

Evaluación de la eficacia y seguridad de la venlafaxina en pacientes ambulatorios mayores de 50 años

Alejandro Díaz-Martínez*
René A. Martínez**
Jesús Ruíz R***

Summary

The purpose of this report is to consider the performance of venlafaxine as an antidepressive drug in 50 year patients or older, with special emphasis in 60 year patients or older. Venlafaxine is an antidepressive drug that selectively blocks the reuptake of serotonin and noradrenalin. Its safety and tolerability profile has been well studied; some reports establish that it may cause some variations in blood pressure in adults under treatment. Forty-four 50 year old patients or older were studied; a subset of fourteen 60 year old patients or older was also established. Patients should comply with clinical symptomatology suggestive of major depression according to the DSM-III-R parameters. Three treatment groups were formed: those with mild depression (average HAM-D: 26.7 points) received 37.7 to 75 mg/day; those with moderate depression (average HAM-D: 30.2 points) received 75 to 150 mg/day; and those with severe depression (average HAM-D: 33.2 points) received 175-300 mg/day. The symptomatologic evolution during treatment was determined by means of the HAM-D and the CGI (Clinical Global Impressions) administered also during the subsequent visits. Improvement of the first two treatment groups was evident (and statistically significant) from the first week of treatment, remaining as such during the whole study (42 days). The incidence of adverse events was similar to that reported by others. Patients' tolerability was satisfactory and no significant variations in blood pressure lectures were observed. Venlafaxine turned out to be an efficient, safe and well tolerated antidepressive drug in 50 year old outpatients or older.

Key words: Major depression, HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale), CGI (Clinical Global Impressions), venlafaxine.

Resumen

El objeto de este estudio es saber cómo se comporta la venlafaxina en los pacientes de más de 50 años, y especialmente en los de 60 o más años. La venlafaxina es un antidepresivo que inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina. Su perfil de seguridad y tolerancia se encuen-

tra bien establecido, si bien es cierto que algunos informes mencionan que puede hacer aumentar la presión arterial en los adultos sujetos a tratamiento. Se estudiaron 44 pacientes de 50 o más años y se identificó un subgrupo de 14 pacientes de 60 o más años. Los pacientes debían mostrar signos clínicos compatibles con la depresión mayor, de acuerdo con los parámetros del DSM-III-R. Se formaron tres grupos de tratamiento: los que tenían depresión leve (con un promedio de 26.7 puntos en la HAM-D) recibieron de 37.5 a 75 mg/día de venlafaxina; los que tenían depresión moderada (con un promedio de 30.2 puntos en la HAM-D) recibieron de 75 a 150 mg/día de venlafaxina; y los que tenían depresión severa (con un promedio de 33.2 puntos en la HAM-D) recibieron 175-300 mg/día de venlafaxina. La evolución de la sintomatología se evaluó por medio del propio HAM-D y del CGI (Impresiones Clínicas Globales) en las consultas subsecuentes. La mejoría de los pacientes de los dos primeros grupos fue significativa al séptimo día de tratamiento, y continuaron así a lo largo de todo el estudio (42 días). La incidencia de eventos adversos no sobrepasó la reportada por otros autores. La tolerancia de los pacientes fue satisfactoria y no hubo variaciones significativas en las cifras tensionales. La venlafaxina resultó ser un antidepresivo eficaz, seguro y bien tolerado en este grupo de pacientes de 50 o más años.

Palabras clave: Depresión mayor, HAM-D (Escala de Hamilton para Evaluar la Depresión Mayor), CGI (Impresiones Clínicas Globales), venlafaxina.

Introducción

El clorhidrato de venlafaxina [l-(2-dimetilamino)-1-(4-metoxifeniletíl) ciclohexanol-HCl] es el primer compuesto que se ha descrito de una clase nueva de sustancias antidepresivas: las feniletilaminas. Estas sustancias no están relacionadas con los antidepresivos tricíclicos (ATC) ni con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).

Los datos preclínicos muestran que la venlafaxina bloquea la recaptura neuronal de la serotonina, de la noradrenalina y, en menor cantidad, de la dopamina en el sistema nervioso central SNC. Este compuesto no tiene propiedades inhibitorias sobre la mono-amino-oxidasa (MAO) y muestra poca o ninguna afinidad sobre los receptores muscarínicos, colinérgicos, histamérgicos o α 1-adrenérgicos (7).

En contraste con otros fármacos antidepresivos, la venlafaxina puede inducir rápidamente el inicio de la

* *Presidente, Federación Mexicana de Sociedades Pro-Salud Mental; Director, Departamento de Psicología, Psiquiatría y Salud Mental, Universidad Nacional Autónoma de México.*

** *Gerente de Investigación Clínica, Wyeth, SA de CV (México).*

*** *Miembro Titular y Ex-Presidente, Asociación de Médicos Especialistas en la Industria Farmacéutica, A.C. (AMEIFAC).*

Correspondencia: Dr. René A. Martínez, Lázaro Cárdenas 475-504, Tlatelolco 06900, México D.F.

acción, principalmente debido a la inhibición subsecuente de la recaptura de norepinefrina (9).

La evaluación farmacocinética de la actividad de la venlafaxina se efectuó en más de 200 voluntarios sanos. La venlafaxina administrada por vía oral se absorbe bien y alcanza sus niveles plasmáticos pico a las dos horas; se metaboliza por vía hepática y se elimina principalmente por la excreción renal de sus metabolitos. El principal metabolito urinario es el O-desmetilvenlafaxina, que es un compuesto activo que comparte con la venlafaxina la propiedad de inhibir la recaptura de las mismas aminas. Cuando se alcanza el estado de equilibrio del fármaco, la vida media de la venlafaxina es de 3 a 5 horas y la de la O-desmetilvenlafaxina es de 9 a 11 horas (9).

