

Revisión

Desvenlafaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor: revisión de la literatura

Narcís Cardoner Álvarez*

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge, CIBERSAM, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 abril de 2013

Aceptado el 9 mayo de 2013

*Palabras clave:*Desvenlafaxina
IRSN
Trastorno depresivo mayor
Citocromo P450

RESUMEN

La desvenlafaxina (DESV) es un nuevo antidepresivo incluido entre los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Distintos ensayos clínicos controlados han demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes adultos con trastorno depresivo mayor. Estos estudios han evaluado la eficacia de la DESV en dosis que oscilan entre 50 y 400 mg/día. No obstante, la dosis terapéutica de DESV se ha establecido en 50 mg/día, sin que se demuestren beneficios terapéuticos adicionales con dosis superiores. Con esta dosis, el perfil de tolerabilidad y seguridad de DESV es muy favorable, hecho que se asocia a un mínimo impacto en el sistema enzimático del citocromo P450, que aporta la ventaja adicional de un bajo riesgo de interacciones farmacológicas. En esta revisión se resumen los datos farmacológicos de DESV y los resultados preclínicos y clínicos sobre su eficacia y su seguridad.

© 2013 Publicado por Elsevier España, S.L.

Desvenlafaxine, a New SNRI for the Treatment of Major Depression: A Literature Review

ABSTRACT

Desvenlafaxine (DESV) is a new antidepressant within the group of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI). Various controlled clinical trials have demonstrated its efficacy in the treatment of adult patients with a major depressive disorder. These studies have evaluated the efficacy of DESV in doses that varied between 50 mg and 400 mg/day. However, the therapeutic dose of DESV has been established at 50 mg/day, with no additional therapeutic benefits being observed at higher doses. The tolerability and safety profile of DESV at this dose is very favourable, a fact that is associated with a minimal impact on the cytochrome P450 system which gives it the additional advantage of a lower risk of pharmacokinetic interactions. This review provides a summary of the pharmacological data of DESV, as well as the pre-clinical and clinical results on its efficacy and safety.

© 2013 Published by Elsevier España, S.L.

Keywords:
Desvenlafaxine
SNRI
Major depressive disorder
Cytochrome P450

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es la enfermedad que cursa con la mayor carga respecto a los años de vida perdidos por discapacidad¹ en todo el mundo. Se ha estimado una prevalencia de vida del 12,8% en el conjunto de la Unión Europea, prevalencia que se sitúa en el 10,5% en España^{2,3}. En un porcentaje importante de los casos, el TDM puede presentar un curso clínico crónico, con una importante

repercusión en la salud física y disminución de la calidad de vida, y cursar con un marcado deterioro funcional³.

Actualmente disponemos de un importante número de fármacos antidepresivos, con diferentes mecanismos de acción, que han demostrado su eficacia en el tratamiento de esta afección. Sin embargo, esta eficacia es, en muchos casos, subóptima y nos enfrentamos a grados de respuesta al tratamiento insuficientes. El STAR*D, un gran ensayo independiente, diseñado y realizado en Estados Unidos por el National Institute of Mental Health (NIMH), que presentaba como objetivo evaluar la efectividad de distintas estrategias terapéuticas, demostró que sólo un 50% de los pacientes con un episodio depresivo mayor tratados con citalopram presentaban respuesta a este tratamiento, cifra que se

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ncardoner@gmail.com (N. Cardoner Álvarez).

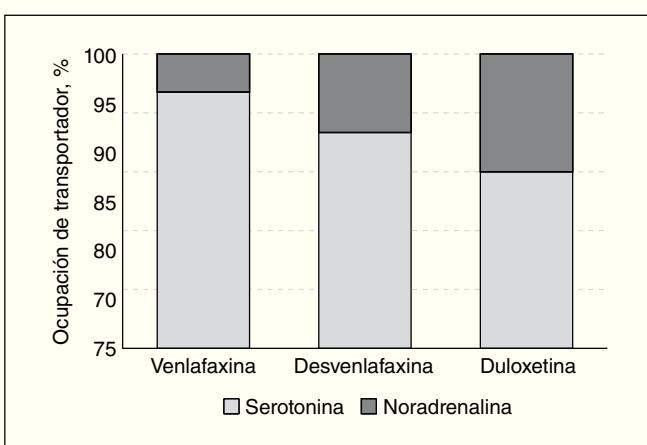


Figura 1. Tasa de ocupación de transportador de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

