

S. Ros Montalbán¹
R. Mora Ripoll²
M. García-García³
por el Grupo
del Estudio DAFNE*

Retos actuales del tratamiento de la depresión: venlafaxina retard y datos de remisión en la práctica clínica habitual

¹ Hospital del Mar
Barcelona
² Departamento Médico
Almirall, S. A.
Barcelona

³ Biométrica
Barcelona

Introducción. El presente estudio persigue confrontar la utilidad de la venlafaxina retard frente a los retos actuales del tratamiento de la depresión en la práctica clínica habitual (remisión y respuesta).

Métodos. Estudio observacional prospectivo, multicéntrico, de ámbito nacional, de 16 semanas de tratamiento con venlafaxina retard, en pacientes ambulatorios

atendidos en consultas de psiquiatría con depresión leve o moderada (HAM-D ≤ 29) y síntomas de ansiedad asociados (HAM-A > 7). Se evaluó la remisión de síntomas (HAM-D₁₇ ≤ 7 y HAM-A ≤ 5) en 2.071 y 1.500 pacientes (de 2.515 reclutados) valorables para análisis de efectividad por intención de tratar (ITT) y por protocolo completo (PP).

* El Grupo del Estudio DAFNE incluye a los siguientes médicos especialistas en psiquiatría: Abaati H (Ronda), Acasal M (Barcelona), Agra S (Montouto), Alcon JP (Sevilla), Alfonso S (Madrid), Allue B (Els Pallaresos), Almenar L (Valencia), Alonso A (León), Alonso C (Huelva), Alonso J (Santiago de Compostela), Alonso JL (Oviedo), Álvarez JL (Valladolid), Álvarez M (Vigo), Anchústegui C (Madrid), Andreu V (Gandia), Angona P (Málaga), Araya S (Barcelona), Arbian ML (Valencia), Ariza Y (Valencia), Arrieta JR (Bilbao), Artes M (Albox), Autet A (Moia), Averbach MC (Majadahonda), Balbo E (Madrid), Ballester F (Denia), Bango JI (Ávila), Bañuelos M (Barcelona), Bardón B (San Agustín de Guadalupe), Barroso A (Toledo), Battie E (Caldes d'Estrac), Bautista M (Málaga), Begoña A (Jerez de la Frontera), Bellido M (Jaén), Beltrán E (Madrid), Benítez A (Girona), Blanco S (Madrid), Bobadilla E (Santander), Bonete JM (Elche), Bosca E (Valencia), Bosch C (Palma de Mallorca), Bravo ME (León), Bravo R (Eivissa), Brito JM (Las Palmas de Gran Canaria), Busse D (Barcelona), Caballero M (Madrid), Cabrera FD (Alcalá de Henares), Cáceres JL (La Flecha), Calderón P (Badajoz), Calzado C (Albacete), Cámara JM (Valencia), Campanario F (Málaga), Campillo M (Murcia), Candina A (Bilbao), Cano R (Molina de Segura), Cañabete A (Granada), Capedón R (Alicante), Carmena J (Madrid), Carrillo A (Madrid), Casal C (Lugo), Casals FX (Vilafranca del Penedès), Caso C (Vitoria-Gasteiz), Caste H (Barcelona), Castillo G (Santa Fe), Catalá MR (La Garriga), Catalina ML (Madrid), Celma M (Lleida), Contreras F (Barcelona), Coronas R (Barcelona), Cortell A (Gandia), Cuesta JM (Santa Cruz de Tenerife), Cuquerella MA (Valencia), Daniel E (Cáceres), de Carlos M (Pamplona), de Castro I (Madrid), de Haro T (Bargas), de la Torre C (Málaga), de la Torre J (Barcelona), de Luna I (Córdoba), de Uña MA (Huesca), del Álamo C (Madrid), del Amo B (Pamplona), del Olmo V (Valladolid), del Pino P (Madrid), del Río J (Vic), Derecho J (Plasencia), Docasar L (Lalín), Doce F (A Coruña), Doménech C (Barcelona), Ducaju M (Madrid), Echevarría M (Palma de Mallorca), Elstein L (El Masnou), Elvitz L (Badajoz), Enriquez R (Las Palmas de Gran Canaria), Ercilla F (Madrid), Esparza J (Burgos), Espiñeira M (A Coruña), Estévez ML (Madrid), Estupiña D (Barcelona), Ezquiaga E (Madrid), Fadon P (Madrid), Farré N (Sabadell), Farré E (Terrassa), Fernández A (Vigo), Fernández C (La Palma del Condado), Fernández E (Aguadulce), Fernández G (Málaga), Fernández J (Santander), Fernández JM (Santander), Fernández L (Madrid), Fernández M (Valencia), Fernández R (Valencia), Ferrando JM (Alicante), Freire I (Tudela), Fresno A (Gijón), Fuentes A (Ceuta), Fuertes E (Madrid), Galán F (Mérida), Gallego JA (Santa Cruz de Tenerife), Gálvez JL (Sevilla), García C (Madrid), García C (Murcia), García J (Zaragoza), García JC (Ubrique), García P (Valencia), García R (Barbastro), García-Arrevalo F (Pozoblanco), García-Castrillón A (Lleida), García-Rambere MP (Valdepeñas), Gastaminza X (Barcelona), Gazquez F (Almería), Gelabert MA (Ourense), Gil JA (Gijón), Gil M (Málaga), Gil P (Santurtzi), Giménez JM (Manzanares), Gimillo J (Madrid), Gómez A (Puente Genil), Gómez F (Zaragoza), Gómez J (Mérida), Gómez JC (Castellón de la Plana), Gómez MJ (Plasencia), Gómez R (Zaragoza), González AI (Granada), González AP (Badajoz), González G (Lejona), González N (Etxebarri), Gorgues E (Barcelona), Gotor L (Madrid), Graizer O (Madrid), Gutiérrez-Moyano L (Ourense), Henry M (La Laguna), Hernández C (San Lorenzo del Escorial), Hernández JF (Las Palmas de Gran Canaria), Hernández JL (Las Palmas de Gran Canaria), Hernández M (Mislata), Hernández-Álvarez C (Santa Cruz de Tenerife), Herrera T (Córdoba), Hospital MD (Barcelona), Ibáñez JI (Durango), Ibáñez R (Benalmádena Costa), Iglesias C (Teruel), Iglesias FG (A Coruña), Izko A (San Sebastián), Jaén ME (Madrid), Jiménez F (Zaragoza), Jiménez JL (Madrid), Jiménez JM (Aretxabaleta), Jiménez JP (Cuenca), Justo MI (Barcelona), Lafau O (Palma de Mallorca), Laguna C (Alcañiz), Landabaso M (Getxo), Lanzan MT (Barcelona), Lapido M (Sabadell), Leal I (Madrid), López J (Calviá), López MA (Vilassar de Dalt), Lozano E (Sevilla), Lozano I (Murcia), Lozano JA (Sevilla), Lucena E (Málaga), Luna MJ (Lleida), Mancheño JJ (Huelva), Manzano JM (Madrid), Mañana M (Girona), Marín R (Zaragoza), Márquez I (Las Arenas), Martín LF (Orgiva), Martín MJ (Monte Rozas), Martín P (Gijón), Martín R (Vilaseca), Martín S (Barcelona), Martín T (Salamanca), Martínez A (Almería), Martínez FR (Barcelona), Martínez J (Valencia), Martínez J (Murcia), Martínez J (Valladolid), Martínez MD (Aljucer), Martínez R