Los datos clínicos sugieren que la venlafaxina es un fármaco antidepressivo efectivo ya que hasta ahora, más de 3,000 voluntarios han participado en ensayos que utilizan este nuevo fármaco. En los estudios aleatorios, doble-ciego, que compararon la venlafaxina con la imipramina, la trazodona, la fluoxetina y el placebo en pacientes ambulatorios externos deprimidos, se observó que la venlafaxina era más efectiva que el placebo para tratar la sintomatología depresiva, y similar, o aún mejor, que los fármacos que se compararon con este parámetro (2,8).

En los estudios clínicos placebo-controlados se encontró que los eventos adversos más comunes de la venlafaxina son: náusea (37 %), cefalea (25 %), somnolencia (23 %), reseca de la boca (22 %), mareo (19 %), insomnio (18 %), estreñimiento (15 %), nerviosismo (13 %), eyaculación/orgasmo anormal, astenia y sudoraciones (12 % cada uno), y anorexia (11 %) (9).

En una reciente publicación internacional (3) demostramos los beneficios de la venlafaxina en 518 pacientes deprimidos ambulatorios. El presente trabajo es un minucioso análisis de esa investigación en pacientes de 50 o más años de la consulta externa, con objeto de saber si la eficacia y la seguridad de la venlafaxina tienen algún efecto específico en los individuos de esta edad.

Material y métodos

a) Pacientes

Los pacientes fueron reclutados en 14 centros de estudio en la República Mexicana. Para incluirlos debían cumplir con los siguientes criterios: tener 18 años o más al ingresar al estudio, ser pacientes externos y no haber sido hospitalizados por el problema actual, haber padecido por lo menos un episodio depresivo mayor, como se determina en el DSM-III-R (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, tercera edición revisada) y al ingresar tener una puntuación de 20 a 30 en la HAM-D (Escala de Depresión de Hamilton de 21 reactivos) (5). A las mujeres en edad fértil se les pidió una prueba urinaria negativa de embarazo, y a todos se les pidió su consentimiento por escrito.

Se excluyó a los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la venlafaxina; a los que tuvieran una enfermedad renal o hepática clínicamente significativa o cualquier otra enfermedad sistémica que pudiera afectar la evolución del estudio; a los que tuvieran padecimientos convulsivos, antecedentes de alcoholismo o

de drogadicción de dos años a la fecha; a los que hubieran tenido recientemente un infarto al miocardio o cualquier otra enfermedad cardíaca inestable; a las mujeres que creyeran estar o estuvieran embarazadas, o en lactancia, y a los que estuvieran usando otros antidepressivos al iniciarse el estudio.

b) Medicación

Este fue un estudio abierto, comparativo y con un período de tratamiento de 42 días. Según la evaluación clínica asignada a la depresión clínica, los pacientes fueron evaluados de acuerdo con los siguientes parámetros:

- a) Los pacientes con *depresión leve a moderada* que hubieran obtenido una calificación hasta de 30 puntos en la HAM-D inicial; y
- b) Los pacientes con *depresión severa*, que hubieran obtenido una calificación mayor de 30 puntos en la HAM-D inicial.

A continuación se formaron tres grupos:

1. El grupo con *depresión leve* recibió de 37.5 a 75 mg/día de venlafaxina (con promedio de 26.7 puntos en la HAM-D).
2. El grupo con *depresión moderada* recibió de 75 a 150 mg/día de venlafaxina (con promedio de 30.2 puntos en la HAM-D).
3. El grupo con *depresión severa* recibió de 175 a 300 mg/día de venlafaxina (con un promedio de 33.2 puntos en la HAM-D).

c) Evaluación de eficacia y seguridad del medicamento

Las escalas que se utilizaron en el estudio para evaluar la eficacia del tratamiento fueron:

La HAM-D (1) (Escala de Depresión de Hamilton de 21 reactivos): Los pacientes debían haber obtenido por lo menos 20 puntos en la evaluación basal y un decremento no mayor de 20 % entre las evaluaciones de rastreo y en la basal (con 7 días de diferencia entre ambas). La escala se aplicó también durante las 5 visitas subsecuentes;

La CGI (4) (Impresiones Clínicas Globales) se aplicó durante la visita basal y en las 5 visitas subsecuentes;

Tarjetas de reporte para que los investigadores y los pacientes anoten la mejoría del enfermo. A cada investigador y a cada paciente se le proporcionó una tarjeta para que anotara cuando empezara a desaparecer la sintomatología depresiva con este tratamiento.

Las variables de eficacia corresponden a las evaluaciones efectuadas los días 7, 14, 21, 28 y 42 con las escalas HAM-D y CGI, así como el día en que empezó la mejoría clínica reportada por los pacientes y los investigadores utilizando las mencionadas tarjetas de reporte.

La evaluación de la seguridad del medicamento para los pacientes se basó en la determinación de los signos vitales; se efectuó también un examen físico breve durante todas las visitas. Se les hicieron pruebas de

embarazo a las mujeres en edad fértil sólo al principio del estudio. Los investigadores buscaron los eventos adversos durante las visitas subsecuentes.

d) Métodos de análisis estadístico

Evaluación basal: el grupo de pacientes estudiados se describió tomando en consideración sus características demográficas, sus antecedentes médicos importantes (incluyendo las escalas HAM-D y CGI) y los hallazgos del examen físico pre-tratamiento, que se reportan como media, desviación estándar y rango para variables continuas.

