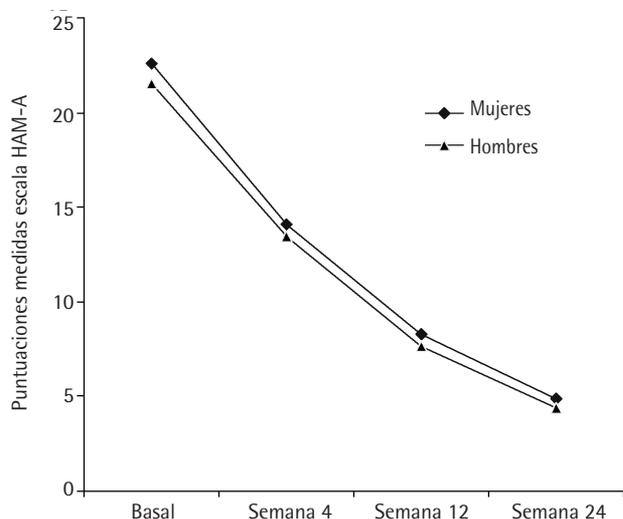


Figura 3 Evolución media de las puntuaciones totales y reducciones medias, en comparación con la visita basal, obtenidas a lo largo del estudio por hombres y mujeres en la escala HAM-A. HAM-A: escala de Hamilton para la Ansiedad. $p < 0,001$ (puntuaciones medias semanas 4, 12 y 24 frente a basal; ambos géneros); test t de Student. $p = 0,021$ (reducción media de la puntuación semana 24 frente a basal; mujeres frente a hombres); test ANOVA.

tivas entre géneros en la visita final ($p = 0,4339$ ($p < 0,05$ frente a basal, ambas comparaciones). Un porcentaje significativamente más alto de hombres alcanzó la remisión, en comparación con las mujeres, en la escala HAM-A. Las tasas de remisión en esta escala en la semana 24 fueron del 84,1% en hombres y el 80,6% en mujeres ($p = 0,004$) ($p < 0,05$ frente a basal, ambas comparaciones). En la tabla 3 se muestran las tasas de remisión relacionadas con el género alcanzadas en el estudio en las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A.

En la visita basal el 93,5% de las mujeres y el 92,2% de los hombres fueron considerados como moderada/gravemente enfermo según la evaluación realizada con la escala ICG-S, sin diferencias significativas entre grupos ($p = 0,525$). En la visita final, y de acuerdo al criterio de los investigadores, el 97,8% de las mujeres y el 98,1% de los hombres presentaron «mejoría», según la evaluación de la escala ICG-M. Estos porcentajes fueron del 96,9 y 97,6% (mujeres y hombres, respectivamente) según el criterio de los pacientes. No se observaron diferencias entre géneros a lo largo del estudio ($p = 0,816$, semana 12; $p = 0,694$, semana 24).

Tolerabilidad y seguridad de venlafaxina de liberación retardada

Un porcentaje similar de mujeres (91,4%) y hombres (90,7%) completaron el estudio, sin observarse diferencias entre grupos en las tasas globales de retiradas o abandonos a lo largo del estudio ($p = 0,631$). En cualquier caso, en com-

Tabla 2 Puntuaciones obtenidas por mujeres y hombres en los ítems 2, 3, 7, 8, 9, 10 y 13 en la HAM-A. Basal y semana 24