(Barcelona), Martínez R (Madrid), Martínez R (Soria), Mas D (Sevilla), Mata FI (Córdoba), Matarredona J (Alcoy), Mateos A (Valencia), Medina M (Valencia), Megía P (Palencia), Megías J (Sevilla), Méndez A (Palamós), Mendinuru MV (Pamplona), Mendivil C (Zarauz), Mendo C (Alicante), Mongil JM (San Fernando), Monjas F (Albacete), Montel E (San Sebastián), Montero JL (Valencia), Montes JM (Alcalá), Montes MI (Tarragona), Morales CR (La Laguna), Morales J (Madrid), Morales M (Córdoba), Morales MC (Barcelona), Morales V (Toledo), Moreno C (San Fernando), Morillo-Velarde C (Córdoba), Moya A (Valencia), Muley P (Barcelona), Munarriz M (Castellón de la Plana), Muro JJ (Granada), Natividad MC (Sant Cugat del Vallés), Navarro C (Ceuta), Nieto E (Manresa), Nieto J (Santo Ángel), Nieto P (Madrid), No C (Sabadell), Núñez JS (Vigo), Olmeda MS (Madrid), Ortega E (Zaragoza), Ortega F (Mairena del Aljarafe), Ortiz A (Madrid), Ortiz J (Pozuelo de Alarcón), Ortiz ML (Barcelona), Ortiz-Cañavate I (Madrid), Otero M (Chiclana de la Frontera), Oviedo A (La Nucia), Pacheco M (Sant Just Desvern), Pagador C (Ciudad Real), Palacio L (Oviedo), Palmer R (Castellón de la Plana), Palomo J (Madrid), Parada S (Pontevedra), Pardilla MM (Madrid), Parrado C (Tarragona), Pascual JM (Jerez de la Frontera), Pendas A (Barcelona), Peñuelas T (Madrid), Perea JM (Cádiz), Pereda G (Ramallosa), Pereira M (Madrid), Pérez A (Santa Marta de Tormes), Pérez AL (Córdoba), Pérez J (Madrid), Pérez J (Sevilla), Pérez JA (Lugo), Pérez P (Perales del Río), Pérez R (Hermosa), Pérez R (Palencia), Pérez S (Las Palmas de Gran Canaria), Pérez V (Zaragoza), Perianes JF (Mérida), Peris MD (Madrid), Pinal B (Vigo), Piqueras VM (Albacete), Planas P (Barcelona), Plaza S (Madrid), Porcel A (Valencia), Pradas C (Valencia), Prado C (Cordovilla), Prieto N (Salamanca), Puig M (El Prat de Llobregat), Puigdemíll M (Barcelona), Pujol J (Tarragona), Quintero FJ (Madrid), Quiroga P (A Rúa), Ramos E (Alcalá de Henares), Ramos JL (Salamanca), Rodrigo G (Valencia), Rodríguez A (El Rimpido), Rodríguez A (León), Rodríguez E (Barcelona), Rodríguez J (Vigo), Rodríguez J (Vilagarcía de Arousa), Rodríguez C (Málaga), Rodríguez JJ (Madrid), Rodríguez JL (Pozuelo de Alarcón), Rodríguez V (Lugo), Roig A (Valencia), Rojano P (Tres Cantos), Romera M (Palma de Mallorca), Romero JA (Ciudad Real), Romero MJ (Zaragoza), Romero S (Valencia), Romeu J (Barcelona), Ronela A (Soria), Ruiz J (Eivissa), Ruiz J (Granada), Ruiz P (Sevilla), Ruiz R (Santa Cruz de Tenerife), Sáenz JP (Logroño), Sáez MD (Granada), Salama J (Torremolinos), Salazar JM (Valencia), Salazar MA (Bilbao), Salmerón JM (Murcia), Salvador M (Madrid), Samino FJ (Badajoz), Sánchez A (Murcia), Sánchez C (Zaragoza), Sánchez L (Jerez de la Frontera), Sánchez M (Murcia), Sánchez M (Valencia), Sánchez MA (León), Sánchez MT (Orihuela), Sánchez P (Bertamirans), Sánchez T (Cádiz), Sánchez de Medina MD (Alicante), Sánchez-Moyano JM (Algeciras), Santiago A (Las Palmas de Gran Canaria), Santiago J (Jaén), Sanz AI (Madrid), Sanz C (Gijón), Sanz M (Madrid), Sanz M (Sevilla), Sarausa JM (Aia), Sarri C (El Masnou), Segura A (Bilbao), Selva G (Valencia), Serrano I (Lugo de Lanera), Serrano M (Corveira-Culleredo), Sierra MP (Valencia), Simón A (Mérida), Soler MM (Madrid), Solivellas A (Sant Cugat del Vallés), Sopenana P (El Casar), Soriano JA (Barcelona), Soto JA (Madrid), Suárez E (San Sebastián de los Reyes), Surro J (Girona), Szerman N (Madrid), Tabares P (Córdoba), Torres MLL (Barcelona), Tost L (Santa Cruz de Tenerife), Touriño R (Santiago de Compostela), Vacas R (Barcelona), Valero E (Murcia), Valle J (Majadahonda), Valles JM (Valencia), Varona A (Burgos), Vega LS (Getafe), Verjano F (Sant Quirze del Valles), Vidal LE (Oviedo), Villalobos JC (Sevilla), Villanueva JL (Salamanca), Vizan R (Murcia).