Variables de eficacia: se analizaron la reducción de la calificación basal en la HAM-D y la disminución de la severidad de la enfermedad (CGI) comparadas con la evaluación basal, utilizando la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos emparejados. La misma prueba se aplicó en el análisis de la HAM-D y del CGI cuando se evaluó a los pacientes de los tres grupos de tratamiento considerando la dosis final de venlafaxina que recibieron (de 37.5 a 75, de 100 a 150, o de 175 a 300 mg).

Variables de la seguridad del medicamento: se hizo una lista de los eventos adversos, incluyendo información sobre su intensidad, duración, medicación en estudio, su relación con los mismos, y la fecha en que aparecieron. Los signos vitales se evaluaron y se graficaron a lo largo del estudio, y se analizaron utilizando la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos emparejados.

57.9 años). En promedio, su estatura era de 1.64 m y pesaban 69 kg. En el subgrupo de 60 años o más hubo más mujeres (83.3 %) que hombres, y su edad osciló entre los 60 y los 77 años (media: 63.4 años).

La severidad de la enfermedad se evaluó en la visita basal utilizando la siguiente escala del CGI: 1) = normal; 2) = límite; 3) = levemente enfermo; 4) = moderadamente enfermo; 5) = marcadamente enfermo; 6) = severamente enfermo; y 7) = extremadamente enfermo. El promedio obtenido en la visita basal fue de 4.7 (rango: 4 a 7).

El promedio obtenido en la escala de HAM-D en la visita basal fue de 28.5 puntos (rango: 16 a 56) (cuadro 3). En el grupo de 60 o más años, el promedio obtenido fue de 27.5 puntos (rango: 16 a 42), es decir, estuvo conformado por pacientes un poco menos afectados que los demás del grupo.

El 61.4 % de los pacientes dijo tener antecedentes médicos relacionados con el tubo digestivo, y 50 %, antecedentes quirúrgicos de algún tipo. Cerca de 20 % de los casos tenían antecedentes médicos relacionados con otros aparatos y sistemas. En el examen físico de la visita basal se encontraron anomalías en el abdomen (11.4 %), en las extremidades (9.1 %) y en la cabeza (6.8 %).

De los 44 pacientes estudiados, 35 (79.5 %) completaron el estudio. Siete (15.9 %) lo abandonaron debido a los eventos adversos causados por el medicamento, 1 caso (2.3 %) lo abandonó por falta de respuesta al tratamiento y 1 caso (2.3 %) por solicitud del paciente (cuadro 4).

Resultados

Pacientes

Se reclutó a 44 pacientes en 14 centros (cuadro 1). Para profundizar en la comprensión de las variables estudiadas, se analizó a un subgrupo de 12 pacientes de 60 años o más. Las características demográficas de todos los pacientes se ofrecen en el cuadro 2. Había más mujeres (77.3 %) que hombres (22.7 %). Sus edades oscilaron entre los 50 y los 77 años (media:

Eficacia

Se analizaron los 35 pacientes que completaron el estudio. Todos los análisis están basados en datos completos obtenidos para las variables de los pacientes. No hubo interpolación de información ni siquiera en los casos en los que los pacientes abandonaron el estudio. En el subgrupo de pacientes de 60 o más años, también se aplicaron los mismos parámetros.

CUADRO 1
Número de pacientes en cada centro de estudio

Ciudad número	Nombre	Número total de pacientes incluidos		Número total de centros en cada ciudad	
		N	(%)	N	(%)
1	Acapulco	1	2.3	1	3.3
2	Chihuahua	1	2.3	1	3.3
3	Guadalajara	3	6.8	2	6.7
4	Mérida	1	2.3	1	3.3
5	Mexicali	2	4.5	2	6.7
6	Monterrey	14	31.8	7	23.3
7	México, D.F.	7	15.9	7	23.3
8	Puebla	2	4.5	1	3.3
9	Querétaro	3	6.8	1	3.3
10	Tampico	3	6.8	2	6.7
11	Toluca	1	2.3	1	3.3
12	Torreón	2	4.5	2	6.7
13	Veracruz	3	6.8	1	3.3
14	Villahermosa	1	2.3	1	3.3
	Total:	44	100.0	30	100.0

CUADRO 2
Características demográficas

Variable	Venlafaxina		La venlafaxina en los pacientes mayores de 60 años	
	No. de pacientes	(%)	No. de pacientes	(%)
Número total de pacientes	44	100.0	12	100.0
Edad (años)				
Media	57.9		63.4	
DE	6.4		3.4	
Rango	50-77		60-77	
N	44		12.0	
Sexo				
Masculino	10	22.7	2.0	16.7
Femenino	34	77.3	10.0	83.3
N	44		12.0	
Estatura (cm)				
Media	164			
DE	8.4			
Rango	145-184			
N	43			
Peso (kg)				
Media	69			
DE	14.4			
Rango	48-109			
N	44			

CUADRO 3
Escala de depresión de Hamilton (HAM-D) e impresiones clínicas globales (CGI) en la visita basal (Visita 1 día 0)

Variable	Venlafaxina	
	No. de pacientes	(%)
Número total de pacientes	44	100.0
HAM - D		
Media	28.5	
DE	8.7	
Rango	16-56	
N	44	
Severidad de la enfermedad (a) (CGI)		
Media	4.7	
DE	0.88	
Rango	4-7	
N	44	

(a) Escala para evaluar la severidad de la enfermedad: (CGI): 0 = No evaluada, 1 = Normal, 2 = Límitrofe, 3 = Levemente enfermo, 4 = Moderadamente enfermo, 5 = Marcadamente enfermo, 6 = Severamente enfermo, 7 = Entre los pacientes más enfermos.

