

Escalada de dosis de venlafaxina en pacientes deprimidos hospitalizados. Una serie de casos

M. Bernardo^a, E. Buisán^a, A. Durán^a, P. A. Soler-Insá^b, J. Gascón^b, J. Alborni^c y R. Prieto^d

^aHospital Clínico. Barcelona. IDIBAPS. ^bHospital de la Mutua de Terrassa.

^cHospital de Terrassa. ^dDepartamento Médico Wyeth

Venlafaxine titration dosage in depressive in-patients. A series of cases

Resumen

Esta serie de pacientes se ha recogido para evaluar el uso en escalada rápida y lenta de venlafaxina en el tratamiento de la depresión en pacientes hospitalizados y valorar en qué momento empieza la respuesta al tratamiento. Se realiza con diseño de un estudio abierto, observacional, realizado en tres centros hospitalarios de Barcelona. De los 18 pacientes incluidos, nueve son del grupo de escalada rápida (ER) y nueve de escalada lenta (EL). Se obtiene que el grupo ER muestra una mejoría más rápida que el grupo EL en la escala de Hamilton para la depresión (HAM-D). Dicha mejoría se ha mantenido hasta la visita final, con puntuaciones más bajas el grupo de ER (6,75) que el grupo de EL (10,67). En la escala de Montgomery y Asberg para la depresión (MADRS) las puntuaciones para ambos grupos han sido similares hasta la visita 15, mientras que en la visita 20 la puntuación ha sido más baja en el grupo EL. Se ha mantenido la mejoría en la visita final, siendo el grupo de ER el que ha puntuado más bajo (6,50 frente a 14 del grupo de EL). Esto mismo se ha observado en la valoración de gravedad y mejoría en la escala de Impresión Clínica Global (CGI). En cuanto a la tolerancia, las reacciones adversas con venlafaxina en ambos grupos han sido en general leves. Los datos de esta serie de pacientes muestran una respuesta más rápida cuando se aumenta la dosis más rápidamente, manteniéndose el perfil de tolerancia de la molécula.

Palabras clave: Venlafaxina. Escalada rápida de dosis. Escalada lenta de dosis. Pacientes hospitalizados. Depresión mayor.

Summary

This series of patients was gathered to assess the use of fast and slow titration dosage of venlafaxine in in-patients with major depression and to evaluate the action onset. An observational open study was performed in 3 centers in 18 in-patients. Nine patients were included in fast titration dosage group (FT) and 9 in slow titration dosage group (ST). As results, it was found that the FT group showed faster improvement than the ST group in the Hamilton scale for depression (HAM-D) score. This improvement was sustained to the final visit, with a lower score in the FT group (6.75) than the ST group (10.67). The Montgomery and Asberg depression rating scale (MADRS) scores up to the 15th visit were similar; however, the score was lower in the ST group on the 20th visit. Improvement was sustained to the final visit, the FT group score being lower (6.50) than the ST group score (14). The Clinical Global Impression scale (CGI) improvement and CGI-severity scores were similar to the above mentioned results. The most common events in both groups were considered mild. The data of these patients show faster response to antidepressant therapy with faster titration dosage, with maintenance of the molecule's tolerability profile.

Key words: Venlafaxine. Fast titration dosage. Slow titration dosage. In-patients. Major depression.

INTRODUCCIÓN

La venlafaxina es un antidepresivo cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (ISRN)^{1,2} sin casi afinidad por los receptores colinérgicos, histaminérgicos o adrenérgicos^{3,4}.

Parece que los antidepresivos con un mecanismo de acción que implican un mayor número de neurotransmisores en su acción suelen ser más eficaces que los de mecanismo más «limpio» o selectivo —véase el mecanismo de acción y la eficacia de fármacos como los antidepresivos tricíclicos (ADT) o terapias como la terapia electroconvulsiva (TEC) frente al mecanismo de acción y eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)—. Por otro lado, y por el mismo motivo, los que implican a más sistemas de neurotransmisión se relacionan con más efectos secundarios⁵.

En esta línea, la venlafaxina ocuparía un lugar intermedio en el espectro de mecanismos de acción: actúa

Correspondencia:

M. Bernardo
Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínic de Barcelona
Villarroel, 170, esc. 9, 6.ª planta
08036 Barcelona.
Correo electrónico: bernardo@medicina.ub.es

fundamentalmente sobre dos sistemas de neurotransmisión y, por consiguiente, puede ser más eficaz que los ISRS y con menos efectos secundarios que los ADT o los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)⁶.

