

Tolerabilidad de la desvenlafaxina en una muestra psiquiátrica ambulatoria española.

Tolerability of desvenlafaxine in a spanish psychiatric outpatient sample.

Leire Erkoreka^{a,b}, Ariane Arroita^a, Lucía Pérez-Cabeza^a, Bárbara Navarro^a

^a Centro de Salud Mental de Barakaldo. Red de Salud Mental de Bizkaia-Osakidetza.

^b Dpto. de Neurociencias, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea. Leioa (Bizkaia).

Resumen:

Introducción: La desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina introducido recientemente en España, con un perfil de tolerabilidad e interacciones potencialmente prometedor. Los datos disponibles sobre su perfil de efectos secundarios (ES) provienen principalmente de ensayos clínicos de fase III (ECA-III) realizados por el laboratorio, y no existen aún estudios en población española. El objetivo de este estudio es evaluar la incidencia de ES y discontinuación en población psiquiátrica española y compararlo con los datos disponibles.

Metodología: Se recogen variables demográficas y se administra la “Escala de Efectos Secundarios (UKU)” tras el período de titulación del fármaco en una muestra de pacientes psiquiátricos ambulatorios con clínica depresiva (n=39). Se compara la incidencia de ES y discontinuación con los resultados obtenidos en ECA-III.

Resultados: Los ES más frecuentes en nuestra muestra son “somnolencia/sedación” (10,25%) y “aumento de la sudoración” (10,25%). Comparándolo con los datos de ECA-III, se observa una incidencia significativamente más elevada de “dificultad de concentración” (7,69% vs 1,24%, p=0,0091) y “parestias” (7,69% vs 1,62%, p=0,03) y más baja de “nauseas/vómitos” (5,12% vs 32%, p=0,0007) y “cefaleas” (7,69% vs 23,37%, p=0,036). No hay diferencias significativas para el resto de ES ni la discontinuación.

Conclusiones: A pesar de estas diferencias, los datos provenientes de ECA-III parecen en general extrapolables a población española. En relación a beneficios que aporta respecto a otros fármacos disponibles, y en base a la literatura existente, podemos extraer que desvenlafaxina posee un perfil de secundarismos sexuales más benigno y menor aumento de peso.

Palabras clave: o-desmetilvenlafaxina, agentes antidepresivos, efectos adversos, trastorno depresivo.

Abstract:

Introduction. Desvenlafaxine is a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor recently approved in Spain, with a potentially promising tolerability and interaction profile.



Most available data on side-effects are based on phase III clinical trials (RCT-III) carried out by laboratories, and there are still no tolerability studies on Spanish population. Therefore, the aim of this study is to evaluate the side effects incidence and discontinuation rate in a Spanish psychiatric setting and compare them with data from RCT-III.

Methods: Demographic variables are collected and the “UKU side effects rating scale” is administered after drug titration period in a psychiatric outpatient sample with depressive symptomatology (n=39). The incidence of side effects and discontinuation rate are then compared with the results obtained from RCT-III.

Results: The most frequently reported side effects in our sample are “sleepiness/sedation” (10,25%) and “increased tendency to sweating” (10,25%). In comparison with results from RCT-III, there is a significantly greater incidence of “concentration difficulties” (7,69% vs 1,24%, $p=0,0091$) and “paraesthesias” (7,69% vs 1,62%, $p=0,03$) and a lower incidence of “nausea/vomiting” (5,12% vs 32%, $p=0,0007$) and “headache” (7,69% vs 23,37%, $p=0,036$) in the Spanish sample. There are no statistically significant differences among the rest of SE or discontinuation rate.

Conclusions: Despite these differences, results obtained from RCT-III seem to be comparable to Spanish population. Regarding potential advantages of desvenlafaxine with respect to other pharmacologic alternatives, and based on available literature, the former has apparently a better sexual side-effect profile and weight gain is less common than with other antidepressants.

Key words: o-desmethylvenlafaxine, antidepressive agents, adverse effects, depressive disorder.