Correspondencia:
Salvador Ros Montalbán
Servicio de Psiquiatría
Hospital del Mar
P. Marítim, 25-29
08003 Barcelona
Correo electrónico: salvador.ros@wanadoo.es

Resultados. A los 4 meses de tratamiento con venlafaxina retard (dosis mediana final: 150 mg/día) la tasa de remisión de síntomas de depresión y ansiedad asociados fue del 66,3% (1.372/2.070) y del 57% (1.180/2.071), respectivamente, en el análisis ITT (76,1 y 66%, respectivamente, en el análisis PP). Del total de pacientes, el 19,2% abandonaron el estudio y sólo el 4,1% lo abandonaron por tolerabilidad, siendo las reacciones adversas más frecuentes náuseas (3,87%), cefalea (2,18%) y estreñimiento (2,06%).

Conclusiones. La venlafaxina retard ofrece una elevada tasa de remisión de síntomas de depresión y ansiedad asociados en pacientes ambulatorios con depresión, así como un muy buen perfil de tolerabilidad en la práctica clínica habitual.

Palabras clave:

Venlafaxina. Depresión. Remisión. Respuesta. Práctica clínica habitual.

Actas Esp Psiquiatr 2005;33(3):165-172

The current challenges of the treatment of depression: venlafaxina extended release and remission outcomes in real-world clinical practice

Introduction. This study aimed to assess the utility of venlafaxine for the current challenges of treatment of depression (remission and response) in real-world clinical practice.

Method. Observational, prospective, multicenter, cross-national, sixteen-week treatment study including out-patients seen in psychiatry with mild to moderate depressive (HAM-D ≤ 29) and anxiety symptoms (HAM-A > 7) to whom venlafaxine extended release (XR) was prescribed in real-world clinical practice. Remission of symptoms (HAM-D₁₇ ≤ 7 and HAM-A ≤ 5) was assessed in 2,071 (ITT analysis) and 1,500 patients (per protocol analysis).

Results. At 4 months of treatment, ITT remission rate after treatment with venlafaxine XR was 66.3% (1,372/2,070) for depression symptoms and 57% (1,180/2,071) for anxiety symptoms, whereas PP remission rate was 76.1% and 66%, respectively (median dose of venlafaxine XR: 150 mg/day). Of the total number of patients, 19.2% abandoned the study, but only 4.1% withdrew due to adverse events, the most common of them being nausea (3.87%), headache (2.18%) and constipation (2.06%).

Conclusions. Venlafaxine XR showed a high remission rate of either depressive or anxiety symptoms in out-patients with depression, as well as a good tolerability profile, in real-world clinical practice.

Key words:

Venlafaxine. Depression. Remission. Response. Clinical practice.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos depresivos en España afectan alrededor del 2,6% de la población (en Europa el 8,5%), siendo la prevalencia mayor entre las mujeres¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado para el año 2020 que la de-

presión unipolar será la segunda causa de incapacitación/invalidez², debiéndose destacar la mayor afectación sociolaboral que presentan estos pacientes: deben pasar más días en cama por culpa de la enfermedad, son causa de un mayor absentismo laboral, presentan un peor rendimiento en el trabajo y suponen un mayor coste sanitario^{3,4}.

Tradicionalmente se disponía básicamente de dos familias de fármacos antidepresivos: los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos. De una forma muy esquemática pueden resumirse sus posibilidades terapéuticas afirmando que los IMAO y los antidepresivos tricíclicos eran potentes y eficaces, pero con problemas considerables de tolerabilidad⁵. Con posterioridad, la introducción de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) motivó un renovado interés por la terapia antidepresiva tras algunos años en los que no se producían nuevas aportaciones interesantes⁶, debido a la aportación que supusieron en términos de mejor tolerabilidad y seguridad. Tras ello, los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) han supuesto la más reciente aportación en el tratamiento antidepresivo, añadiendo una mayor eficacia que los ISRS, con una tolerabilidad, cuanto menos, equiparable a ellos.