Los efectos secundarios más habituales son: las molestias gastrointestinales (náuseas, para las que existe tolerancia), mareos, insomnio o somnolencia y xerostomía. En aquellos pacientes a quienes se les somete a una escalada rápida en la dosis, el riesgo de efectos secundarios asciende, y aparecen con mayor frecuencia: la cefalea, el insomnio, la sequedad de boca y alteraciones sexuales del tipo anorgasmia o el retardo en la eyaculación⁷.

En cuanto al inicio precoz del efecto antidepressivo atribuido a la venlafaxina, se ha descrito en diferentes estudios⁸⁻¹⁵ la presencia de respuesta antidepressiva al final de la primera semana de tratamiento.

El perfil clínico de la venlafaxina es el de un antidepressivo de uso general^{16,17}, útil a nivel ambulatorio y en hospitalización, en pacientes afectados de trastornos depresivos leves y severos, incluyendo depresión con melancolía, síntomas psicóticos o depresión resistente al tratamiento¹⁸⁻²³.

MÉTODOS

Se ha realizado esta serie de pacientes con diseño de estudio observacional con los siguientes objetivos: *a*) evaluar el uso de venlafaxina en escalada rápida y lenta de dosis en el tratamiento de la depresión en pacientes hospitalizados; *b*) evaluar cumplimiento del tratamiento, seguridad y tolerabilidad de venlafaxina, y *c*) valorar en qué momento empieza la respuesta al tratamiento.

Este proyecto ha sido aprobado por el comité ético de investigación de cada uno de los centros en que se han reclutado pacientes a lo largo de 1997: Hospital Clínico de Barcelona, Hospital de la Mutua de Terrassa y el Hospital de Terrassa.

El total de la muestra ha sido compuesto por 18 pacientes ingresados de ambos sexos, con edad superior a 18 años, diagnosticados de depresión mayor en su variante de episodio único, recurrente o bipolar según criterios diagnósticos DSM-IV y con una puntuación mínima de 18 en la escala de Hamilton DSM-IV. Se han excluido mujeres embarazadas o lactantes, pacientes con ideación suicida grave, hipersensibilidad conocida al fármaco, tratamiento con IMAO en las últimas 2 semanas o cualquier medicamento en investigación, uso de benzodiazepinas (excepto lormetazepam y lorazepam) que no han podido ser retiradas antes del estado basal. Se han descartado también aquellos pacientes con historia de infarto de miocardio en los 6 meses anteriores, alteraciones del ritmo y la conducción cardíaca, tensión arterial sistólica en reposo inferior a 100 mmHg o superior o igual a 180 mmHg, tensión diastólica mayor o igual a 100 mmHg e historia de abuso de drogas o alcohol en los últimos 2 años.

Cada uno de los pacientes incluidos en el estudio y previo consentimiento informado ha sido asignado a uno de los dos tratamientos activos de escalada de dosis con venlafaxina según criterio médico. El tratamiento activo de escalada de dosis ha tenido una duración de 20 días. El incremento de dosis se ha podido realizar hasta

alcanzar la dosis efectiva para el paciente y ha tenido en cuenta que la dosis máxima permitida es de 375 mg/día. El grupo de escalada rápida ha incrementado la dosis de 75 mg/día a 375 mg/día en 6 días, mientras que los pacientes del grupo de escalada lenta han alcanzado la dosis de 375 mg/día al cabo de 15 días. Tras la inclusión se han realizado 20 visitas de seguimiento diarias y una visita final a las 6 semanas del inicio, en las que se ha evaluado la existencia de reacciones adversas, la evolución del trastorno, así como el tratamiento de escalada y la cumplimentación terapéutica. Un total de 12 pacientes han completado el estudio; cinco (55,6%) pacientes del grupo de escalada rápida y siete (77,8%) del de escalada lenta.

Se han utilizado la escala de Hamilton para la depresión (HAM-D, 21 ítems), la escala de Montgomery y Asberg para la depresión (MADRS, 10 ítems) y la escala de Impresión Clínica Global (CGI) (gravedad y mejoría) tanto del médico como del paciente. Para la evaluación de la tolerancia y seguridad se ha utilizado el registro de reacciones adversas (UKU), la ICG (tolerancia al fármaco) del médico y los datos clínicos y pruebas de laboratorio.