reducía hasta el 30% al evaluar la tasa de remisión⁴. En ensayos posteriores del mismo estudio, se comprobó que el cambio o la combinación de distintas estrategias antidepresivas conducía a un aumento, aunque leve, en las tasas de remisión, sin que hubiera una clara superioridad de alguna de las estrategias ensayadas⁵. Es decir, los resultados del tratamiento de la depresión no siempre llegan a ser suficientemente satisfactorios y de momento no se dispone de estrategias terapéuticas superiores a otras, por lo que hay una clara necesidad de que se desarrollen nuevas opciones de tratamiento.

En este contexto, la incorporación de un nuevo antidepresivo al conjunto de opciones terapéuticas farmacológicas de las que dispone el clínico frecuentemente se acompaña de interrogantes sobre si el nuevo fármaco aportará ventajas adicionales o no. Además del indudable beneficio que puede suponer contar con una nueva alternativa para el tratamiento de los pacientes con depresión, el clínico se pregunta qué aspectos específicos del nuevo fármaco aportan un beneficio añadido sobre los antidepresivos que ya conoce y utiliza. Esta revisión tiene como objetivo proporcionar información actualizada sobre la desvenlafaxina (DESV), un nuevo antidepresivo incluido entre los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) que se comercializa en nuestro medio para el tratamiento de pacientes adultos con TDM. Con este fin, se resumen los datos farmacológicos y los resultados preclínicos y clínicos sobre su eficacia y su seguridad.

Perfil farmacológico de la desvenlafaxina

Perfil farmacodinámico

La DESV es el tercer IRSN comercializado en nuestro medio para el tratamiento del TDM. La DESV es el principal metabolito activo de la venlafaxina, una base libre conocida también como O-desmetilvenlafaxina. A pesar de tratarse del metabolito de un fármaco antidepresivo bien conocido, la DESV se caracteriza por perfiles farmacocinético y farmacodinámico bien diferenciados, que la distinguen marcadamente de los otros dos antidepresivos de su misma clase disponibles en nuestro medio (venlafaxina y duloxetina). Los estudios preclínicos han demostrado con claridad que la DESV inhibe la recaptación neuronal de serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) y, en mucho menor grado, dopamina⁶. La DESV se puede distinguir de los otros IRSN por su potencia de ocupación de los transportadores de 5-HT y NE (fig. 1). Se ha calculado que para la DESV el cociente de actividad sobre ambos transportadores es 1:14, que la sitúa entre la venlafaxina (1:30) y la duloxetina (1:9)⁷. Es decir, la DESV, en comparación con el fármaco del que deriva, tiene una afinidad por el transportador de NE relativa-

mente más alto, mientras que su afinidad por el transportador de 5-HT es menor, por lo que su razón NE/5-HT se situaría más cerca del de la duloxetina^{6,8,9}. Por ello, la DESV presenta una actividad como inhibidor de ambos transportadores (actividad dual) más equilibrada desde las dosis terapéuticas iniciales. También, destaca que la DESV no tiene actividad inhibidora de la monoaminoxidasa y no muestra *in vitro* afinidad por los receptores muscarínicos-colinérgicos, histaminérgicos H₁ o adrenérgicos alfa-1¹⁰.

Perfil farmacocinético

Una característica fundamental que podría diferenciar la DESV de otros antidepresivos es su perfil metabólico. Este se caracteriza por la ausencia de un efecto clínicamente significativo en la actividad enzimática del citocromo P450 (CYP) y una interacción inapreciable con la glucoproteína de permeabilidad (P-GP). Se debe tener en cuenta ambas características, ya que son de suma importancia para entender, especialmente, el perfil seguridad y tolerabilidad de este nuevo fármaco. En la tabla 1 se incluye un resumen de las principales características farmacocinéticas de la DESV.