Ítems escala HAM-A	Mujeres (%)	Hombres (%)	p*
Ítem 2: tensión			
Basal			
Ausente	15,4	23,3	0,000
Moderado	48,0	50,0	0,154
Intenso/extremo	36,6	26,7	0,000
Semana 24			
Ausente/ligero	95,5	97,3	0,003
Moderado	4,2	3,4	0,006
Intenso/extremo	0,5	0,3	0,302
Ítem 3: temores			
Basal			
Ausente/ligero	60,9	67,8	0,000
Moderado	27,5	23,0	0,000
Intenso/extremo	11,5	9,3	0,000
Semana 24			
Ausente/ligero	97,8	99,0	0,004
Moderado	1,9	0,9	0,008
Intenso/extremo	0,3	0,1	0,319
Ítem 7: síntomas somáticos musculares generales			
Basal			
Ausente/ligero	46,5	55,2	0,000
Moderado	36,5	33,4	0,021
Intenso/extremo	17,0	11,4	0,000
Semana 24			
Ausente/ligero	96,2	98,1	0,001
Moderado	3,1	1,8	0,010
Intenso/extremo	0,7	0,1	0,007
Ítem 8: síntomas somáticos sensoriales generales			
Basal			
Ausente/ligero	64,1	69,4	0,000
Moderado	27,5	24,4	0,011
Intenso/extremo	8,4	6,2	0,005
Semana 24			
Ausente/ligero	98,1	99,0	0,021
Moderado	1,8	0,9	0,019
Intenso/extremo	0,2	0,1	0,800
Ítem 9: síntomas cardiovasculares			
Basal			
Ausente/ligero	60,9	66,5	0,000
Moderado	28,7	25,4	0,008
Intenso/extremo	10,4	8,2	0,009
Semana 24			
Ausente/ligero	98,5	99,3	0,029
Moderado	1,3	0,7	0,067
Intenso/extremo	0,2	0,0	0,147
Ítem 10: síntomas respiratorios			
Basal			
Ausente/ligero	58,3	64,3	0,000
Moderado	30,6	28,2	0,065
Intenso/extremo	11,1	7,5	0,000
Semana 24			
Ausente/ligero	98,3	99,2	0,016
Moderado	1,5	0,8	0,043
Intenso/extremo	0,2	0,0	0,117
Ítem 13: síntomas autonómicos			
Basal			
Ausente/ligero	59,8	68,1	0,000
Moderado	30,5	25,4	0,000
Intenso/extremo	9,8	6,6	0,000
Semana 24			
Ausente/ligero	98,0	99,2	0,003
Moderado	1,7	0,7	0,009
Intenso/extremo	0,3	0,1	0,133

HAM-A: escala de Hamilton para la Ansiedad. *Mujeres frente a hombres. Test chi cuadrado.

Tabla 3 Comparaciones de género de tasas de remisión. Escalas HAM-D₁₇ y HAM-A: visitas de seguimiento

Escalas de evaluación	Mujeres %	Hombres %	p*
Remisión en depresión: puntuación media HAM-D₁₇ ≤ 7			
Visita 2 (semana 4)	9,5 (427)	9,1 (145)	0,700
Visita 3 (semana 12)	43,0 (1,822)	43,7 (646)	0,661
Visita 4 (semana 24)	74,3 (2,986)	75,4 (1,056)	0,433
Remisión en ansiedad: puntuación media HAM-D₁₇ ≤ 7			
Visita 2 (semana 4)	15,9 (717)	16,3 (259)	0,689
Visita 3 (semana 12)	53,7 (2,267)	57,3 (849)	0,016
Visita 4 (semana 24)	80,6 (3,235)	84,1 (1,177)	0,004

HAM-D17: escala de Hamilton de Depresión. HAM-A: escala de Hamilton de Ansiedad.
* Mujeres frente a hombres. Test de la chi cuadrado.

paración con los hombres, un porcentaje significativo de mujeres abandonó el estudio a causa de los acontecimientos adversos (2,0 frente a 1,2%, mujeres y hombres, respectivamente; $p=0,044$). Un porcentaje mayor de hombres abandonó el estudio por pérdida en el seguimiento (3,7 frente a 2,3%, hombres y mujeres, respectivamente; $p=0,001$) y enfermedades concomitantes (1,2 frente a 0,5%, hombres y mujeres, respectivamente; $p=0,002$). Un porcentaje similar de mujeres (334: 6,8%) y hombres (93: 5,4%) comunicaron acontecimientos adversos. El número de pacientes que comunicaron acontecimientos adversos graves fue 17 (2,9% del total de pacientes que comunicaron acontecimientos adversos) en el caso de las mujeres y 5 (3,4% del total de pacientes que comunicaron acontecimientos adversos) en el de los hombres, sin diferencias significativas entre grupos. Los acontecimientos adversos comunicados más frecuentemente fueron náuseas (13,2% del total de los acontecimientos adversos comunicados) y mareos (7,8% del total de los acontecimientos adversos comunicados). La media de la tensión arterial sistólica y diastólica, así como la frecuencia cardíaca, permanecieron estables, sin observarse diferencias de género a lo largo del estudio (datos no mostrados).