Respuesta clínica

Tanto a los pacientes como a los investigadores se les pidió que llenaran una tarjeta en donde se especificara la fecha en la que había empezado la mejoría clínica, así como el tiempo que tardó en aparecer después de haberse iniciado el tratamiento. Diez pacientes y 17 investigadores devolvieron las tarjetas.

La respuesta clínica según las tarjetas de los pacientes fue: "Me siento mejor" (50 %); "Me siento mucho mejor" (40 %); "Me siento muchísimo mejor" (10 %). Los investigadores indicaron un resultado similar. El tiempo promedio que tardaron los pacientes en notar la mejoría fue de 13.9 días, y los investigadores, de 13.3 días, de acuerdo con los informes correspondientes (cuadro 5). Desafortunadamente, tanto los pacientes como los investigadores regresaron muy pocas tarjetas.

HAM-D

La tendencia observada de las calificaciones promedio de la HAM-D se muestra en el cuadro 6. El decremento fue notable a partir de la evaluación basal (promedio 29.5; rango: 16 a 56) hasta el día 42 (pro-

CUADRO 4
Pacientes que abandonaron el estudio

Pacientes	Venlafaxina	
	No. de pacientes	(%)
Pacientes tratados	44	100.0
Total de pacientes que completaron el estudio	35	79.5
Pacientes que abandonaron el estudio	9	20.5
Razones por las que abandonaron el estudio:		
Eventos adversos	7	15.9
Respuesta insatisfactoria	1	2.3
A solicitud del paciente	1	2.3

CUADRO 5
Tarjetas de reporte de los pacientes
y de los investigadores

Variables	Venlafaxina	
	No. de pacientes	(%)
Tarjeta de reporte de los pacientes		
Me siento mejor	5	50.0
Mucho mejor	4	40.0
Muchísimo mejor	1	10.0
N	10	
Tiempo que tardó en empezar a sentirse mejor		
Media (días)	13.9	
DE	13.9	
Rango	2-42	
N	7.0	
Tarjeta de reporte para investigadores		
El paciente se siente mejor	7	41.0
Mucho mejor	9	53.0
Muchísimo mejor	1	6.0
N	17	
Tiempo que tardó en empezar a sentirse mejor		
Media (días)	13.3	
DE	11.3	
Rango	2-35	
N	7.0	

Cuadro 6
Resumen estadístico: HAM-D

Día de tratamiento	Venlafaxina
Visita basal	
Media	29.5
DE	8.8
Rango	16-56
N	35
Día 7	
Media	20.1
DE	8.2
Rango	6-40
N	35
Día 14	
Media	15.7
DE	8.9
Rango	0-39
N	35
Día 28	
Media	11.9
DE	8.9
Rango	0-41
N	35
Día 42	
Media	8.1
DE	7.2
Rango	0-38
N	35

medio 8.1; rango: 0 a 38), y fue aún mayor durante las primeras dos semanas de tratamiento (figura 1). Se encontró una tendencia similar en el subgrupo de 60 o más años. El promedio de la HAM-D en la evaluación basal fue de 27.5 (rango: 16 a 42), y el día 42 de tratamiento fue de 4.4 (rango: 0 a 10).

La reducción promedio en los valores de la HAM-D, el día 7 del tratamiento (9.4 puntos) es muy significativa ($p = 0.0001$) de acuerdo con la prueba no paramétrica para datos emparejados de Wilcoxon. Las reducciones promedio fueron de 13.8 puntos el día 14, de 17.6 puntos el día 28 y de 21.4 puntos el día 42: la figura 1 muestra los resultados promedio de la HAM-D obteni-

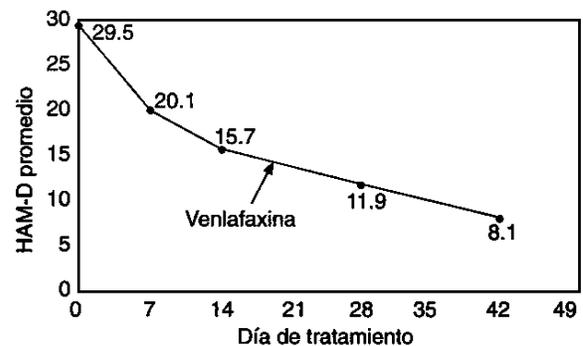


Figura 1. La HAM-D a lo largo del tiempo.

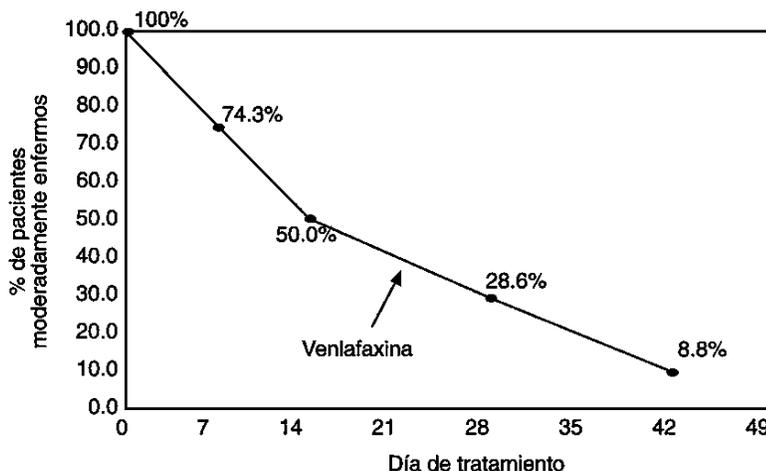


Figura 2. Severidad de la enfermedad (CGI) a lo largo del tiempo.

dos en las diferentes visitas. Todos los decrementos tuvieron una alta significancia estadística ($p = 0.0001$). Tal reducción promedio debe entenderse como la eficacia debida al empleo del medicamento en términos de bienestar/tiempo, según la sintomatología depresiva reportada por el paciente.