Los principales retos actuales del tratamiento de la depresión para el psiquiatra residen en conseguir la remisión completa⁷⁻⁹. Frente a estos retos, la venlafaxina retard, antidepresivo de acción dual sobre la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, ha demostrado superior eficacia a la obtenida con otros antidepresivos^{10,11}. Una característica destacada es la de presentar una relación dosis-respuesta de carácter lineal que permite obtener más eficacia al aumentar la dosis con una buena tolerabilidad¹². Además, la venlafaxina ha demostrado su eficacia en el alivio de la ansiedad que frecuentemente acompaña a la depresión¹³.

En este marco se inscribió la realización del estudio DAFNE (estudio observacional en pacientes con depresión de intensidad leve a moderada y síntomas de ansiedad para evaluar la efectividad y tolerabilidad del tratamiento con venlafaxina retard), llevado a cabo en España y cuyos resultados se presentan en este artículo. En particular, el objetivo del estudio fue confrontar la utilidad de la venlafaxina retard frente a los retos actuales del tratamiento de la depresión en la práctica clínica habitual (remisión y respuesta).

MÉTODOS

Investigadores y pacientes

El estudio fue realizado entre marzo de 2002 y enero de 2003. En total participaron en el reclutamiento 365 psiquiatras distribuidos por toda la geografía española.

Se incluyeron en el estudio pacientes ambulatorios atendidos en consultas de psiquiatría con diagnóstico clínico de

trastorno depresivo según criterios DSM-IV, incluyendo trastorno depresivo mayor, distímico u otro trastorno depresivo no especificado incluido como tal según criterios DSM-IV, con depresión leve o moderada ($HAM-D \leq 29$) y síntomas de ansiedad asociados ($HAM-A > 7$) y en los que, a criterio del médico, estuviera indicado el tratamiento con venlafaxina retard. Los criterios de exclusión incluían la presencia de otro trastorno psiquiátrico como diagnóstico principal o como motivo prioritario del tratamiento (incluyendo trastornos psicóticos, bipolares y demencias) y el embarazo o posibilidad de quedarse embarazada, lactancia, enfermedades orgánicas graves, incapacitantes o con riesgo vital. Además se excluyeron aquellos pacientes que presentaban contraindicaciones al tratamiento con venlafaxina retard descritas en su ficha técnica (antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, tratamiento concomitante con IMAO). En consonancia con las recomendaciones de las autoridades sanitarias españolas sobre estudios postautorización vigentes (Agencia Española del Medicamento)¹⁴, el diseño y protocolo del estudio fue consensado por un comité científico creado para tal fin y sometido a la consideración de la División de Farmacoepidemiología de la Agencia Española del Medicamento.

Diseño del estudio

Se trató de un estudio observacional de seguimiento postautorización, multicéntrico, prospectivo, de cohorte única, con un periodo de seguimiento de 4 meses, realizado en condiciones de práctica clínica habitual. A efectos del estudio, en los 4 meses de seguimiento se fijaron un total de cinco visitas necesarias para el estudio: una basal o de inclusión del paciente y cuatro durante el seguimiento al cabo de 2 semanas y a los meses 1, 2 y 4 tras el inicio del seguimiento, respectivamente. Al tratarse de un estudio observacional el investigador fue libre de concertar cualquier otra visita de seguimiento o control que estimase oportuna.

Además de los datos sociodemográficos y clínicos basales de los pacientes, en cada visita de seguimiento se recogieron las variables de efectividad y tolerabilidad que se describen en el siguiente apartado. El investigador fue libre de prescribir, cambiar o continuar los tratamientos que fueran precisos para las enfermedades concomitantes (o para el propio trastorno de depresión y ansiedad) que pudiera presentar el paciente incluido en el estudio a su juicio clínico, siempre que dichos tratamientos no supusieran ninguna contraindicación con el fármaco en estudio según la ficha técnica del mismo, así como de retirar del estudio a un paciente cuando lo creyera oportuno o por el mejor interés del mismo. El médico debía anotar, en la hoja correspondiente del cuestionario de recogida de datos, cualquier tratamiento administrado diferente al del estudio. Se podían incluir pacientes que estuvieran recibiendo en el momento de su inclusión tratamiento concomitante con benzodiazepinas. Asimismo, dado el diseño naturalístico del estudio, se admitió la administración de cualquier tratamiento concomitan-

te que según juicio clínico se requiriera durante el estudio, aspecto que se consideró en el análisis estadístico posterior. Los tratamientos farmacológicos recogidos fueron clasificados mediante el Sistema de Clasificación Anatómico-Terapéutico-Química (Clasificación ATC 2001) de la OMS.

Se contempló en el diseño del estudio una única cohorte de tratamiento con venlafaxina retard con las dosis fijadas a criterio clínico (respetando en cualquier caso la instauración de la dosis terapéutica indicada en la ficha técnica del producto).

Medidas de efectividad

Las variables principales de efectividad fueron las siguientes:

- Tasa de remisión según las escalas $HAM-D_{17}$ y $HAM-A$, que se definió en términos de una puntuación total de la escala $HAM-D_{17} \leq 7$ y una puntuación total de la escala $HAM-A \leq 5^{15,16}$, respectivamente.
- Tasa de respuesta según las escalas $HAM-D_{17}$ y $HAM-A$, que se definió a partir de un descenso de la puntuación total $\geq 50\%$ respecto a la visita basal.

Entre las variables secundarias se incluyó el cálculo de las puntuaciones totales y por dimensiones de las escalas $HAM-D_{17}$ y $HAM-A$ y la puntuación de las escalas de Impresión Clínica Global (ICG) de gravedad y de cambio, variables que se tuvieron en cuenta para definir la muestra de pacientes y visitas valorables.

