

J. L. Carrasco
M. Díaz-Marsá
J. J. López-Ibor

Repercusión de la formulación retard de venlafaxina en el manejo clínico de los pacientes

Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

Uno de los aspectos que deben mejorar en el uso de los fármacos antidepresivos es el adecuado cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes. Por ello se han investigado pautas de administración simplificadas que han buscado tener un significativo impacto en el manejo del paciente depresivo. En este artículo se han revisado las características propias de la formulación retard y su repercusión sobre aspectos farmacocinéticos y evaluaciones clínicas de los pacientes con depresión. De la revisión realizada se permite concluir que la formulación retard de venlafaxina representa una innovación en el tratamiento de la depresión. Las características diferenciales de esta formulación, que proporciona en una única dosis diaria la misma exposición total a la venlafaxina que la formulación de liberación inmediata en varias dosis, y con una liberación más lenta a nivel del tracto gastrointestinal y unas menores fluctuaciones entre las concentraciones plasmáticas máxima y mínima, se traducen en la clínica en una potencial mejor eficacia y un mejor perfil de tolerabilidad. La mejor adherencia terapéutica observada para el tratamiento con la formulación retard de venlafaxina podría facilitar el adecuado manejo del paciente depresivo.

Palabras clave:
Depresión. Venlafaxina retard. Cumplimiento. Manejo clínico.

Actas Esp Psiquiatr 2005;33(3):147-153

Effects of venlafaxine extended release formulation on the clinical management of patients

One of the issues related with antidepressant drug use is to improve patient compliance. Investigations have searched for simplified administration schedules that focus on having a significant impact on the management of depressive patients. This article has reviewed the extended release formulation characteristics and its effect on the drug pharmacokinetics and clinical assessments of depressive patients.

Correspondencia:
José Luis Carrasco
Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico San Carlos
Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: jcarrasco.hcsc@salud.madrid.org

The conclusion of this review is that venlafaxine extended release formulation represents an innovation in the treatment of depression. This formulation provides the same total exposure to venlafaxine with a once-daily dose as the immediate release formulation with several doses, slower gastrointestinal release and smaller fluctuations between maximum and minimal plasma concentrations. These differential characteristics result in a potential improved efficacy and a better tolerability profile. The increased compliance observed with venlafaxine extended release formulation could improve the appropriate management of depressive patients.

Key words:
Depression. Venlafaxine extended release. Compliance. Clinical management.

INTRODUCCIÓN

Desde hace aproximadamente 50 años los fármacos antidepresivos han sido el tratamiento de primera línea para diversos tipos de depresión¹. A pesar de su extendido uso, el tratamiento de la depresión se asocia con altas tasas de recaídas y recurrencias que alcanzan, según los estudios, hasta el 80%² y frecuentes fallos terapéuticos (entre el 40 y 60%)³. Una mejora en el cumplimiento terapéutico podría suponer un evidente incremento en la eficacia antidepresiva.

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico se observa con especial frecuencia en el caso de los pacientes depresivos. La depresión unipolar es una condición crónica y recurrente que requiere tratamiento agudo y a largo plazo. Las guías actuales de tratamiento de la depresión recomiendan la continuación del tratamiento antidepresivo hasta al menos 6-9 meses tras el tratamiento de la fase aguda del episodio depresivo mayor y de por vida, en algunos casos de formas recurrentes de la enfermedad⁴. A pesar de estas recomendaciones, que destacan la importancia de la continuación del tratamiento antidepresivo más allá de la resolución de los síntomas de la fase aguda, las tasas de discontinuación de los tratamientos antidepresivos son altas. Se ha demostrado cómo el grado de cumplimentación tiende a declinar con el tiempo, con tasas de cumplimentación de tratamiento que descienden del 68, 63 y 50 hasta el 40% en las semanas 3, 6,

9 y 12, respectivamente⁵. Los factores relacionados directamente con los tratamientos antidepresivos y que repercuten negativamente sobre la adherencia terapéutica incluyen, entre otros, la presencia de efectos adversos relacionados con dichos tratamientos, el retraso en el inicio de la acción terapéutica y su administración en complicados regímenes terapéuticos o a dosis subóptimas⁶.