La reducción promedio observada en la HAM-D en el subgrupo de pacientes de 60 años o más fue un poco mayor (cuadro 7). Las reducciones fueron de 11.8 puntos el día 7, de 16.3 puntos el día 14, de 20.9 puntos el día 28 y de 23.1 puntos el día 42. Todas las reducciones fueron altamente significativas de acuerdo con la prueba no paramétrica de datos emparejados de Wilcoxon.

Severidad de la enfermedad (CGI)

El 100 % de los pacientes estaba moderadamente enfermo o muy enfermo cuando fueron admitidos al estudio; para el día 42, sólo 8.8 % se encontraba en el mismo estado. La severidad de la enfermedad se redujo significativamente ($p = 0.0002$) a partir del día 7 del tratamiento (fig. 2). Todos los pacientes del subgrupo de 60 o más años dijeron estar moderadamente enfermos o muy enfermos al principio del estudio, pero ninguno de ellos siguió estándolo el día 42 del tratamiento. La severidad de la enfermedad en este subgrupo se redujo significativamente ($p < 0.005$) a partir del día 14 del tratamiento.

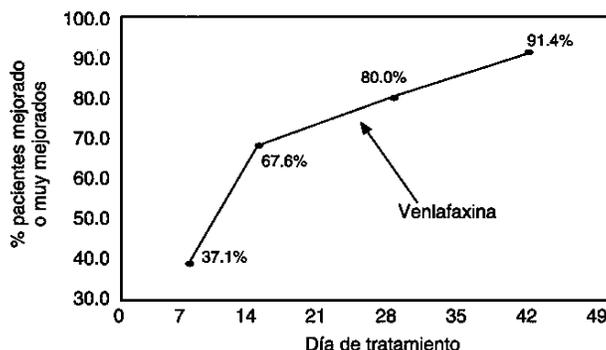


Figura 3. Mejoría global (CGI) a lo largo del tiempo.

CUADRO 7
Reducción promedio de la HAM-D entre una y otra visita (Pacientes > 60 años).

Visita basal		Reducción promedio			
Variable	(día 0)	Día 7	Al día 14	Al día 28	Al día 42
HAM-D					
Media	27.5	11.8	16.3	20.9	23.1
DE	7.4	8.3	9.7	7.7	6.7
Rango	16-42	1 a 27	3-34	9-34	12-34
N	12	12	12	12	12
Nivel sig.		0.0010	0.0005	0.0005	0.0005

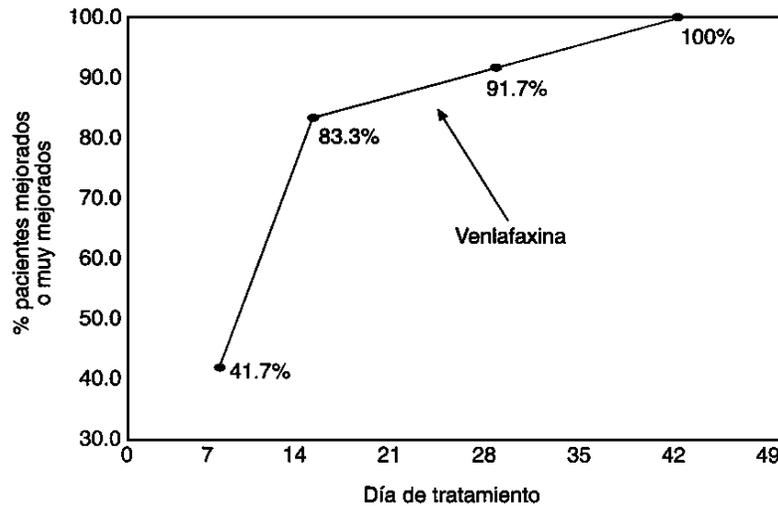


Figura 4. Mejoría global (CGI) a lo largo del tiempo pacientes mayores de 60 años.

Mejoría global (CGI)

El 37.1 % de los pacientes dijo sentirse “mucho muy mejorado” o “muy mejorado” el séptimo día del tratamiento, y este porcentaje se incrementó hasta 91.4 % (32 de los 35 pacientes que completaron el tratamiento) el día 42 del estudio (fig. 3). De los 35 pacientes, 23 (65.7 %) dijeron sentirse “mucho muy mejorados”, 9 (25.7 %) con “mucho mejoría”, 2 (5.7 %) “con muy poca mejoría” y 1 (2.9 %) “sin cambios” en la sintomatología. Ningún paciente dijo sentirse “un poco peor,” “mucho peor” o “muchísimo peor”. De los 12 pacientes del subgrupo de 60 o más años, 41.7 % indicaron sentirse “mucho muy mejorados” o “muy mejorados” al día 7 del tratamiento. Para el día 42 todos los pacientes se encontraban en esta categoría (fig. 4). Este subgrupo en particular, tuvo el incremento más importante en el porcentaje de los pacientes que indicaron estar “mucho muy mejorados” o “muy mejorados” entre los días 7 y 14 del tratamiento.