Evaluación de la tolerabilidad y seguridad

Se evaluó mediante el registro de las reacciones adversas comunicadas espontáneamente por el propio paciente o detectadas por el investigador y que apareciesen o se agravasen durante el estudio, debiéndose detallar para cada reacción adversa detectada la fecha de aparición, fecha de finalización, intensidad (leve, moderada, severa), la acción tomada por el médico y su resolución. Las reacciones adversas comunicadas fueron codificadas y clasificadas por sistemas orgánicos según criterios de la OMS (WHO-ART)¹⁷.

Análisis estadístico

Para el análisis de la tolerabilidad y seguridad se empleó una muestra «por intención de tratar» (ITT) incluyendo a todos los pacientes que hubiesen iniciado tratamiento con venlafaxina retard y regresado por lo menos a una visita. Para el análisis de efectividad también se realizó con una muestra ITT en que se incluyó a todos los pacientes del análisis de tolerabilidad, excepto aquellos que no presentaron datos de efectividad basales (escalas $HAM-D_{17}$, $HAM-A$, ICG de gravedad) o que sí presentaron dichos datos de efectividad

basales pero no volvieron a presentarlos en ninguna de las siguientes visitas. Este análisis se realizó arrastrando el último valor disponible (LOCF). Adicionalmente se llevó a cabo un análisis de efectividad en una muestra definida «por protocolo completo» (PP) en que se incluyeron todos los pacientes del análisis de efectividad ITT, excepto aquellos que no habían finalizado los 4 meses de seguimiento previstos o que no habían aportado datos de efectividad de alguna de las visitas. Este análisis se realizó tomando los datos disponibles en cada visita (*visit wise*).

Una vez tabulados los datos del estudio y practicado el control de calidad los resultados se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 11.5.1. En los análisis descriptivos se estimaron la media, la desviación estándar y el rango para las variables cuantitativas y la frecuencia y el porcentaje de pacientes en cada categoría para las variables cualitativas. Para el análisis de la evolución de las puntuaciones de las escalas de efectividad se utilizó la prueba no paramétrica de Friedman, complementándose con comparaciones respecto a los valores basales de los valores en cada visita mediante la prueba de Wilcoxon. En el caso de variables dicotómicas (tasas de respuesta y de remisión) se utilizaron los tests de Cochran y de McNemar.

Los valores p referenciados en este manuscrito corresponden a la significación estadística de pruebas con dos colas. Valores inferiores o iguales a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Pacientes valorables

En la figura 1 se describe el seguimiento de la muestra de pacientes estudiada, detallándose los pacientes reclutados, valorables y excluidos para los tres análisis distintos que se llevaron a cabo, y especificándose los motivos de exclusión.

Se consiguió el reclutamiento de 2.515 pacientes por parte de 365 médicos investigadores participantes en el estudio. De estos 2.515 pacientes, fueron excluidos 87, 444 y 1.015 pacientes para el análisis de tolerabilidad y para los análisis de efectividad ITT y PP, restando un total de 2.428, 2.071 y 1.500 pacientes valorables para cada uno de estos análisis, respectivamente. De éstos, 466 (19,2%) y 354 (17,1%) interrumpieron de forma anticipada antes de finalizar los 4 meses de seguimiento del estudio en las muestras de tolerabilidad y de efectividad ITT, respectivamente.