La DESV se excreta en mayor proporción por vía urinaria de forma inalterada (45%), mientras que en una proporción menor se metaboliza por glucuronidación (< 25%). La glucuronidación es un proceso de alta capacidad metabólica que está sujeto a bajo riesgo de interacciones farmacológicas con relevancia clínica, en especial si lo comparamos con el metabolismo dependiente de la actividad enzimática del CYP¹¹. Distintos estudios han demostrado que la DESV se metaboliza en una proporción muy baja por el sistema CYP¹². La isoenzima de la CYP que contribuye en mayor medida al metabolismo oxidativo de la DESV es la CYP3A4; no obstante, menos de un 5% de la metabolización total de la DESV depende de esta isoenzima¹⁰. A este hecho añadimos que la DESV no es sustrato de otras isoenzimas relevantes en el metabolismo de los antidepresivos, como CYP2D6. Sus mínimas dependencia e influencia en este sistema metabólico hacen que la DESV suponga un riesgo de interacciones farmacológicas muy pequeño, es decir, que se produzcan fenómenos de inducción o inhibición enzimática con el uso concomitante de DESV y otros fármacos.

Por otro lado, se ha observado que determinadas variantes genéticas de las isoenzimas CYP conducen a distintos patrones de metabolización de fármacos, por lo que podemos hablar de metabolizadores extensivos y lentos. En este contexto, la DESV estaría menos expuesta a este fenómeno; una serie de estudios farmacocinéticos describen que las concentraciones plasmáticas de DESV serían menos susceptibles a variación tanto en metabolizadores lentos del CYP2D6 como en pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros medicamentos que actúen como sustrato de este sistema enzimático^{10,13-15}. Recientemente, esta expectativa se ha demostrado en un estudio en el se observó que, en los metabolizadores lentos de CYP2D6, la administración de 75 mg

Tabla 1
Perfil farmacocinético de la desvenlafaxina

Absorción	
Biodisponibilidad oral	80%
Vida media	11 h
T _{max}	7,5 h
Toma con comida	Efectos mínimos
Distribución	
Unión a proteínas	30%
Metabolismo	
Ruta metabólica principal	Glucuronidación
CYP3A4	Vía metabólica menor
CYP2D6	Inhibición mínima
Metabolitos	3 (inactivos)
Sistema de transporte P-GP	No inhibe ni es sustrato
Eliminación	
Ruta principal	El 45% sin modificar en orina

P-GP: glucoproteína de permeabilidad; T_{max}: tiempo hasta la concentración plasmática máxima. Datos derivados de Alfinito et al⁷.

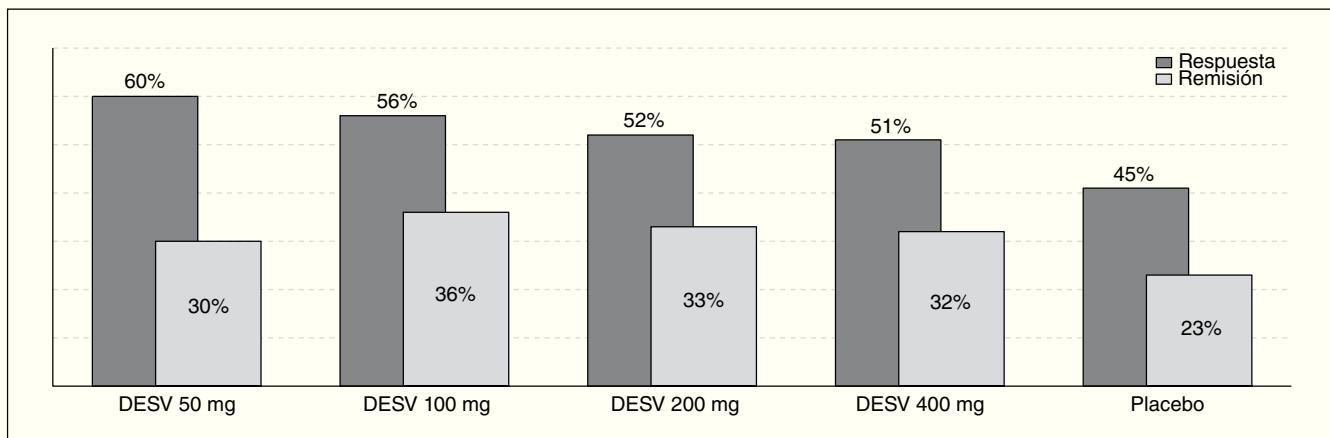


Figura 2. Tasas de respuesta y remisión con desvenlafaxina (DESV) en distintas dosis.