Respuesta clínica para cada grupo

El grupo de 35 pacientes que completó el tratamiento se dividió en tres subgrupos de acuerdo con la dosis final de venlafaxina con la que terminaron el estudio (día 42), según aparece en el cuadro 8.

CUADRO 8
Distribución de los pacientes de acuerdo con las dosis que recibieron

Dosis de venlafaxina, día 42 del tratamiento	No. de pacientes	%
37.5-75 mg	12	34.3
100-150 mg	17	48.6
175-300 mg	6	17.1
Total	35	100

El 33 % de los pacientes que tomó dosis de 37.5 a 75 mg, indicó que su condición general (según su tarjeta) era “me siento mejor”, 33 %, “mucho mejor”, 33 % “muchísimo mejor.” El 60 % de los pacientes que tomó dosis de 100 a 150 mg, indicó que su condición general era “me siento mejor”; 40 % “mucho mejor”, y no hubo ningún porcentaje para “muchísimo mejor”. El 50 % de los pacientes con dosis de 175 a 300 mg informaron que su condición general era la de “me siento mejor”, y 50 %, “mucho mejor”; no hubo ningún porcentaje para “muchísimo mejor.”

El tiempo promedio para empezar a sentir la mejoría fue (según las tarjetas de los pacientes) de 2 días en el grupo con dosis de 37.5 a 75 mg; de 10.6 días en el grupo con dosis de 100 a 150 mg, y de 42 días en el grupo con la dosis más alta. Empero, los resultados arriba mencionados en los grupos de 37.5 a 75 y de 175 a 300 mg deben analizarse con cautela toda vez que el número de tarjetas devueltas por los pacientes y los investigadores fue muy escaso (una por grupo).

La HAM-D para cada dosis

La tendencia en la evaluación de la HAM-D a través del tiempo se presenta en la figura 5. Con dosis de 37.5 a 75 mg, el valor promedio de la HAM-D fue de 26.7 puntos en la evaluación basal, y se redujo a 6.6 puntos al día 42. Con dosis de 100 a 150 mg el valor promedio de la HAM-D se redujo de 30.2 a 8.2 puntos el día 42 del tratamiento. Con dosis de 175 a 300 mg el valor promedio de la HAM-D se redujo de 33.2 a 10.5 puntos el día 42 del tratamiento.

Las tendencias son muy similares en los tres subgrupos así formados. Como era de esperarse en este tipo de estudio con dosis variables de medicamento, los pacientes que terminaron el estudio con la dosis más alta (de 175 a 300 mg) fueron los que se encontraban más afectados en la visita basal (con 33.2 puntos en promedio en la HAM-D). Del mismo modo, los pacientes que terminaron con la dosis más baja fueron los que estaban menos afectados al iniciarse el estudio (26.7 puntos en promedio en la HAM-D).

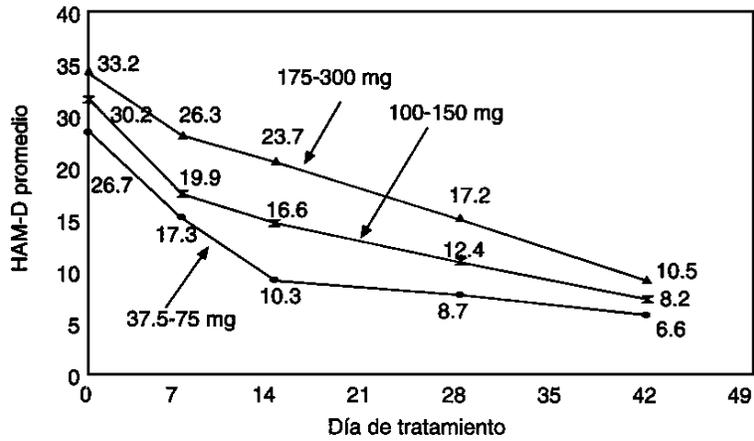


Figura 5. La HAM-D por dosis vs tiempo.

En los primeros dos grupos de tratamiento, las reducciones promedio en la HAM-D, a partir del día 7, fueron estadísticamente significativas de acuerdo con la prueba no paramétrica de datos emparejados de Wilcoxon (cuadro 9). En el grupo que recibió de 175 a 300 mg, las reducciones promedio en la HAM-D, a partir del día 28, fueron estadísticamente significativas. Los decrementos en el grupo de 175 a 300 mg no son confiables debido al número tan pequeño de pacientes que formó este grupo (n = 6).

Severidad de la enfermedad y mejoría global (CGI) con cada dosis

El 100 % de los pacientes con una dosis de 37.5 a 75 mg, indicaron haber estado moderadamente enfermos o peor cuando ingresaron al estudio; este valor se redujo a 0 % al día 42. El 100 % de los pacientes que tomaron la dosis de 100 a 150 mg, había estado moderadamente enfermo o peor en la evaluación basal; el valor se redujo a 12 % el día 42. El 100 % de los pa-

CUADRO 9
Reducción promedio de la HAM-D, entre una y otra visita, de acuerdo con las dosis que recibieron