Método estadístico

El nivel de rechazo de la hipótesis nula para las pruebas estadísticas se ha situado en $\alpha = 0,05$. Al tener diseño de estudio abierto no randomizado, los resultados procedentes de las pruebas estadísticas aplicadas se han interpretado únicamente con carácter descriptivo o exploratorio.

Las pruebas estadísticas que se han utilizado para las variables cuantitativas han sido pruebas de hipótesis previas: prueba de homogeneidad de varianzas de Bartlett y prueba de homogeneidad de varianzas de Cochran, prueba de bondad de ajuste a una distribución normal de Kolmogorov-Smirnov; comparaciones intergrupos: «t de Student-Fisher» para datos independientes, para aquellas variables que han cumplido la condición de normalidad y homocedasticidad, la «U de Mann-Whitney» para el tratamiento no paramétrico de las variables o cuando éstas han mantenido orden entre valores. En esta prueba se ha aplicado la corrección por empates; comparaciones intragrupo: «t de Student-Fisher» para datos apareados, cuando las condiciones de aplicación de la prueba se han cumplido, prueba de pares igualados y rangos señalados de Wilcoxon. En esta prueba se ha aplicado la corrección por empates y se ha elegido cuando las características de los datos impedían utilizar la prueba anterior. Para variables cualitativas en las comparaciones intergrupos se ha utilizado la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher (o corrección de Yates cuando las características de los datos lo han requerido). Cuando las frecuencias esperadas no han cumplido las condiciones de aplicación de las pruebas se ha efectuado la reagrupación de casillas contiguas.

RESULTADOS

Del total de 18 pacientes, nueve han pertenecido al grupo de escalada rápida y nueve al grupo de escalada

lenta. Del total de la muestra, el 72,2% han sido mujeres y el 27,8% hombres. La media de edad ha sido de 46,56. La distribución en las variables sociodemográficas para cada uno de los grupos de escalada ha sido similar a la del total de la muestra. El diagnóstico primario más frecuente ha sido trastorno depresivo único para un total de 11 (61,1%) sujetos, seguido de trastorno depresivo mayor recidivante seis (33,3%) y trastorno bipolar con sólo un (5,6%) paciente. La media de duración de la hospitalización ha sido de 19,71 ($\pm 2,27$) días.

En la primera visita se han registrado los síntomas físicos basales que presentaban los pacientes. Un total de seis (33,3%) pacientes ha presentado uno o más de ellos (cuatro del grupo de escalada rápida y dos del grupo de escalada lenta). El síntoma físico más frecuente ha sido cefalea con un 33,3%, seguido de ansiedad, constipación, dispepsia, dolor precordial atípico y sequedad de boca con una frecuencia del 16,7% cada uno de ellos.

Para evaluar el tratamiento con venlafaxina se ha administrado la escala de HAM-D y se ha considerado como criterio de respuesta al tratamiento una puntuación inferior a 18. Se ha observado una disminución progresiva en las puntuaciones de la escala de HAM-D en todas las visitas. El grupo de escalada rápida ha mostrado una mejoría más rápida que el grupo de escalada lenta. Este grupo ha registrado mejoría en la visita 7 (puntuación inferior a 18, 17,88) mientras que el grupo de escalada lenta la ha presentado en la visita 11 (14,78). Dicha mejoría se ha mantenido hasta la visita final, obteniendo puntuaciones más bajas los pacientes del grupo de escalada rápida (6,75) que el grupo de escalada lenta (10,67). En la escala de MADRS las puntuaciones para ambos grupos han sido similares hasta la visita 15, mientras que en la visita 20 la puntuación ha sido más baja en el grupo de escalada lenta (9 puntos menos que el grupo de escalada rápida). Al igual que en la HAM-D, se ha mantenido la mejoría en la visita final, siendo el grupo de escalada rápida el que ha puntuado más bajo (6,50 frente a 14 del grupo de escalada lenta). Las diferencias entre grupos no han sido estadísticamente significativas.

Con respecto a los resultados en la CGI, en cuanto al grado de gravedad, ambos han coincidido en que los pacientes del grupo de escalada rápida *no están deprimidos* o se encuentran *justo en el límite de la depresión*, y para el grupo de escalada lenta, *justo en el límite de la depresión* o *ligeramente deprimidos* en la visita final. Mientras que el nivel de mejoría se ha situado en *muy mejorado* o *bastante mejorado* para el grupo de escalada rápida y *muy mejorado* o *mínimamente mejorado* para el grupo de escalada lenta al final del estudio.