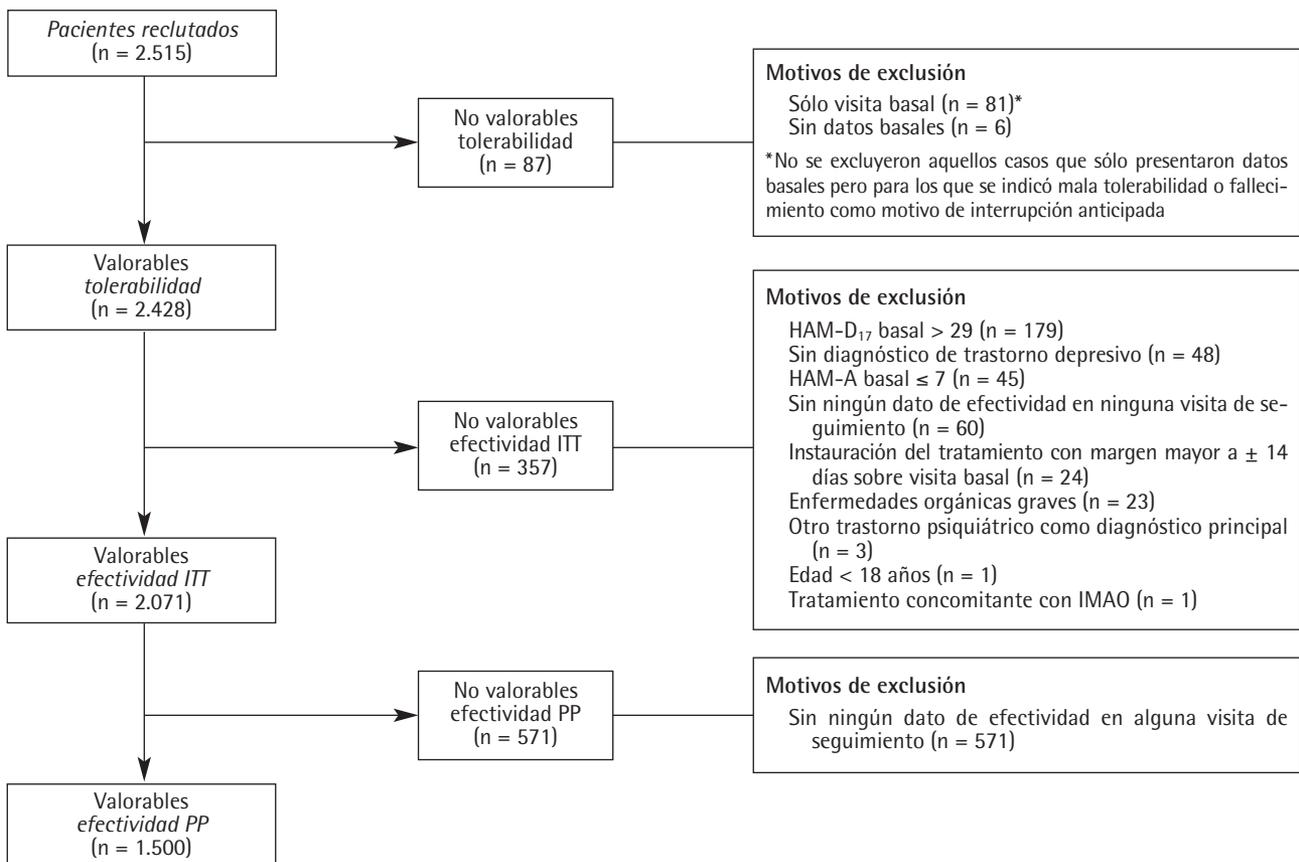


Figura 1 Esquema de pacientes valorables.

Tabla 1		
Características biodemográficas de los pacientes (muestra de tolerabilidad)		
Característica		
Sexo (n, %)	2.416	100
Hombres	830	34,4
Mujeres	1.586	65,6
Edad (m, DE) (años) (n = 2.416)	45,5	13,6
Talla (m, DE) (cm) (n = 2.211)	166,1	8,1
Peso (m, DE) (kg) (n = 2.210)	68,8	11,7
IMC (m, DE) (kg/m ²) (n = 2.190)	24,9	3,8

m: media; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

Características de los pacientes

En la tabla 1 se describen los datos demográficos basales de los pacientes de la muestra de tolerabilidad. La mayoría de pacientes fueron mujeres (65,6%) con edades comprendidas mayoritariamente alrededor de los 45 años (media: 45,5 años; desviación estándar [DE]: 13,6) y con índice de masa corporal (IMC) medio de 24,9 kg/m² (DE: 3,8).

En la tabla 2 se describen las características del trastorno depresivo de los pacientes tomando como referencia la muestra de tolerabilidad, observándose un 80% de pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo y el resto con diagnóstico de distimia.

Tabla 2		
Características del trastorno depresivo (muestra de tolerabilidad)		
	n	%
Diagnóstico	2.387	100
Trastorno depresivo mayor, episodio único	712	29,8
Trastorno depresivo mayor, recidivante	712	29,8
Trastorno distímico	472	19,8
Trastorno depresivo no especificado	491	20,6
Primer episodio depresivo	2.413	100
Sin episodios depresivos previos	1.086	45
Con algún episodio depresivo previo*	1.327	55
Número episodios previos*	998	100
1 episodio	253	25,4
2 episodios	213	21,3
3 episodios	191	19,1
4 episodios	103	10,3
5 episodios	67	6,7
Más de 5 episodios	171	17,1

	m	DE
Edad primer episodio (años)*	34,8	12,3
Número de episodios previos*	3,6	3,3
Tiempo desde el primer episodio (años)*	13,6	10,1
Duración del episodio actual en semanas	16,8	29,8

*De los pacientes con algún episodio depresivo previo; m: media; DE: desviación estándar.

Efectividad

En las figuras 2 y 3 se muestran los resultados obtenidos en las principales variables de efectividad empleadas en este

estudio. De ellos cabe destacar los resultados siguientes a los 4 meses de tratamiento con venlafaxina retard (dosis mediana final: 150 mg/día):

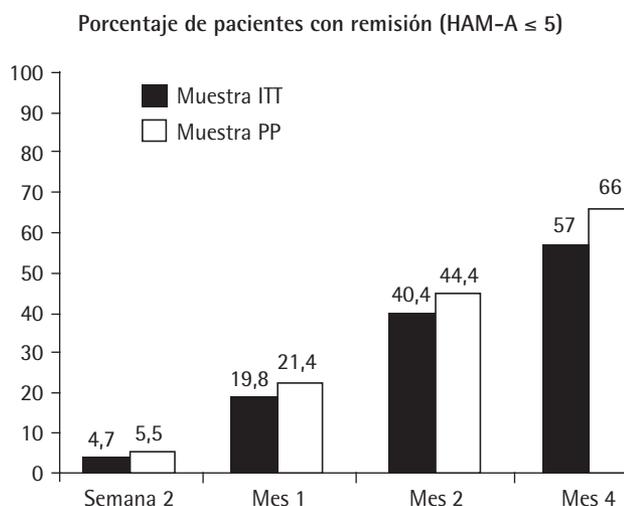
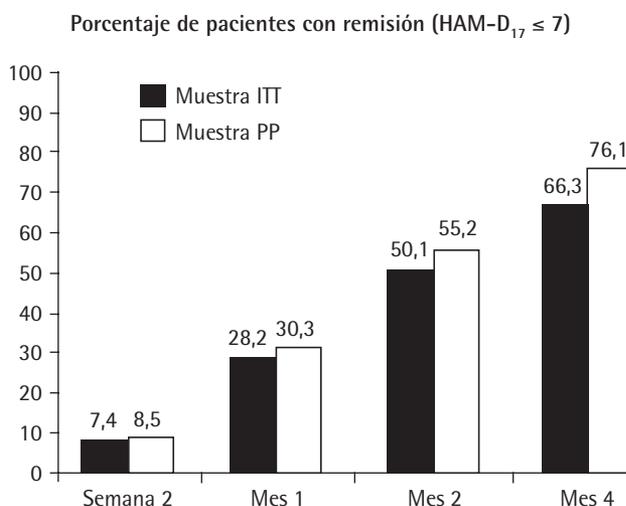


Figura 2

Tasa de remisión.