Introducción

La desvenlafaxina, fármaco inhibidor de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN), fue comercializada en España a finales del año 2013 bajo el nombre comercial de Pristiq®. Se trata del principal metabolito activo de la venlafaxina, y su comercialización venía precedida por la experiencia en otros países en los que, desde su aprobación por la US Food and Drug Administration (FDA) en el año 2008, había ido siendo autorizada. En la campaña de *marketing* en nuestro país se destacaron principalmente sus ventajas en relación a la tolerabilidad y perfil de interacciones, al tratarse de un fármaco que había demostrado poca afinidad *in vitro* por receptores muscarínicos, H₁ histaminérgicos y α_1 adrenérgicos, así como un metabolismo hepático marginal. Casi el 50% del fármaco se excreta inalterado por orina, y el 50% restante se metaboliza mediante conjugación y a través del citocromo P450 (3A4)^{1,2}.

No obstante, la bibliografía publicada sobre el perfil de efectos secundarios (ES) del fármaco proviene principalmente de los ensayos clínicos de fase III (ECA-III) financiados por el laborato-

rio que comercializa el fármaco^{3,9}, exceptuando dos trabajos independientes que valoran la tolerabilidad del fármaco en población psiquiátrica general. El primero es un estudio australiano que la compara con venlafaxina, y en el que se destaca que a igual eficacia, la incidencia de náuseas es menor con desvenlafaxina¹⁰. El segundo es un ensayo clínico de fase IV llevado a cabo en la India en el que se compara con escitalopram, y que concluye que aunque desvenlafaxina está asociada con mayor frecuencia a la aparición de náuseas, no hay diferencias estadísticamente significativas en la incidencia general de ES¹¹. No consta ninguna publicación hasta el momento sobre experiencia en población española.

Se decide, por lo tanto, estudiar en un contexto de práctica clínica habitual la incidencia de ES atribuibles a la instauración de tratamiento con desvenlafaxina así como la tasa de discontinuación, utilizando la “Escala de Efectos Secundarios (UKU)”. Posteriormente se comparará con los datos de tolerabilidad y discontinuación obtenidos en los ECA-III. Se trata del primer estudio que valora la tolerabilidad de desvenlafaxina en población española.

Material y métodos

Muestra y ámbito de estudio

El estudio se lleva a cabo en el Centro de Salud Mental de Barakaldo (Bizkaia), que atiende a una población de aproximadamente 10000 habitantes. Se incluyen todos los pacientes mayores de 18 años con sintomatología depresiva, que a criterio del psiquiatra de referencia puedan beneficiarse del tratamiento con desvenlafaxina, tanto procedentes de tratamiento con otro anti-depresivo como de nueva instauración. Se decide no excluir a ningún paciente en base a tratamientos o patologías concomitantes ni en base al diagnóstico psiquiátrico principal, para que la muestra sea lo más representativa posible de la práctica clínica habitual. El reclutamiento se ha realizado entre enero y junio del 2014.

Variables

La recogida de datos se realiza tras la finalización del período de titulación del fármaco. Se administra la “Escala de Efectos Secundarios (UKU)”, cuestionario heteroaplicado que incluye 54 ES, su gravedad (puntuada del 0 al 3), la probabilidad de relación causal (“improbable”, “posible”, “probable”), la interferencia de dichos efectos sobre el funcionamiento del paciente (puntuado del 0 al 3) y la consecuencia de esta interferencia (“sin cambios”, “tratamiento de los efectos secundarios”, “ajuste de dosis” o “retirada”). Se incluyen los ES cuya relación causal se considere “posible” o “probable”.

Además del cuestionario, se recogen la edad y género del paciente, la dosis de desvenlafaxina y la del resto de fármacos que está tomando en ese momento.