Todos los pacientes han tomado adecuadamente la dosis de medicación prescrita por el médico tal como se ha indicado en el escalado de dosis, llegando en la mayoría de los casos hasta 375 mg/día. Ha habido algunos cambios de posología debidos a empeoramiento de la sintomatología depresiva, aumento de ansiedad o insomnio. Un 22,2% del grupo de escalada rápida y un 22,2% del grupo de escalada lenta ha cambiado una o más veces de posología. No ha cambiado un 55,6% del total de la muestra.

Con respecto a la tolerancia y seguridad, de los 18 sujetos de la muestra, 10 han presentado reacciones adversas, en general leves, durante el estudio 4 (22,2%) en el grupo de escalada rápida y seis (33,3%) del grupo de escalada lenta. Algunos pacientes han presentado más de un acontecimiento adverso, siendo la mayoría de ellos inferiores al 10%.

El tipo de reacciones adversas más frecuentes para el grupo de escalada rápida ha sido constipación, diplopía, sequedad de boca, somnolencia, mareos, cefalea y dolor abdominal que han alcanzado el 5,4%, mientras que para el grupo de escalada lenta ha sido insomnio (10,8%) y cefalea (8,1%). En cuanto a la *intensidad* de las reacciones adversas, el 66,2% han sido *leves*, un 32,4% *moderadas* y un caso (3,6%) del grupo de escalada rápida ha presentado una reacción adversa *grave* (hipotensión) cuya causalidad con la medicación ha sido considerada como «posible» y se ha determinado la retirada de la medicación.

Para el resto de las reacciones adversas la *causalidad* se ha determinado como *probable* en un 34,1%, *posible* en un 40,7% e *improbable* en un 25,2%, siendo la actitud terapéutica tomada mayoritariamente (95,8%) el mantenimiento de las dosis y menos frecuentemente la disminución (3,5%) y la retirada de la medicación (0,7%).

La tolerancia a la venlafaxina se ha mostrado buena para ambos grupos. Para el grupo de escalada rápida ha sido *excelente* para un 33,3% de los pacientes en la visita 20 y un 44,4% en la visita final. Mientras que para el grupo de escalada lenta ha sido *buena* para el 55,6% de los pacientes y *excelente* para un 33,3% en la visita 20 y un 22,2% en la visita final.

Un total de seis pacientes han abandonado el estudio antes de la visita final, cuatro (22,2%) del grupo de escalada rápida y dos (11%) del grupo de escalada lenta. Han finalizado el estudio un total de 12 (66,7%) pacientes (55,6% de escalada rápida y 77% de escalada lenta).

Las causas del abandono han sido: dos pacientes por ineficacia, dos por pérdida de seguimiento, uno por reacciones adversas y uno por voluntad del paciente.

DISCUSIÓN

Como ya se ha puesto de manifiesto en estudios previos⁸⁻¹¹, la venlafaxina posee un rápido inicio de acción. En nuestra serie de pacientes con la venlafaxina se ha conseguido una respuesta más rápida en el grupo de escalada rápida, aunque a partir del día 15 la respuesta tiende a igualarse, manteniéndose durante las 6 semanas del estudio.

Se ha observado una disminución progresiva en las puntuaciones de la escala de Hamilton. La mejoría en la visita final ha sido más acusada en el grupo de escalada rápida (puntuación HAM-D, 6,75) que en el de escalada lenta (puntuación de HAM-D, 10,67). Esta misma circunstancia se ha observado en la valoración de la gravedad y la mejoría en la CGI.

Aunque no es un estudio diseñado para valorar el cumplimiento del paciente, sí se ha recogido un cumpli-

miento adecuado de los pacientes de acuerdo a la medicación prescrita.

En cuanto a la tolerancia, las reacciones adversas con venlafaxina en ambos grupos han sido en general leves. En el grupo de escalada rápida han aparecido entre los 13 primeros días y en el grupo de escalada lenta han estado presentes durante todo el estudio.

El grupo de escalada rápida ha presentado menor número de efectos adversos, mientras que la escalada lenta ha presentado mayor número de efectos adversos, siendo los más frecuentes insomnio (10,8%) y cefalea (8,1%).