La inadecuada adherencia terapéutica está relacionada en parte con la aparición de efectos adversos indeseables^{1,7}. Así se ha descrito cómo la presencia de uno o más efectos adversos de gravedad moderada/severa se asocia con un incremento de hasta tres veces en la probabilidad de discontinuación prematura del tratamiento antidepresivo⁸. Entre otros factores que contribuyen a explicar la baja adherencia a los tratamientos antidepresivos destacan ciertas características de la depresión, tales como el deterioro cognitivo, la desesperanza y la pobre motivación que pueden conducir al olvido y al incumplimiento pasivo. También la misma remisión de los síntomas induce con frecuencia al paciente a pensar que puede superar su problema sin necesidad de medicación. Aún más, otros aspectos como el sentimiento de culpa pueden inducir al paciente a considerar que no merece tal tratamiento, lo que inevitablemente conduce a reducir su motivación⁹. Por otra parte, las enfermedades, como es el caso de la depresión, en que la relación entre cumplimentación terapéutica y recurrencia no está muy bien definida, son más vulnerables a asociarse con baja adherencia⁹. Las altas tasas de depresión resistente reportadas, hasta del 30%, se asocian, asimismo, de forma directa con una baja adherencia terapéutica¹⁰.

Siguiendo estas consideraciones se han investigado pautas de administración simplificadas que buscan tener un significativo impacto en el manejo del paciente depresivo. La comercialización de nuevas formulaciones de antidepresivos ya disponibles en el mercado podría representar una innovación en el tratamiento de la depresión. El desarrollo de estas formulaciones se ha visto motivado por la intención de obtener mejoras significativas para los pacientes, entre ellas, principalmente, un mejor grado de adherencia terapéutica y un mejor perfil de seguridad¹¹.

La venlafaxina (clorhidrato de venlafaxina) es un antidepresivo que químicamente no se relaciona ni con los fármacos antidepresivos tricíclicos (ATC) ni con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Es un compuesto racémico denominado clorhidrato de (R/S)-1-(2-[dimetilamino]-1-[4 metoxifenil]etil)ciclohexanol. Tanto la venlafaxina como su metabolito activo principal, la *O*-desmetilvenlafaxina (ODV), son potentes inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, inhibiendo débilmente la recaptación de dopamina¹². La venlafaxina inhibe *in vitro* la recaptación de serotonina y noradrenalina, siendo de tres a cinco veces más potente en su actividad sobre la serotonina que sobre la noradrenalina^{13,14}. Su afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, histaminérgicos, alfa-1, alfa-2 y betaadrenérgicos es prácticamente nula¹³.

La formulación de liberación inmediata de venlafaxina se comercializó en España en 1995. Dicha formulación está autorizada en el tratamiento de la depresión y en la prevención de recaídas de los episodios depresivos y recurrencias de nuevos episodios depresivos. Posteriormente se comercializó en 1999 la formulación retard (liberación sostenida), la cual está autorizada adicionalmente en el trastorno de ansiedad generalizada y en el tratamiento del trastorno de ansiedad social. Dicha nueva formulación retard confiere a la especialidad farmacéutica unas características innovadoras sobre la base de una potencial mejoría clínica para los pacientes. En este artículo se revisan las características propias de la formulación retard y su repercusión sobre aspectos farmacocinéticos y evaluaciones clínicas de los pacientes con depresión.

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE LA FORMULACIÓN RETARD DE VENLAFAXINA

El innovador mecanismo retard de la venlafaxina está sustentado en que cada cápsula de gelatina contiene *esferoides* que a su vez contienen el principio activo, la venlafaxina. Dicha cápsula de gelatina es soluble y se disuelve completamente al contactar con los fluidos gástricos, liberando a nivel del tracto gastrointestinal los esferoides que contienen la venlafaxina. Cada esferoide contiene una matriz inerte e insoluble en la que parte de la dosis total de principio activo se dispersa. Una cubierta insoluble y porosa rodea la matriz, formando una membrana semipermeable a través de la cual la venlafaxina es liberada al exponerse a fluidos gastrointestinales. Dado que cada esferoide recorre el tracto gastrointestinal completo, la venlafaxina se libera progresivamente. La porción insoluble de los esferoides atraviesa el tracto gastrointestinal sin disolverse y es eliminada.