Variable	Visita basal (Día 0)	Reducción promedio			
		Día 7	Al día 14	Al día 28	Al día 42
Dosis: 37.5-75mg					
HAM-D					
Media	26.7	9.4	16.4	18.1	20.2
DE	10.6	5.9	6.8	7.5	10.1
Rango	16-56	2-18	5-30	7-32	5-44
N	12	12	12	12	12
Nivel sig.		0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
Dosis: 100-150mg					
HAM-D					
Media	30.2	10.2	13.5	17.8	21.9
DE	7.5	9.8	10.2	11.9	10.1
Rango	19-44	1 a 32	0-34	7 a 34	1-40
N	17	17	17	17	17
Nivel sig.		0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
Dosis: 175-300mg					
HAM-D					
Media	33.2	6.8	9.5	16.0	22.7
DE	8.1	9.3	12.8	10.1	9.5
Rango	24-43	3 a 22	6 a 25	2-31	11-33
N	6	6	6	6	6
Nivel sig.		0.1875	0.2188	0.0313	0.0313

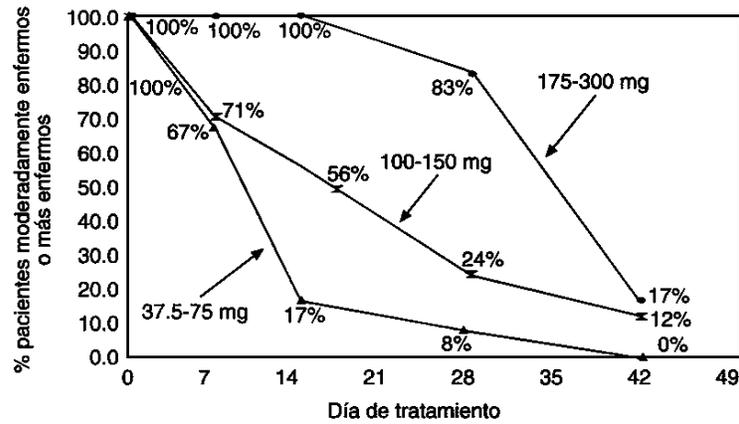


Figura 6. Severidad de la enfermedad (CGI) por dosis a lo largo del tiempo.

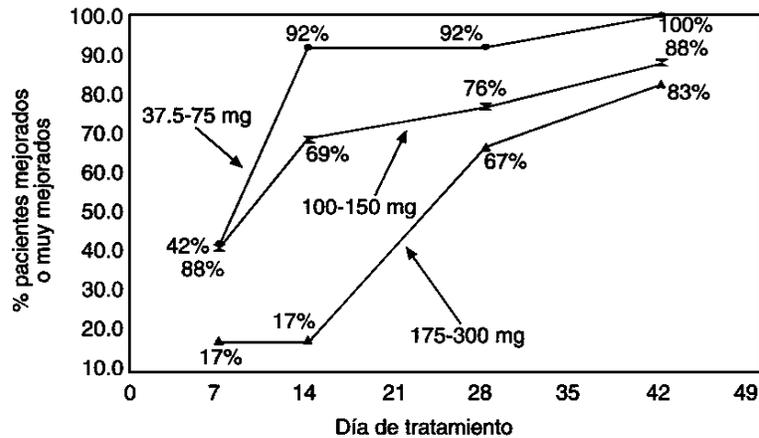


Figura 7. Mejoría global (CGI) por dosis a lo largo del tiempo.

cientes que tomaron la dosis de 175 a 300 mg, indicaron haber estado moderadamente enfermos o peor en la evaluación basal; el número disminuyó a 17 % el día 42 (fig. 6). En los grupos de tratamiento de 37.5 a 75 y de 100 a 150 mg, la severidad de la enfermedad se redujo significativamente ($p < 0.005$) a partir del día 7 del tratamiento. Empero, en el grupo que recibió de 175 a 300 mg, la disminución de la severidad de la enfermedad sólo fue significativa el día 42 del tratamiento. Esta falta de significancia estadística se debe, en parte, al tamaño tan reducido de la muestra ($n = 6$) en este grupo de alta dosificación (fig. 7).

Los pacientes con depresión resistente

Los pacientes con depresión resistente (definidos para los fines de este estudio como los que cambiaron el medicamento que tomaban por la venlafaxina, o los que tenían antecedentes de haber sido tratados con cualquier otra medicación antidepresiva por lo menos 6 meses antes de que empezara el estudio y después de haber recibido el diagnóstico de depresión mayor), contestaron otra página para las formas de registro de caso. Siete pacientes contestaron esta forma, de los cuales dos habían usado imipramina, fluoxetina y amitriptilina y uno había tomado desimipramina.

Seguridad del medicamento

Se evaluó a todos los pacientes (44) respecto a la evaluación de seguridad del medicamento. Hubo siete que abandonaron el estudio por haber tenido experiencias adversas (15.9 % de los casos). El cuadro 10 muestra la distribución por frecuencias del número de pacientes que experimentaron por lo menos un evento adverso, así como el número de pacientes que experimentaron por lo menos un evento adverso relacionado posible, probable o definitivamente con el medicamento. Veintiséis pacientes (59.1 %) presentaron por lo menos un evento adverso, posiblemente relacionado con la venlafaxina. Los pacientes experimentaron en total, 120 eventos adversos, algunos de los cuales los experimentaron más de una vez durante el estudio. Veintiocho pacientes experimentaron un total de 146 eventos adversos.