CONCLUSIONES

Los estudios observacionales sobre diferencias en el perfil sintomático del trastorno depresivo y en la respuesta al tratamiento en función del género pueden aportar información valiosa para el tratamiento de los pacientes deprimidos. Los resultados de los estudios epidemiológicos sugieren que la vulnerabilidad ante la depresión puede estar relacionada con el género. En cualquier caso no se ha investigado en profundidad si este hecho tiene un impacto claro en la respuesta a los tratamientos antidepressivos.

Diferencias de género en el perfil clínico del episodio depresivo

El entretardamiento psicomotor y la sintomatología neurasténica son más frecuentes en hombres, mientras que la ansiedad se presenta más frecuentemente en mujeres^{21,26,36}. A pesar de estos datos algunos autores no han encontrado diferencias significativas en cuanto al espectro diagnóstico, duración y gravedad de la depresión o el deterioro funcional asociado^{21,26,37}. Otros investigadores han observado puntuaciones más altas en las escalas de evaluación y un mayor deterioro en las mujeres deprimidas^{13,14,24}.

No hemos encontrado en este estudio diferencias globales en la gravedad basal del episodio depresivo conforme a las escalas HAM-D₁₇ y CGI-S. En cualquier caso, nuestros hallazgos indican que las mujeres muestran puntuaciones significativamente más altas en los ítems relacionados con quejas somáticas de las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A. La puntuación media total en la visita basal en la escala HAM-A, así como las puntuaciones medias en 7 de los 14 ítems de esta escala fueron significativamente más altas en mujeres. Nuestro hallazgo de que las mujeres presentan más quejas somáticas y ansiosas es consistente con otras investigaciones. Las mujeres que consultan a médicos generales tienden a presentar más trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y somatomorfos y comorbilidad psiquiátrica que los hombres^{38,39}. Hay un 50% o más de probabilidades de que los síntomas físicos sean comunicados por mujeres en el ámbito de la atención primaria⁴⁰.

Diferencias de género en la respuesta a venlafaxina de liberación retardada

Venlafaxina de liberación retardada se ha mostrado en este estudio como un tratamiento efectivo y seguro tanto para hombres como para mujeres. Estos hallazgos son consistentes con los resultados previamente mostrados en un metaanálisis de datos originales de ocho ensayos clínicos, doble ciego, aleatorizados y con control activo de venlafaxina e ISRS. Los investigadores no detectaron interacciones de edad-tratamiento, género-tratamiento o edad-género significativas. Independientemente de la edad o género, las tasas de remisión en la semana 8 con venlafaxina fueron significativamente más altas que con ISRS: venlafaxina, 45% (hombres y mujeres), e ISRS, 36% en hombres y 34% en mujeres ($p<0,05$)²⁷.

Éste es uno de los pocos estudios que evalúan los efectos relacionados con el género de un antidepressivo en síntomas individuales de depresión y ansiedad en centros de atención primaria. No se han encontrado diferencias a lo largo del estudio entre mujeres y hombres en el caso de la intensidad de la escala HAM-D₁₇, a pesar de que las mujeres mantuvieron puntuaciones significativamente más altas en la semana 24 en dos ítems de la HAM-D₁₇ relacionados con quejas ansiosas y somáticas. En el caso de la escala HAM-A, a pesar

de que las mujeres presentaron una reducción mayor de la intensidad de los síntomas de ansiedad a lo largo del estudio, mantuvieron puntuaciones medias totales más altas desde la visita basal hasta la final en comparación con los hombres, con un porcentaje menor de mujeres que puntúan «ausente» en la semana 24 en 7 de los 14 ítems de la HAM-A relacionados con ansiedad y somatización. No observamos diferencias de género entre hombres y mujeres en las tasas de remisión de síntomas depresivos, según la evaluación de la escala HAM-D₁₇. Las mujeres presentaron una tasa de remisión asociada más baja, según la evaluación de la escala HAM-A, probablemente relacionada con una intensidad basal más alta.

Otros estudios han mostrado diferencias de género en la respuesta farmacológica a síntomas de depresión y ansiedad asociados^{15,23,24}, aunque no se realizaron análisis específicos de síntomas individuales o subgrupos de síntomas. Un estudio comparativo, controlado, abierto, de 8 semanas, en el que se incluyeron 239 pacientes con depresión no melancólica o distimia, mostró que las mujeres tratadas con sertralina respondían mejor a los síntomas de ansiedad, según la evaluación de la escala HAM-A, que las tratadas con imipramina, mientras que no se observaron diferencias entre los hombres²³. Éste es el primer estudio que evalúa diferencias de género en quejas somáticas tras un tratamiento antidepresivo. Hemos encontrado que un tratamiento de activo de 24 semanas se asoció a reducciones en el porcentaje de pacientes con puntuaciones más altas en los ítems relacionados con quejas somáticas. En cualquier caso, un porcentaje significativamente más alto de mujeres mantuvo puntuaciones más altas en ítems relacionados con quejas somáticas en la semana 24.