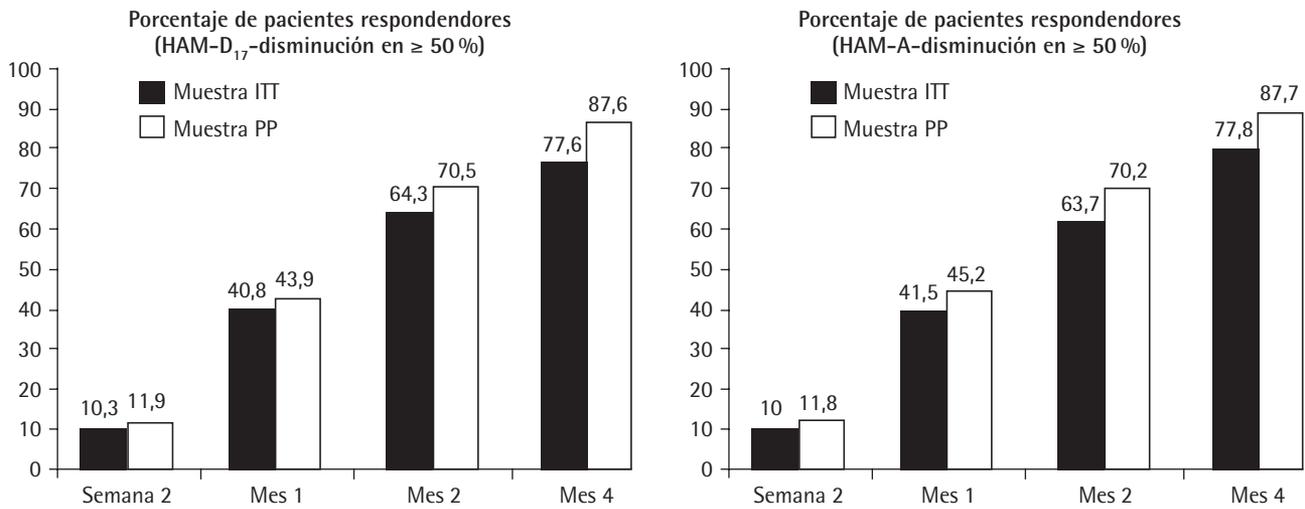


Figura 3 Tasa de respuesta.

- Una tasa de remisión de síntomas de depresión y ansiedad asociados (definida según una puntuación final ≤ 7 y ≤ 5 en las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A, respectivamente) del 66,3% (depresión) y del 57% (ansiedad) en el análisis ITT, resultados que aún fueron superiores en el análisis PP (76,1% para depresión y 66% para ansiedad).
- Una tasa de pacientes respondedores (definidos según una disminución $\geq 50\%$ en las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A) que resultó superior al 75% en los dos análisis de efectividad efectuados (ITT y PP), siendo aún mayor en el análisis PP.

En la tabla 3 se describe adicionalmente la evolución detallada de las puntuaciones en las escalas HAM-D, HAM-A e ICG de gravedad, en que se observa una disminución estadísticamente significativa en todas ellas (Friedman; $p < 0,001$).

Tolerabilidad

En total se registraron 382 pacientes con reacciones adversas (15,73%) para la muestra de 2.428 pacientes valorables para el análisis de tolerabilidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (3,87%). Tras éstas, las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (2,18%), estreñimiento (2,06%), sequedad de boca (1,81%), nerviosismo (1,28%), sudoración aumentada (1,19%) y mareo (1,15%). La práctica totalidad de reacciones fueron de intensidad moderada (37,2%, $n = 260$) o leve (48,9%, $n = 342$), resultando 73 reacciones de intensidad grave (10,4%) y observándose 2 casos de reacción adversa grave por crisis hipertensiva. La gran mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada (86,12%).

CONCLUSIONES

El presente estudio naturalístico confirmó la utilidad de la venlafaxina retard frente a los retos actuales del trata-

miento de la depresión en la práctica clínica habitual (respuesta y remisión completa de síntomas). No obstante, cabe comentar que este tipo de estudios podrían tener algunas limitaciones, entre las que se destacarían su diseño no con-

Tabla 3 Evolución de puntuaciones en las escalas HAM-D, HAM-A e ICG de gravedad (análisis ITT)

	Basal	Semana 2**	Mes 1**	Mes 2**	Mes 4**
HAM-D ₁₇ /total (0-50)*					
Media	19,1	15,6	11,2	8,2	6,3
DE	4,6	5,5	5,7	5,6	5,5
HAM-D ₁₇ /melancolía (0-22)*					
Media	9,7	8,1	5,9	4,4	3,3
DE	2,6	2,9	3	3	3
HAM-D ₁₇ /ansiedad (0-10)*					
Media	4,1	3,4	2,5	2	1,6
DE	1,6	1,6	1,5	1,4	1,4
HAM-D ₁₇ /sueño (0-6)*					
Media	2,8	2,1	1,4	1	0,8
DE	1,4	1,4	1,3	1,2	1,1
HAM-A/total (0-56)*					
Media	19,4	15,9	11,3	8,4	6,4
DE	6,6	6,8	6,6	6,3	6
ICG de gravedad*					
Media	4,2	3,9	3,3	2,7	2,2
DE	0,7	0,8	1	1,1	1,1

*Se hallaron diferencias estadísticamente significativas a lo largo de todo el estudio (Friedman, $p < 0,001$). **Se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la visita basal (Wilcoxon, $p < 0,001$).

trolado que podría limitar su validez externa. Sin embargo, en respuesta a esta limitación debe considerarse que este diseño de tipo naturalístico puede ser útil cuando se trata de poder generalizar las conclusiones obtenidas en ensayos clínicos y superar en cierta medida las limitaciones ya mencionadas de éstos, pudiendo así responder a las demandas de la práctica clínica diaria^{18,19} y además poder disponer de una gran muestra de pacientes necesaria para la detección y el conocimiento de reacciones adversas de rara aparición.