El mecanismo de liberación depende de principios básicos de gradientes de concentración, los cuales no se ven afectados por el pH gástrico, la actividad enzimática u otros factores como el contenido gastrointestinal, por lo que la liberación de la venlafaxina se produce a un ritmo controlado y predecible¹⁵.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DIFERENCIALES

La formulación retard de venlafaxina ofrece, al comparar con la formulación de liberación inmediata, una liberación más lenta y una duración de la acción sostenida con la misma cantidad total de fármaco activo, permitiendo su administración una vez al día. La formulación retard se diferencia de la formulación de liberación inmediata en que la venlafaxina es liberada más lentamente en el tracto gastrointestinal, lo cual retrasa la distribución de la venlafaxina en la circulación sistémica. Las concentraciones en estado de equilibrio de la venlafaxina y la ODV se obtienen a los 3 días tras la administración de dosis repetidas.

Tabla 1 Variables farmacocinéticas para la venlafaxina y la O-desmetilvenlafaxina después de la administración de una única dosis de venlafaxina retard y venlafaxina de liberación inmediata a 22 sujetos sanos

Tratamiento	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _T (ng • h/ml)	AUC (ng • h/ml)
Venlafaxina					
2 × 75 mg retard	107 ± 42	6,1 ± 1,5	11,8 ± 6,9	1.587 ± 1.165	1.775 ± 1.206
1 × 150 mg retard	101 ± 36	5,7 ± 1,5	10,3 ± 4,4	1.621 ± 1.253	1.777 ± 1.423
1 × 50 mg inmediata	82 ± 28	3,0 ± 1,4	5,0 ± 3,2	571 ± 442	625 ± 470
O-desmetilvenlafaxina					
2 × 75 mg retard	163 ± 53	10,5 ± 3,0	13,2 ± 3,3	4.132 ± 1.491	4.516 ± 1.523
1 × 150 mg retard	167 ± 49	12,3 ± 9,2	14,6 ± 4,2	4.268 ± 1.293	4.787 ± 1.551
1 × 50 mg inmediata	120 ± 30	5,5 ± 3,4	9,6 ± 2,5	1.558 ± 465	1.758 ± 494

C_{máx}: concentración máxima plasmática; T_{máx}: tiempo para alcanzar C_{máx}; t_{1/2}: vida media de eliminación; AUC_T: área bajo la curva-último tiempo medido. Los valores expresados son como media ± desviación estándar. Adaptada de Troy et al., 1997¹⁶.

Dos estudios abiertos, aleatorizados, de brazos cruzados, de dosis única y múltiple, en 24 voluntarios sanos, han evaluado la biodisponibilidad relativa de ambas formulaciones. En el estudio de dosis únicas, dosis de 2 × 75 mg y de 150 mg de la formulación retard de venlafaxina, fueron comparadas con dosis de 50 mg de la formulación de liberación inmediata. El pico de concentración plasmática de la venlafaxina se alcanzó más lentamente en el caso de las formulaciones retard, pero la cantidad total de venlafaxina absorbida y la formación de ODV resultó similar para ambas (tabla 1). La vida media en estado de equilibrio de la venlafaxina y la ODV fue de 5 ± 3,2 y 9,6 ± 2,5 h, respectivamente, tras la

administración de la formulación de liberación inmediata (1 × 50 mg), necesitando, por tanto, la administración de dos o tres dosis diarias para mantener niveles plasmáticos adecuados. En el caso de la formulación retard la vida media en estado de equilibrio de la venlafaxina y la ODV fue de 11,8 ± 6,9 y 13,2 ± 3,3 h, respectivamente (2 × 75 mg), y 10,3 ± 4,4 y 14,6 ± 4,2 h, respectivamente (1 × 150 mg), lo que posibilita la administración de una única dosis diaria¹⁶.

En el estudio de dosis múltiple (tabla 2) las concentraciones plasmáticas máximas de la venlafaxina y la ODV resultaron inferiores en el caso de la formulación retard, pero el

Tabla 2 Variables farmacocinéticas para venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina después de la administración de dosis múltiples de venlafaxina retard y venlafaxina de liberación inmediata en 24 sujetos sanos