Se ha sugerido que los pacientes con un diagnóstico correcto de depresión tras tres intentos de tratamiento antidepresivo adecuado tienen aproximadamente un 90% de posibilidades de alcanzar la remisión⁴¹. Se ha argumentado que los antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina, como es el caso de venlafaxina de liberación retardada, pueden suponer una mejora en el tratamiento de los síntomas psicológicos y físicos de la depresión; esto puede resultar en un mayor porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión, como han sugerido otros autores^{42,43}. Asimismo, venlafaxina podría alcanzar tasas de recaída más bajas que los ISRS durante el tratamiento de mantenimiento⁴⁴.

No se han encontrado en este estudio diferencias globales en cuanto a la gravedad basal del episodio depresivo, según la evaluación de las escalas HAM-D₁₇ e ICG-S. No obstante, las mujeres presentaron puntuaciones más altas en los ítems relacionados con quejas ansiosas y somáticas de las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A en la visita basal. Venlafaxina de liberación retardada se ha mostrado en este estudio como un antidepresivo bien tolerado, seguro y efectivo para hombres y mujeres. No se observaron diferencias de género en la puntuación media de la escala HAM-D₁₇ en la visita fi-

nal. Tampoco se observaron diferencias en las tasas de remisión entre hombres y mujeres (HAM-D₁₇). Las mujeres presentaron tasas de remisión de ansiedad más bajas (HAM-A) y mantuvieron más quejas ansiosas y somáticas a lo largo del estudio. Las tasas de remisión en la semana 24 fueron del 75,4 frente a 74,3% en el caso de la HAM-D₁₇ y 84,1 frente a 80,6% en la HAM-A (hombres frente a mujeres; ambas comparaciones). No se observaron diferencias entre grupos en las tasas globales de retiradas y abandonos a lo largo del estudio. Un número similar de mujeres y hombres comunicaron acontecimientos adversos.

Este estudio presenta dos limitaciones básicas. La primera y más importante es inherente a su diseño abierto sin un brazo controlado con placebo. Una segunda limitación es que el gran número de pacientes incluidos en este estudio podría magnificar las diferencias significativas del tratamiento. En cualquier caso, y considerando la mayor intensidad de los síntomas de ansiedad y quejas somáticas observados en las mujeres deprimidas incluidas en el estudio, destacamos la necesidad de realizar estudios sucesivos, controlados a largo plazo para investigar la relevancia clínica de esas diferencias de género en la respuesta a los antidepresivos y así optimizar los tratamientos específicos para los subtipos de pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha contado con una financiación incondicionada de Wyeth Farma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJL, López A. Global Health Statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 2000 Conditions. Cambridge: Harvard School of Public Health, 1996.
2. World Health Organization. World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: WHO, 2002.
3. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the national comorbidity survey: I. Lifetime, prevalence, chronicity, and recurrence. *J Affect Disord* 1993; 29:85-96.
4. Weissman MM, Klerman GL. Sex differences and the epidemiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;34:98-111.
5. Gater R, Tansella M, Korten A, Tiemens BG, Mavreas VG, Olatawura MO. Differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings: report from the World Health Organization Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:405-13.
6. Maier W, Gänssicke M, Rezaki M, Tiemens B, Urzúa RF. Gender differences in the prevalence of depression: a survey in primary care. *J Affect Disord* 1999;53:241-52.
7. Ensom MH. Gender-based differences and menstrual cycle-related changes in specific diseases: implications for pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2000;20:523-39.