Cabe destacar que en ninguno de los dos grupos se ha presentado ningún caso de hipertensión.

La venlafaxina ha mostrado ser un fármaco bien tolerado por ambos grupos, siendo el número de abandonos escaso (33,3%); sólo un sujeto ha abandonado por una reacción adversa inesperada (hipotensión) y dos por ineficacia, todos ellos del grupo de escalada lenta.

Esta serie de pacientes como tal presenta limitaciones como son: el sesgo en la inclusión de pacientes, la asignación de pacientes a un grupo u otro se realiza según criterio médico y una muy escasa muestra, 18 pacientes, que restan fuerza predictiva externa al trabajo. Esta serie de pacientes abre la posibilidad de realizar un ensayo controlado comparando las dos técnicas terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración prestada a M. Prats, de Biomedical Systems.

BIBLIOGRAFÍA

- Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GEM, Nielson ST, Sigg EB. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45.030 an ethyl cyclohexanol derivated. *Biochem Pharmacol* 1986;35:4493-997.
- Moyer JA. The preclinical pharmacological profile of venlafaxine: a novel antidepressant agent. *Clin Neuropharmacol* 1992;15(D):435B.
- Preskorn S. Pharmacotherapeutic profile of venlafaxine. *Eur Psychiatry* 1997;12(4):285S-94S.
- Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenber R. Efficacy and safety of b. i. d. dosis of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull* 1994;29(2):169-74.
- Rogóz Z, Dziedzicka-Wasylewska M, Maj J. Pharmacological profile of venlafaxine, a new antidepressant, given acutely. *Pol J Pharmacol* 1998;50:107-15.
- Schweizer E, Thielen RJ, Frazer A. Venlafaxine: a novel antidepressant compound. *Exp Opin Invest Drugs* 1997;6(1):65-78.
- Potter WZ, Rudofefer M, Manji H. The pharmacologic treatment of depression. *N Engl J Med* 1991;325:633-42.
- Rudolph R, Entsuah R, Derivan A. Early clinical response in depression to venlafaxine hydrochloride. *Biol Psychiatry* 1991;29:630S.
- Guelfi JD, White C, Hackett D, Guichoux J, Magni G. Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1995;56:450-458.
- Rudolph, R et al. Early onset of antidepressant activity of venlafaxine compared with placebo and fluoxetine in outpatients in a double-blind study. *ECNP Congress. París, 1998.*
- Benkert O, Gründer G, Wetzel H, Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in patients with major depression and melancholia. *J Psychiatric Res* 1996;30(6):441-51.
- Valle J, García A, Ramos P, Rejón C, Naenen K, García B. La venlafaxina: un antidepressivo de cuarta generación. *Farmacoterapia* 2000;27(1):17-22.
- Montgomery SA. Rapid onset of action of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(2):21-7.
- Derivan A, Entsuah R, Kikta D. Venlafaxine: measuring the onset of antidepressant action. *Psychopharmacol Bull* 1995;31(2):439-47.
- Entsuah R, Derivan A, Kikta D. Early onset of antidepressant action on venlafaxine: pattern analysis in intent-to-treat patients. *Clin Therapeutics* 1998;20(3):517-26.
- Baca E, Roca M, Bobes J, Casais L. Eficacia y tolerancia de venlafaxina en un estudio abierto de 985 pacientes con trastornos afectivos. *Psiquiatría Biológica* 1999;6(3):99-105.
- Arias F, Padín JJ, Gilaberte I. Estudio naturalista comparativo de la eficacia y tolerancia de los nuevos antidepressivos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1998;26(6):351-7.
- Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:99-106.
- Shrivastava RK. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(5):322-9.
- Nieremberg AA. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:419-23.
- Sáiz J, Ibáñez A, Díaz-Marsá M, Arias F, Padín J, Martín-Carrasco M, et al. Eficacia de venlafaxina en pacientes depresivos resistentes o que no toleran inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Psiquiatría Biológica* 1999;6(3):106-12.
- Bernardo M, Navarro V, Salva J, Arrufat FJ, Baeza I. Seizure activity and safety in combined treatment with venlafaxine and ECT: a pilot study. *J ECT* 2000;16(1):38-42.
- González-Pinto A, Gutiérrez M, González N, et al. Efficacy and safety of venlafaxine-ECT combination in treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(2):206-9.