Tratamiento	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _T (ng • h/ml)	R _f
Venlafaxina					
75 mg inmediata 2/d	225 ± 86	2,0 ± 0,7	50 ± 35	2.604 ± 1.325	1,86 ± 0,68
2 × 75 mg retard 1/d	155 ± 71	5,4 ± 1,4	51 ± 37	2.246 ± 1.216	1,23 ± 0,40
2 × 75 mg retard 1/d	157 ± 71	5,8 ± 1,6	50 ± 37	2.240 ± 1.218	1,27 ± 0,34
1 × 150 mg retard 1/d	149 ± 79	5,4 ± 1,1	41 ± 44	2.222 ± 1.403	1,21 ± 0,35
O-desmetilvenlafaxina					
75 mg inmediata 2/d	290 ± 117	3,1 ± 1,5	167 ± 69	5.402 ± 2.131	0,54 ± 0,20
2 × 75 mg retard 1/d	256 ± 108	7,8 ± 2,4	148 ± 61	5.036 ± 2.115	0,50 ± 0,14
2 × 75 mg retard 1/d	266 ± 105	9,2 ± 2,7	144 ± 65	5.019 ± 2.055	0,57 ± 0,22
1 × 150 mg retard 1/d	260 ± 109	9,0 ± 2,6	150 ± 62	5.052 ± 2.087	0,51 ± 0,14

C_{máx}: concentración máxima plasmática; T_{máx}: tiempo para alcanzar C_{máx}; t_{1/2}: vida media de eliminación; AUC_T: área bajo la curva-último tiempo medido; R_f: constante fluctuación estado de equilibrio (C_{máx} - C_{min}/C_{media}); 1/d: una vez al día; 2/d: 2 veces al día. Los valores expresados son como media ± desviación estándar. Adaptada de Troy et al., 1997¹⁶.

área bajo la curva resultó similar para ambas formulaciones, observándose menos fluctuación de concentración máxima a concentración mínima para la formulación retard comparada con la convencional¹⁶. Asimismo no se han observado diferencias en los niveles plasmáticos de venlafaxina tras la administración de ambas formulaciones, liberación sostenida o inmediata, por la mañana o por la noche. Tampoco se ve influenciada la farmacocinética en ninguna de las formulaciones por la ingestión de alimentos¹⁷.

En conclusión, los estudios de biodisponibilidad muestran que dosis iguales de la formulación retard (administrada en una única dosis diaria) y de la formulación de liberación inmediata (administrada en dosis múltiples) de venlafaxina proporcionan la misma exposición total a venlafaxina y ODV. La bioequivalencia farmacocinética entre ambas formulaciones permite establecer equivalencias dosis-dosis al sustituir el tratamiento de la formulación de liberación inmediata por el de la formulación retard. Aunque ambas formulaciones son bioequivalentes desde un punto de vista farmacocinético, la formulación retard ofrece otras ventajas diferenciales que se van a traducir en la clínica en un mejor manejo del paciente depresivo, aspectos que se comentarán en los siguientes apartados de esta revisión. Aún más, las características farmacocinéticas de la formulación retard ofrecen la posibilidad de reducir la aparición de síndrome de discontinuación como resultado de su aparente vida media más larga¹⁸.

EVALUACIÓN CLÍNICA Y SU REPERCUSIÓN

En este apartado se revisan los principales estudios que han realizado una evaluación clínica, comparando la repercusión sobre los pacientes de la administración de ambas formulaciones de venlafaxina, tanto desde un punto de vista de eficacia como de seguridad y tolerabilidad.

El primer estudio revisado es un estudio doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, en pacientes ambulatorios de 18 años o más con episodio depresivo mayor según criterio del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales (DSM-III-R o IV). Como criterios de inclusión al estudio se consideraron: una puntuación mínima de 20 en la Escala de depresión de Hamilton de 21 ítems (HAM-D₂₁) y no más de un 20% de disminución en la puntuación entre el *screening* y el valor basal y síntomas de depresión de al menos 1 año de duración antes de entrar en el estudio¹⁹. Los objetivos fueron evaluar y comparar la eficacia y seguridad de ambas formulaciones de venlafaxina. La eficacia fue valorada usando la escala HAM-D₂₁, la Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) y la Escala de impresión clínica global (ICG). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir venlafaxina de liberación inmediata, 37,5 mg, dos veces al día administrado por la mañana y por la noche; venlafaxina retard, 75 mg por la mañana más placebo por la noche, o placebo dos veces al día durante 14 días. Después del día 14 la dosis de venlafaxina para ambas formulaciones se pudo

aumentar a 150 mg/día a criterio del investigador. Un total de 278 pacientes fueron incluidos en el análisis por intención de tratar.