8. Martényi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrergic reuptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:227-32.
9. Liebenluft E, Hardin TA, Rosenthal NE. Gender differences in seasonal affective disorder. *Depression* 1995;3:13-9.
10. Chugani DC, Muzik O, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT. Human brain serotonin synthesis capacity measured *in vivo* with alpha-[C11]methyl-L-tryptophan. *Synapse* 1998;28:33-43.
11. Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA. The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:631-6.
12. Kendler KS, Myers J, Prescott CA. Sex differences in the relationship between social support and risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry* 2005;162:250-6.
13. Thase ME, Reynolds CF, Frank E, Simons AD, McGeary J, Fasiczka AL, et al. Do depressed men and women respond similarly to cognitive behavior therapy? *Am J Psychiatry* 1994;151:500-5.
14. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, Keitner GI, Ryan CE, et al. Gender differences in presentation of chronic major depression. *Psychopharmacol Bull* 1996;31:711-8.
15. Frank E, Carpenter LL, Kupfer DJ. Sex differences in recurrent depression: are there any that are significant? *Am J Psychiatry* 1988;145:41-5.
16. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:1-21.
17. Hildebrandt MG, Steyerberg EW, Stage KB, Passchier J, Kragh-Sorensen P. Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am J Psychiatry* 2003;160:1643-50.
18. Yonkers KA, Brawman-Mintzer O. The pharmacologic treatment of depression: is gender a critical factor? *J Clin Psychiatry* 2002;63:610-5.
19. Frackiewicz EJ, Sramek JJ, Cutler NR. Gender differences in depression and antidepressant pharmacokinetics and adverse events. *Ann Pharmacother* 2000;34:80-8.
20. Merkatz RB, Temple R, Subel S, Feiden K, Kessler, D.A. Women in clinical trials of a new groups: a change in Food and Drugs Administration policy. *N Engl J Med* 1993;329:292-6.
21. Olfson M, Zarin DA, Mittman BS, McIntyre JS. Is gender a factor in psychiatrists' evaluation and treatment of patients with major depression? *J Affect Disord* 2001;63:149-57.
22. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Taylor BP, Tisminetzky MS, Petkova E, et al. Are the differences between women's and men's antidepressant responses? *Am J Psychiatry* 2002;159:1848-54.
23. Baca E, García-García M, Porrás-Chavarino A. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with no melancholic depressive disorders. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:57-65.
24. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, Mc Cullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:1445-52.
25. Thase ME, Frank E, Kornstein S, Yonkers KA. Gender differences in response to treatments of depression. En: Frank E, editor. *Gender and its effects on psychopathology*. Washington: American Psychiatric Press, 2000; p. 103-25.
26. Thiels C, Linden M, Grieger F, Leonard J. Gender differences in routine treatment of depressed outpatients with selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:1-7.
27. Entsuah AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry* 2000;62:869-77.
28. Roca M, Baca E. Respuesta y remisión en pacientes depresivos con síntomas de ansiedad tratados con venlafaxina retard en atención primaria. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:162-8.
29. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-96.
30. 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* 1968;14:324-34.
31. 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.
32. Hamilton M. The assessment of anxiety status by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-5.
33. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badía X, Baró E. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Absberg 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.
34. Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl. 22):29-34.
35. Guy W. *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual*. Rockville: National Institute Mental Health, 1996.
36. Stansfeld SA, Head J, Wardle J, Catelli V. Social inequalities in depressive symptoms and physical functioning in the Whitehall II study: exploring a common cause explanation. *J Epidemiol Commun Health* 2003;57:361-7.
37. Simpson HB, Nee JC, Endicott J. First-episode major depression. Few sex differences in course. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54: 633-9.
38. Linzer M, Spitzer R, Kroenke K, Williams JB, Hahn S, Brody D. Gender, quality and mental disorders in primary care: results from the PRIME-MD 1000 study. *Am J Med* 1996;101:526-33.
39. De Waal MWM, Arnold IA, Eekhof JH, Van Hermert AM. Somatoform disorders in general practice. Prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry* 2004;184:470-6.
40. Kronke K, Spitzer RL. Gender differences in the reporting of physical and somatoform symptoms. *Psychosom Med* 1998;60: 150-5.
41. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Deliyannides D, Taylor BP, Davies CA, et al. Remission rates with 3 consecutive antidepressant trials: effectiveness for depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:670-6.
42. Fava M. Depression with physical symptoms: treating to remission. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 7):24-8.
43. Sussman N. SNRI versus SSRI: mechanisms of action in treating depression and painful physical symptoms. *Prim Care Compan J Clin Psychiatry* 2003;5(Suppl. 7):19-26.
44. Posternak M, Zimmerman M. Dual reuptake inhibitors incur lower rates of tachyphylaxis than selective serotonin reuptake inhibitors: a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:705-7.