Muestra de referencia

La comparación se realiza con los datos acerca de la incidencia de ES y discontinuación de desvenlafaxina que publicó la FDA en el documento de “Información completa de prescripción”¹². Se remite a los datos obtenidos en los ECA-III, realizados en varios países europeos (Croacia, Estonia, Finlandia, Letonia, Lituania, Polonia, Rumania y Eslovaquia) y en Sudáfrica. Comparan la eficacia y tolerabilidad del fármaco frente a placebo durante 8 semanas, recogiendo los ES que a cualquier dosis fija de desvenlafaxina (50, 100,

200 y 400 mg) presenten una incidencia superior al 5% y superior también al doble de su frecuencia de aparición con placebo. Dado que los datos están desglosados según la dosis, se analizan únicamente aquellos relativos a las dosis utilizadas en este estudio, entre 50 y 200 mg/d.

Análisis estadístico

Se realiza un análisis descriptivo de las variables utilizando el IBM SPSS Statistics 20, calculándose la media y la desviación estándar en el caso de las variables cuantitativas, y el porcentaje en el caso de las cualitativas. La comparación de la incidencia de ES y el porcentaje de discontinuación del fármaco se realiza mediante la prueba chi cuadrado con corrección de Yates.

Resultados

Las características de la muestra están reflejadas en la Tabla 1. La incidencia de ES y la tasa de discontinuación se expresan en la Tabla 2. Recoge únicamente los ES aparecidos en la muestra española o en la muestra de referencia, siguiendo el formato y orden de la UKU. Los ES más frecuentes en la muestra española son la “somnolencia/sedación” y el “aumento de la sudoración”, seguidos de “dificultad de concentración”, “tensión/inquietud”, “parestias”, “disminución de la salivación”, “palpitaciones/taquicardia” y “cefalea”. Comparándolo con los datos de los ECA-III, destaca que la “dificultad de concentración” y las “parestias” son significativamente más frecuentes en población española, mientras que las “náuseas/vómitos” y las “cefaleas” lo son en la muestra de referencia, siendo además los ES con incidencia más elevada en dicha población.

Discusión

En primer lugar cabe destacar que aunque el perfil de ES más frecuentes difiere ligeramente entre ambas muestras, las incidencias observadas en la gran mayoría y la tasa de discontinuación del fármaco se mantienen en un rango similar. Por lo tanto, se podría concluir que la información referente a ES y discontinuación obtenida de los ECA-III, y que es la que maneja el laboratorio que comercializa el fármaco, es, con ciertos matices, extrapolable a población clínica española.

Otro aspecto de interés sería conocer en qué medida este nuevo fármaco aporta beneficios



en relación a su tolerabilidad respecto a otras alternativas farmacológicas disponibles. En este sentido, es llamativo que los datos publicados sobre incidencia de ES de distintos antidepressivos varía enormemente entre autores, dificultando realizar comparaciones rigurosas. Anderson et al¹³, por ejemplo, que analizan retrospectivamente la incidencia de “efectos secundarios emergentes durante el tratamiento” de una cohorte de pacientes estadounidenses, obtienen unas cifras de cefaleas, náuseas, agitación, sedación y disfunción sexual del 4%, 2,6%, 0,2%, 0,6% y 0,3% respectivamente para fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); y del 5%, 3,7%, 0,3%, 0,8% y 0,3% respectivamente para IRSN. Por el contrario, Papakostas¹⁴, en una revisión del 2010, menciona incidencias más elevadas, más coherentes con nuestra impresión clínica, y similares a las detectadas en este estudio. Describe que la aparición de náuseas en tratamiento con ISRS ocurre en un 14% de casos, que esta frecuencia es similar a la duloxetine, e inferior a la venlafaxina. Respecto al insomnio, menciona una incidencia del 16% con ISRS, que asegura es comparable a la de los IRSN. En relación al aumento de peso (→7% del peso basal), señala que ocurre en un 16% de pacientes en tratamiento con venlafaxina al cabo de un año, frente al 16-19% observado con ISRS. Finalmente, destaca que los pocos estudios que han comparado el efecto de los distintos fármacos en la esfera sexual con-

cluyen que la incidencia de disfunción sexual es similar entre ISRS e IRSN, aunque no menciona cifras concretas. No obstante, en otro estudio realizado en varios países europeos, entre ellos España, situaron la prevalencia de disfunción sexual asociada al tratamiento con antidepressivos ISRS e IRSN en un 46,4% entre los hombres y un 52,1% entre mujeres¹⁵.