Los eventos adversos que tuvieron una incidencia mayor de 5 % en los 44 pacientes fueron: náusea (reportada por 31.8 % de los pacientes), constipación e insomnio (13.6 % cada uno), cefalea y vómito (11.4 % cada uno), boca seca (6.8 %). De los 12 pacientes del subgrupo de 60 o más años, 9 (75 %) tuvieron por lo menos un evento adverso (48 eventos adversos en este subgrupo), 7 (53.8 %) experimentaron por lo menos un

CUADRO 10
Resumen de las ocasiones en que experimentaron efectos adversos

	Venlafaxina	
	N	(%)
Número de pacientes que experimentaron eventos adversos		
No. de pacientes tratados	44	100.00
No. de pacientes con por lo menos un evento adverso	28	63.6
No. de pacientes con por lo menos un evento adverso relacionado con el tratamiento*	26	59.1
Número de eventos adversos		
Total de eventos adversos	146	
Total de eventos adversos relacionados con el tratamiento*	120	

* Nota: Un evento adverso fue definido como asociado al tratamiento cuando, en la opinión del investigador, se consideraba como posible, probable o definitivamente relacionado.

evento adverso posible, probable o definitivamente relacionado con la venlafaxina (de 30 eventos adversos posibles, probables o definitivamente asociados con la venlafaxina). Los eventos adversos con una incidencia mayor de 10 % fueron: náusea (41.7 %), cefalea, la reseca de la boca, insomnio y vómito (16.7 % cada uno).

No se reportaron eventos adversos serios a lo largo del estudio, pero los que se presentaron fueron la principal causa de que los pacientes abandonaran el estudio (15.9 % de 44 pacientes).

Por otro lado, prácticamente no hubo cambios estadísticamente significativos ($p = 0.3151$ y $p = 0.8352$) en el promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica al término del tratamiento (120.3/79.5), en comparación con la visita basal (123.3/79.8). Estos hallazgos no difieren de los expuestos cuando los pacientes son analizados por grupos de tratamiento. El promedio de la frecuencia cardíaca osciló de 77.8 latidos por minuto en la visita basal a 74.3 al final del tratamiento. Este decremento carece de significancia estadística ($p = 0.4339$). La frecuencia respiratoria tampoco experimentó cambios de importancia.

Los hallazgos en la frecuencia cardíaca y respiratoria fueron muy similares en los análisis de los tres grupos de tratamiento.

Análisis y discusión

La eficacia de la venlafaxina en los pacientes de 50 o más años se pone de manifiesto por los resultados obtenidos. En el subgrupo de pacientes con 60 o más años, los resultados fueron similares y se encuentran en concordancia con los resultados de otros (3,12). El rápido inicio de acción de la venlafaxina se relaciona con la dosis empleada, la cual depende de la intensi-

dad del cuadro depresivo de los pacientes. En términos generales, mientras mayor sea la gravedad del cuadro psiquiátrico, mayor será la dosificación utilizada. Se recomienda una dosis de 75 mg al día, dividida en dos tomas. Esta es también la dosis de mantenimiento de los pacientes más severamente afectados, una vez que han experimentado una mejoría clínica. La seguridad del medicamento en estos pacientes fue igualmente adecuada y no se vio afectada con una mayor incidencia de eventos adversos en este grupo de edad.

Especial atención mereció la vigilancia de posibles problemas de índole cardiovascular, pues algunos informes indican que aumenta la presión arterial en los pacientes que reciben venlafaxina (9). Por sus características, en este grupo de edad es más probable que se alteren las cifras tensionales. Nosotros no obtuvimos ninguna lectura de cifras tensionales elevadas durante la evaluación clínica de los pacientes; esto también coincide con los resultados obtenidos en otro estudio clínico controlado efectuado en pacientes mexicanos (8). Se recomienda vigilar adecuadamente la presión arterial de los pacientes que reciben venlafaxina.

Conclusiones

La venlafaxina es un antidepresivo seguro y eficaz para los pacientes ambulatorios con depresión mayor de 50 y más años, por iniciarse rápidamente su acción.

Agradecimientos

El Protocolo de Investigación para la realización de este trabajo fue desarrollado por personal científico de Wyeth-Ayerst Global Pharmaceuticals (Philadelphia, Pensilvania). El financiamiento provino igualmente de dicha casa farmacéutica.

REFERENCIAS

1. CARROLL BJ, FIELDING JM, BLASHKI TG: Depression rating scales. A critical review. *Arch Gen Psychiatry*, 28:361-66, 1973.
2. DIAZ-MARTINEZ A, BENASSINI O, ONTIVEROS A, GONZALEZ S, SALIN R, BAQUEDANO G, MARTINEZ RA: A randomized, open label comparison of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients. *Clinical Therapeutics*, 20:467-76, 1998.
3. GONZALEZ-RUELAS E, DIAZ-MARTINEZ A, MARTINEZ RA: An open assessment of the acceptability, efficacy and tolerance of venlafaxine in usual care settings. *Curr Ther Res*, 58:609-30, 1997.
4. GUY W: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised*. DHEW Pub. No. (ADM) 76-3:38, National Institutes of Mental Health, Rockville, 1976.
5. HAMILTON M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23:53-62, 1960.
6. KHAN A, FABRE LF, RUDELPH RL y cols: Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull*, 27:141-44, 1991.
7. MENDELS J, JOHNSTON R, MATTES J y cols: Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull*, 29:169-74, 1994.
8. MONTGOMERY SA: Venlafaxine: a new dimension in antidepressant pharmacotherapy (Academic Highlights). *J Clin Psychiatry*, 54:119-27, 1993.
9. NEMEROFF CB: Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J Clin Psychiatry*, 55(12, suppl):3-15, 1994.
10. SCHWEIZER E, FEIGHNER J, MANDOS L y cols: Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry*, 55:104-8, 1994.
11. SCHWEIZER E, WEISE C, CLARY C y cols: Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 11:233-36, 1991.
12. SHRIVASTAVA RK, COHN C, CROWDER J y cols: Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 14:322-29, 1994.