Los resultados del estudio confirmaron que a los 4 meses de tratamiento la tasa de remisión de síntomas de depresión y ansiedad asociados fue elevada, del 66,3% (depresión) y del 57% (ansiedad) en el análisis ITT, resultados que aún fueron superiores en el análisis PP (76,1 y 66% para depresión y ansiedad, respectivamente) y que en ambos casos son incluso superiores a los observados en otros trabajos previos^{20,21}. Este resultado es de especial interés considerando que se ha señalado que, más allá de la obtención de cierta respuesta al tratamiento antidepresivo, diversos trabajos han propuesto como objetivo terapéutico clave del tratamiento antidepresivo la remisión de los síntomas⁷⁻⁹, dado que se ha demostrado su relación con una menor probabilidad de recaídas y mejor calidad de vida y funcionamiento psicosocial en general^{20,22}. En segundo lugar se observó una tasa de pacientes respondedores (definidos según una disminución $\geq 50\%$ en la puntuación de las escalas HAM-D₁₇ y HAM-A), que resultó superior al 75% en los dos análisis de efectividad efectuados (ITT y PP). En particular, la tasa de respuesta fue del 77,6% (depresión) y del 77,8% (ansiedad) en el análisis ITT, resultados que aún fueron superiores en el análisis PP (87,6 y 87,7% para depresión y ansiedad, respectivamente). Adicionalmente se encontró que las puntuaciones en las escalas de depresión y ansiedad HAM-D₁₇ y HAM-A, así como en las escalas ICG de gravedad y de cambio mostraron una mejoría a lo largo de las visitas que ya resultó observable desde la segunda semana de tratamiento, tanto en el análisis ITT como en el análisis PP que fueron realizados.

Por lo que se refiere a seguridad y tolerabilidad, el presente estudio confirma el buen perfil que presenta la venlafaxina retard, resultado que coincide con el descrito en estudios previos^{21,23}, incluyendo los dos únicos casos de reacción adversa grave, consistentes en una crisis hipertensiva, que es de una reacción adversa ya descrita en la ficha técnica del producto previamente a este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por Almirall, S. A. Barcelona (España).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al., del ODIN Group. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatr* 2001;179: 308-16.
2. Murray CJL, López AD, editores. The global burden of disease and injury series. Volume 1: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, Harvard University Press, 1996.
3. Lecrubier Y. The burden of depression and anxiety in general medicine. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 8):4-9.
4. Lépine JP. Epidemiology, burden, and disability in depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 13):4-10.
5. Gandara JL, Aguera L, Ferre F, Rojo E, Ros S y Grupo GEAA (Grupo de Estudio de las Asociaciones de Antidepresivos). Tolerability and efficacy of combined antidepressant therapy. *Actas Esp Psiquiatr* 2002;30:75-84.
6. Feighner JP, Boyer WF. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. ¿¿¿???: Wiley, 1991.
7. Rudolph RL. Achieving remission from depression with venlafaxine and venlafaxine extended release: a literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2002;24-30.
8. Kelsey JE. Treatment strategies in achieving remission in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2002;18-23.
9. Thase ME, Ninan PT. New goals in the treatment of depression: moving toward recovery. *Psychopharmacol Bull* 2002;36(Suppl. 2): 24-35.
10. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Therapeutics* 1999;21:296-308.
11. Yu-Iseberg KS, Fontes CL, Wan GJ, Geissler EC, Harada AS. Acute and continuation treatment adequacy with venlafaxine extended release compared with fluoxetine. *Pharmacotherapy* 2004; 24:33-40.
12. Thase M. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58:393-8.
13. Feighner JP, Entsuah AR, McPherson MK. Efficacy of once-daily venlafaxine XR for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1998;47:55-62.
14. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid (España). Circular 4/2000.
15. Bobes J, G Portilla MP, Bascarán MT, Saiz PA, Bousoño M. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica, 2.ª ed. Barcelona: Ars Medica, 2002.
16. Rush Jr AJ, Pincus HA, First MB, Blacker D, Endicott J, Keith SJ, et al. Handbook of psychiatric measures, 1.ª ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
17. Adverse Reaction Terminology (WHO-ART). The uppsala monitoring centre. Uppsala, 1999.
18. Norquist G, Lebowitz B, Hyman S. Expanding the frontier of treatment research. *Prevention and Treatment*, 1999.
19. Fleischhacker WW, Hummer M. Do phase III trials have clinical value? *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:391-2.
20. Thase M, Entsuah R, Rudolph R. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-41.

21. Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: a 2003 update. *Clin Ther* 2003;25:2138-54.
22. Baca E, Cervera S y Grupo de estudio Teseo. Quality of life, in depressed patients in Primary Health Care setting. Effectiveness and safety of venlafaxine extended release. *Actas Esp Psiquiatr* 2003;31:331-8.
23. Cervera-Enguix S, Baca-Baldomero E, García-Calvo C, Prieto-López R, TESEO Study Group. Depression in primary care: effectiveness of venlafaxine extended-release in elderly patients; Observational study. *Arch Gerontol Geriatr* 2004;38: 271-80.