Las reducciones medias en todas las variables principales de eficacia (puntuaciones totales en la HAM-D y MADRS, ítem de humor depresivo en la HAM-D y puntuación en la ICG-S) fueron significativamente mayores con ambas formulaciones de venlafaxina que con placebo en la semana 12. De forma similar las reducciones en las puntuaciones totales de la HAM-D fueron significativamente mayores entre los pacientes tratados con ambas formulaciones de venlafaxina que los que recibieron placebo en la semana 2 y desde la semana 4 a la 12 ($p < 0,001$ y $0,05$ frente a placebo, respectivamente). Las reducciones en las puntuaciones de la MADRS fueron significativamente más altas en los grupos de tratamiento activo que en los que recibieron placebo desde la semana 3 a la 12 ($p < 0,05$). Asimismo, las tasas de respuesta sostenida basadas en las puntuaciones totales de la HAM-D y la MADRS y la Escala ICG-M fueron significativamente más altas con las dos formulaciones de venlafaxina que con placebo ($p < 0,05$).

Las reducciones en las puntuaciones totales de HAM-D e ICG-S desde la puntuación basal fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con venlafaxina retard que con venlafaxina de liberación inmediata en la semana 8 (-13,7 y -1,86 frente a -11,1 y -1,38, respectivamente; $p < 0,05$). Asimismo, las reducciones desde la visita basal fueron significativamente mayores en los pacientes que recibieron venlafaxina retard en las cuatro variables de eficacia en la semana 12 ($p < 0,05$). Ambas formulaciones de venlafaxina redujeron de forma significativa la puntuación del ítem de humor depresivo de la HAM-D en comparación con el placebo desde la semana 2 ($p < 0,01$) a la 12. Las tasas de respuesta basadas en la HAM-D y la MADRS fueron significativamente más altas en los pacientes tratados con venlafaxina retard que en los tratados con venlafaxina de liberación inmediata ($p < 0,05$) o placebo ($p < 0,001$) en la semana 12 (fig. 1). Las tasas de respuesta basadas en los criterios de la ICG-S fueron significativamente más altas entre los que recibieron venlafaxina retard que entre los que recibieron placebo desde la semana 3 a la 12 ($p < 0,01$ - $p < 0,001$).

Uno de los efectos adversos reportados en el estudio fueron las náuseas. La mayor incidencia de náuseas se observó durante la primera semana, siendo inferior en el caso de la formulación retard (27%) al comparar con la de liberación inmediata (37%). Esta incidencia disminuyó rápidamente a un 12% durante la segunda semana en ambos grupos, con descensos adicionales a lo largo del tiempo. La probabilidad acumulativa de desarrollar náuseas fue menor para la formulación retard al comparar con la de liberación inmediata. Los abandonos debidos a una respuesta clínica insatisfactoria fueron significativamente más frecuentes ($p = 0,01$) entre los pacientes que recibieron placebo (12%) que entre los que recibieron venlafaxina retard (2%) o venlafaxina de liberación inmediata (4%). La tasa de discontinuación pre-

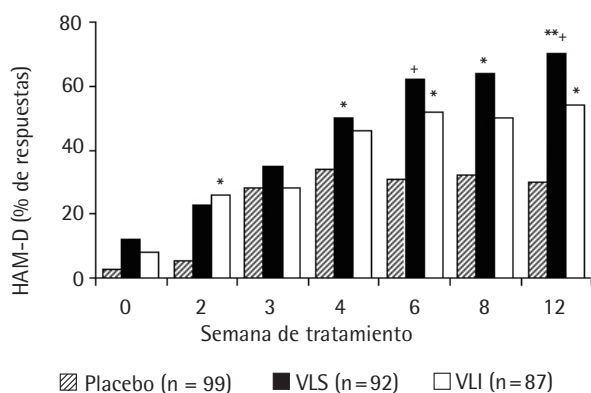


Figura 1 Tasas de respuesta tras el tratamiento mantenido con venlafaxina retard, venlafaxina de liberación inmediata o placebo. Escala HAM-D. LS: liberación sostenida (retard); LI: liberación inmediata; * $p < 0,05$ y + $p < 0,001$ VLS y VLI frente a placebo; ** $p < 0,05$ VLS frente a VLI. Adaptada de Cunningham, 1997¹⁹.

matura por efectos adversos fue inferior en el caso de la formulación retard al comparar con la de liberación inmediata (11 y 13%, respectivamente).