En este contexto, y teniendo en cuenta los datos de este estudio y de la muestra de referencia, podría concluirse que las principales aportaciones de la desvenlafaxina en relación al perfil de ES serían una menor ganancia ponderal (aunque este aspecto habría que revisarse con el uso a más largo plazo) y un perfil de secundarismos más benigno en la esfera sexual.

Finalmente, señalar como principal limitación del estudio el tamaño muestral; sería interesante poder aumentarlo en nuestro medio o en poblaciones comparables continuando con una recogida rigurosa de ES atribuibles al fármaco mediante la escala UKU u otras similares. Respecto a la heterogeneidad diagnóstica y en relación a tratamientos concomitantes, se considera que aunque ha prevalecido el interés por lograr una muestra representativa de la práctica clínica habitual, quizá sería conveniente controlar estas variables o realizar un análisis por subgrupos si se dispusiera de una muestra más amplia.

Correspondencia

Leire Erkoreka • leire.erkorekagonzalez@osakidetza.net
CSM de Barakaldo • C/ La Felicidad 9 • 48901 Barakaldo (Bizkaia)
Tel.: 946 007 835 • Fax: 946 007 846

Bibliografía

1. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci*. 2014; 11(3-4): 37-42.
2. Cardoner Álvarez N. Desvenlafaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor: revisión de la literatura. *Psiquiatr Biol*. 2013; 20(1-2): 2-7.
3. Boyer P, Montgomery S, Lepola U, Germain JM, Brisard C, Ganguly R, et al. Efficacy, safety and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/d for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008; 23: 243-253.
4. Clayton A, Kornstein SG, Rosas G, Guico-Pavia C, Tourian KA. An integrated analysis of the safety and tolerability of desvenlafaxine compared with

- placebo in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectr.* 2009; 14(4): 183-195.
5. Liebowitz MR, Tourian KA. Efficacy, safety and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/d for the treatment of major depressive disorder: a systematic review of clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* [revista electrónica] 2010; 12(3). [accedido 18 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.psychiatrist.com/PCC/article/Pages/2010/v12n03/09roo845blu.aspx>
 6. Tourian KA, Pitrosky B, Padmanabhan SK, Rosas GR. A 10-month, open-label evaluation of desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder. *Prim Care Companion CNS Disord.* [revista electrónica] 2011; 13(2). [accedido 18 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.psychiatrist.com/PCC/article/Pages/2011/v13n02/10mo0977blu.aspx>
 7. Dunlop BW, Reddy S, Yang L, Lubaczewski S, Focht K, Guico-Pabia CJ. Symptomatic and functional improvement in employed depressed patients. A double-blind clinical trial of desvenlafaxine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 569-576.
 8. Clayton AH, Reddy S, Focht K, Musgnung MS, Fayyad R. An evaluation of sexual functioning in employed outpatients with major depressive disorder treated with desvenlafaxine 50 mg or placebo. *J Sex Med.* 2013; 10: 768-776.
 9. Kornstein SG, Clayton A, Bao W, Guico-Pabia CJ. Post hoc analysis of the efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/day in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *Menopause.* 2014; 21(8): 799-806.
 10. Coleman KA, Xavier VY, Palmer TL, Meaney JV, Radalj LM, Canny LM. An indirect comparison of the efficacy and safety of desvenlafaxine at the Australian approved doses. *CNS Spectr.* 2012; 17(3): 131-141.
 11. Maity N, Ghosal MK, Gupta A, Sil A, Chakraborty S, Chatterjee S. Clinical effectiveness and safety of escitalopram and desvenlafaxine in patients of depression with anxiety: a randomized, open-label controlled trial. *Indian J Pharmacol.* 2014; 46(4): 433-437.
 12. U.S. Food and Drug Administration. Pristiq: Full prescribing information. [Internet] Revised 2011 Jul [accedido 13 Jul 2014]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021992s030lbl.pdf
 13. Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US Claims Study. *Clin Ther.* 2012; 34(1): 113-123.
 14. Papakostas GI. The efficacy, tolerability and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry.* [revista electrónica] 2010; 71 [suppl E1]: e03. [accedido 5 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2010/v71e01/v71e0103.aspx>
 15. Williams VSL, Edim HM, Hogue SL, Fehnel SE, Baldwin DS. Prevalence and impact of antidepressant-associated sexual dysfunction in three European countries: replication in a cross-sectional patient survey. *J Psychopharmacol.* 2010; 24(4): 489-496.

Tabla 1. Características de la muestra (n=39)

<i>Sexo</i>	
Mujeres	25 (64,1%)
Hombres	14 (35,9%)
<i>Edad</i>	
	52,82 ±11,8
<i>Dosis desvenlafaxina</i>	
50 mg	12 (30,8%)
100 mg	21 (53,8%)
150 mg	3 (7,7%)
200 mg	3 (7,7%)
<i>Tratamiento psiquiátrico concomitante</i>	
BZD	15 (38,5%)
AD	1 (2,6%)
AP	3 (7,7%)
≥ 2 fármacos	16 (41%)

AD: antidepresivo, AP: antipsicótico, BZD: benzodiacepina.

Los datos están presentados como media ± desviación estándar para la variable edad, y como n (%) para el resto de variables.



Tabla 2. Efectos secundarios (UKU) y discontinuación del tratamiento

	Muestra española (n=39)	Muestra de referencia (ECA-III) (n=1048)	Two-tailed p value
<i>Efectos secundarios (UKU)</i>			
Dificultad de concentración	7,69%	1,24%	0,0091
Astenia/lasitud/fatigabilidad	5,12%	9,25%	0,55
Somnolencia/sedación	10,25%	8,39%	0,9
Alteraciones mnésicas	5,12%	-	-
Tensión/inquietud	7,69%	5,34%	0,78
Disminución de la duración del sueño	2,25%	11,73%	0,13
Hipercinesia	2,25%	-	-
Temblor	2,25%	4,48%	0,86
Parestesias	7,69%	1,62%	0,03
Trastornos de la acomodación	0%	2%	0,76
Disminución de la salivación	7,69%	16,31%	0,22
Náusea/vómito	5,12%	32%	0,0007
Diarrea	0%	2,57%	0,62
Estreñimiento	0%	2,67%	0,6
Alteraciones de la micción	0%	0,4%	0,7
Vértigo	2,25%	2,38%	0,94
Palpitaciones/taquicardia	7,69%	3,05%	0,25
Aumento de la sudoración	10,25%	12,78%	0,82
Exantemas	5,5%	1,24%	0,17
Aumento de peso	5,12%	-	-
Pérdida de peso	2,25%	1,24%	0,47
Cefalea	7,69%	23,37%	0,036
Menorragia	2,25%	-	-
Disminución del deseo sexual	5,12%	5%*	0,98
Disfunción eréctil	5,12%	5,59%*	0,91
Disfunción eyaculatoria	2,25%	4,54%*	0,86
Disfunción orgásmica	2,25%	1,38%**	0,54
<i>Discontinuación del tratamiento</i>			
<i>Reducción de dosis</i>	12,8%	12%	0,88
	10,3%	-	-

ECA-III: ensayos clínicos de fase III

Valores p obtenidos de la prueba chi cuadrado con corrección de Yates

*porcentaje basado en la muestra masculina (n=396)

**porcentaje basado en la muestra femenina (n=652)

- Recibido: 17/04/2015.
- Aceptado: 01/06/2015.