De acuerdo con los resultados de este estudio se puede concluir que la formulación retard de venlafaxina es significativamente más efectiva que la formulación de liberación inmediata en las semanas 8 y 12, alcanzando significativamente mejores puntuaciones en todas las variables de eficacia antidepressiva a la semana 12 en pacientes con diagnóstico de episodio depresivo mayor, asociándose con una mejor tolerancia, una menor incidencia de náuseas en la primera semana de tratamiento y con una menor probabilidad acumulativa de presentarlas a lo largo del tratamiento.

En el segundo estudio revisado se evaluó la seguridad y tolerabilidad de la formulación retard de venlafaxina²⁰. En total se analizaron 728 pacientes deprimidos: 357 pacientes incluidos en ensayos controlados con placebo y 371 en estudios abiertos a largo plazo; 164 pacientes recibieron aproximadamente 6 meses de tratamiento^{19,21}. Los datos de seguridad y tolerabilidad de los 728 pacientes tratados con la formulación retard de venlafaxina fueron comparados con los datos de 2.897 pacientes tratados en ensayos clínicos con la formulación de liberación inmediata de venlafaxina²², para determinar cualquier diferencia en sus respectivos perfiles de seguridad.

El análisis global de los estudios controlados con placebo mostró cómo la incidencia de los efectos adversos más frecuentemente reportados fue consistentemente más baja en el tratamiento con la formulación retard de venlafaxina al comparar con la formulación de liberación inmediata. La mayor incidencia de náuseas se observó durante la primera semana de tratamiento (27 y 37%, formulaciones retard e inmediata, respectivamente). La incidencia descendió al

12% en la segunda semana de tratamiento para ambas formulaciones, y continuó descendiendo con el tiempo. Entre los pacientes que experimentaron náuseas durante la primera semana de tratamiento y completaron el estudio la incidencia de náuseas en las semanas posteriores fue significativamente inferior en aquellos tratados con la formulación retard de venlafaxina. La menor incidencia y mejor adaptación a las náuseas observada para la formulación retard de venlafaxina han sido también demostradas en estudios farmacocinéticos. Conforme a estos estudios, la formulación de liberación inmediata produce un incremento de náuseas dosis-dependiente, con una intensidad máxima de náuseas que se alcanza antes de alcanzar el pico de concentración plasmática. El retraso en alcanzar el pico máximo tras la administración de la formulación retard se sigue por consiguiente de una disminución de la intensidad y la frecuencia de las náuseas²³.

En el análisis comparativo global la interrupción del tratamiento por cualquier causa fue menor con la formulación retard de venlafaxina al comparar con la formulación de liberación inmediata (31 frente a 52%). También fue menor la discontinuación por falta de eficacia (6 frente a 11%) o por efectos adversos (12 frente a 18%). En los ensayos controlados con placebo la formulación retard de venlafaxina se asoció, asimismo, con un número de abandonos significativamente menor, tanto por cualquier motivo (28 frente a 54%) como por falta de eficacia (6 frente a 11%) o por efectos adversos (10 frente a 19%), al comparar con la formulación de liberación inmediata. En la tabla 3 se resumen las tasas de discontinuación para ambas formulaciones reportadas en los estudios analizados.

En conclusión del estudio, la formulación retard de venlafaxina parece ofrecer una mejora sobre la formulación de liberación inmediata, basándose en una menor tasa de discontinuación global, tanto por ineficacia como por efectos adversos, una incidencia consistentemente más baja de los efectos adversos más frecuentemente informados con venlafaxina, una más rápida adaptación a las náuseas, un perfil de tolerabilidad superior y una potencial mejor adherencia al tratamiento.

El análisis tradicional de los datos de ensayos clínicos con antidepressivos evalúa por separado los resultados de eficacia y tolerabilidad. Otra forma de analizar los datos es evaluar de forma simultánea estos criterios mediante la relación beneficio/riesgo. Esta forma de realizar los análisis estadísticos de datos de ensayos clínicos representa un avance a la hora de evaluar los resultados del tratamiento mediante la incorporación de medidas clínicamente relevantes de eficacia y seguridad. En el análisis realizado por Entshuah y Chitra²⁴ se utilizaron los resultados obtenidos en un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes ambulatorios con depresión mayor en el que se incluyeron 278 pacientes: 92 con venlafaxina retard, 87 con venlafaxina de liberación inmediata y 99 con placebo. Los pacientes recibieron 37,5 mg de venlafaxina de liberación inmediata dos veces al día, 75 mg de

Tabla 3 Tasa de abandonos con venlafaxina retard y venlafaxina de liberación inmediata.

Tasa de abandonos	Análisis global		Ensayos controlados con placebo			
	Venlafaxina LS (n = 728)	Venlafaxina LI (n = 2,897)	Venlafaxina LS		Venlafaxina LI	
			Placebo (n = 285)	Venlafaxina LS (n = 357)	Placebo (n = 609)	Venlafaxina LI (n = 1,033)
Cualquier razón	31%	52%	37%	28%	58%	54%
Falta de eficacia	6%	11%	16%	6%	23%	11%
Acontecimientos adversos	12%	18%	4%	10%	6%	19%

LS: liberación sostenida (retard); LI: liberación inmediata. Adaptada de Hackett, 1997²⁰.

venlafaxina retard por la mañana y placebo por la tarde, o bien placebo dos veces al día. Después del día 14 las dosis de ambas formulaciones de venlafaxina pudieron ser aumentadas hasta 150 mg/día a criterio del investigador. Los principales resultados de eficacia y seguridad de este estudio ya han sido comentados previamente¹⁹.

Para el análisis de beneficio/riesgo los datos individuales de estos pacientes en cuanto a eficacia y acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento para las formulaciones retard e inmediata de venlafaxina se agruparon en cinco categorías diferentes. Se definió la eficacia como la puntuación final de los pacientes en tratamiento en la ICG-M de 1 (muchísimo mejor) o 2 (mucho mejor). Se definió un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento como cualquier acontecimiento adverso nuevo o cualquier acontecimiento adverso que existiera en la puntuación basal y cuya severidad se haya visto incrementada con el tratamiento. El beneficio/riesgo se evaluó utilizando una medida lineal y una *ratio* para mareo, insomnio, náuseas, nerviosismo somnolencia y el conjunto de acontecimientos anticolinérgicos.

El análisis beneficio/riesgo demostró una consistente tendencia favorable de la formulación retard de venlafaxina para todos los efectos adversos analizados. Las diferencias fueron significativas para mareos ($p=0,03$), náuseas ($p=0,09$) y somnolencia ($p=0,046$). La relación beneficio/riesgo para náuseas y mareo fue estadísticamente significativa, de al menos 2:1 para la formulación retard de venlafaxina, al compararla con la formulación de liberación inmediata. En la figura 2 se refleja la relación beneficio/riesgo con venlafaxina retard y venlafaxina de liberación inmediata para los efectos adversos más frecuentemente comunicados. Como conclusión, la formulación retard de venlafaxina, al compararla con la formulación de liberación inmediata, presenta una consistente tendencia a una menor incidencia de efectos adversos, una mejor adaptación en el tiempo y una consistente y superior relación beneficio/riesgo, más marcada en el caso de las náuseas y el mareo.

De la revisión de estos estudios se puede concluir que las características innovadoras de la formulación retard confieren a la venlafaxina unas características farmacocinéticas diferenciales al comparar con la formulación retard, que se traducen en la clínica en un manejo más adecuado del paciente depresivo debido a una posible mayor eficacia y una mejor adherencia terapéutica, en gran parte debida a una más cómoda posología y a un mejor perfil de seguridad.

CONCLUSIONES

Las características diferenciales de la formulación retard proporcionando en una única dosis diaria la misma exposición total a la venlafaxina y la ODV que la formulación de li-

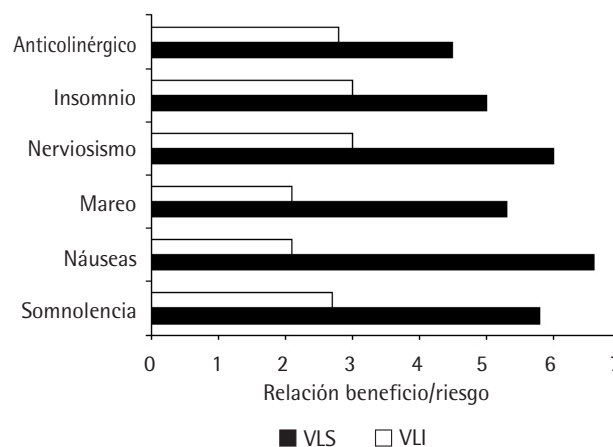


Figura 2 Relación beneficio/riesgo con venlafaxina retard y venlafaxina de liberación inmediata para los efectos adversos más frecuentemente reportados. LS: liberación sostenida (retard); LI: liberación inmediata; $p < 0,05$ VLS frente a VLI (mareo, somnolencia y náuseas). Adaptada de Entsuah y Chitra, 1997²⁴.

beración inmediata, aunque con una liberación más lenta a nivel del tracto gastrointestinal y menores fluctuaciones entre concentraciones máxima y mínima, se traducen en la clínica en una potencial mejor eficacia y un mejor perfil de tolerabilidad. La mejor adherencia terapéutica observada para el tratamiento con la formulación retard de venlafaxina podría facilitar el adecuado manejo del paciente depresivo.

La revisión de todos los estudios comentados permite concluir que la formulación retard de venlafaxina puede ser considerada como una innovación tecnológica al compararla con la formulación de liberación inmediata, considerando como innovación el positivo impacto que parece ejercer en el manejo del paciente depresivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norman TR, Olver JS. New formulations of existing antidepressants. Advantages in the management of depression. *CNS Drugs* 2004;18:505-20.
2. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;54(Suppl.):28-34.
3. Thase ME. What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *J Clin Psychiatry* 2002;63:95-103.
4. Keller MB. Long-term treatment of recurrent and chronic depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 24):3-5.
5. Myers ED, Branthwaite A. Out-patient compliance with antidepressant medication. *Br J Psychiatry* 1992;160:83-6.
6. Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Therap* 2003;25:2289-304.
7. Demyttenaere K, Mesters P, Boulanger B, Dewe W, Delsemme MH, Gregoire J, et al. Adherence to treatment regimen in depressed patients treated with amitriptyline or fluoxetine. *J Affect Disord* 2001;65:243-52.
8. Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, Lee JY, Ming EE, Markson LE, et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA* 2002; 288: 1403-9.
9. Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants. *J Affect Disord* 1997;43:27-39.
10. Souery D, Mendlewicz J. Compliance and therapeutic issues in resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(Suppl. 2):13-8.
11. Yildiz A, Pauler DK, Sachs GS. Rates of study completion with single versus split daily dosing of antidepressants: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2004;78:157-62.
12. Holliday SM, Benfield P. Venlafaxine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs* 1995;49: 280-94.
13. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands GE, Nielsen ST, Sigg EB. Antidepressant and biochemical profile of the novel bicycle compound Wy-45.030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol* 1986;35:4493-7.
14. Horst WD, Preskorn SH. The pharmacology and mode of action of venlafaxine. *Rev Contemp Pharmacother* 1998;9:293-302.
15. Effexor®-current US prescribing information. Wyeth Pharmaceuticals.
16. Troy SM, Dilea C, Martin PT, Rosen AS, Fruncillo RJ, Chiang ST. Bioavailability of once-daily venlafaxine extended release compared with the immediate-release formulation in healthy adult volunteers. *Curr Therap Res* 1997;58:492-503.
17. Troy SM, Dilea C, Martin PT, Leister CA, Fruncillo RJ, Chiang ST. Pharmacokinetics of once-daily venlafaxine extended release in healthy volunteers. *Curr Therap Res* 1997;58:504-14.
18. Olver JS, Burrows GD, Norman TR. The treatment of depression with different formulations of venlafaxine: a comparative analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004;19:9-16.
19. Cunningham LA, for the Venlafaxine XR 208 Study Group. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:157-64.
20. Hackett D for the Venlafaxine XR Study Group. Tolerability of a once-daily formulation of venlafaxine. Presented as poster in 6th World Congress of Biological Psychiatry, 1997.
21. Thase ME, for the venlafaxine XR 209 Study Group. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58: 393-8.
22. Rudolph RL, Derivan AT. The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *J Clin Psychopharmacol* 1996;14(3 Suppl. 2):54-9.
23. Danjou P, Hackett D. Safety and tolerance profile of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:15-20.
24. Entsuah R, Chitra R. A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:671-6.