de venlafaxina de liberación prolongada (ER) se asociaba a concentraciones plasmáticas elevadas de venlafaxina y bajas de sus metabolitos, mientras que la farmacocinética de 50 mg de DESV no se vio afectada¹⁰. En esta línea, se ha comprobado que las tasas de remisión o respuesta a fármacos antidepresivos metabolizados por el sistema CYP puede reducirse en los sujetos con un patrón de metabolización rápido¹⁶. En el caso de la DESV, las interacciones farmacológicas y las variantes genéticas relacionadas con el sistema CYP no tendrían un impacto significativo en la respuesta terapéutica ni en el patrón de efectos secundarios.

Otras ventajas derivadas del perfil metabólico es que, debido a la relativa independencia de su metabolismo de la función hepática, no es necesario ajustar la dosis de DESV cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática. En el caso de alteraciones en la función renal, solo se recomienda la reducción de la dosis a 50 mg a días alternos en los casos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de cratina en 24 h < 30 ml/min).

La unión a proteínas plasmáticas de la DESV es baja (30%) e independiente de la concentración de fármaco⁷. La unión a proteínas afecta de manera marcada a los fármacos con índices terapéuticos estrechos como la warfarina¹⁷. Los fármacos que se unen intensamente a proteínas pueden desplazar a otros medicamentos que también presentan una unión alta a proteínas¹⁸. Por otro lado, una unión baja a proteínas indica más fármaco disponible para pasar a través de la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, más posibilidades de acceder a los potenciales sitios de acción.

Otro aspecto relacionado con el perfil metabólico que caracteriza la DESV es su escasa relación con la actividad de la P-GP. La P-GP favorece el transporte de diferentes sustratos a través de membranas intracelulares y extracelulares y está asociada a la resistencia a distintos fármacos, ya que afecta a la absorción sistémica y la penetración en el SNC de fármacos comunes, como algunos antidepresivos^{12,19}. Estudios *in vitro* han demostrado que la DESV no inhibe la actividad ni actúa como sustrato de la P-GP. En contraste, un estudio comparativo de las interacciones entre diferentes antidepresivos (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina, sertralina, paroxetina, venlafaxina y sus metabolitos principales, como la DESV) detectó efectos inhibitorios de la P-GP *in vitro*²⁰. De los antidepresivos y sus metabolitos, únicamente la DESV no tuvo efecto inhibitor significativo, incluso con concentraciones superiores a las terapéuticas²⁰.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia clínica

La eficacia de la DESV para el tratamiento del TDM se ha establecido en una serie de estudios aleatorizados a corto plazo (8 semanas),

ensayos controlados con placebo a doble ciego, que utilizaron tanto dosis fijas²¹⁻²⁴ como flexibles²⁵⁻²⁷. Asimismo, disponemos de estudios que demuestran la eficacia de DESV en el tratamiento a más largo plazo y en la prevención de recaídas^{28,29}.

En los ensayos en que se evaluaron dosis fijas, se compararon distintas dosis de DESV (50, 100, 200 y 400 mg/día) con placebo. En la mayoría de los estudios, la variable principal de eficacia fue el cambio de la puntuación total del HAMD-17 (escala de Hamilton para la depresión de 17 ítems) entre el inicio y el final del tratamiento. En ellos la DESV ha demostrado una eficacia superior al placebo, aunque los resultados no concordaron entre las distintas dosis utilizadas. La reducción de la puntuación del HAMD-17 osciló entre 12 y 13 puntos con 50 mg/día; entre 11 y 13 con 100 mg/día, y entre 9 y 12 con 200 mg/día. Respecto a las tasas de respuesta, fueron de un 55-65% para DESV 50 mg/día, un 45-51% con 100 mg/día, un 45-60% con 200 mg/día, un 48-56% con 400 mg/día y un 35-50% con placebo. Por su parte, las tasas de remisión fueron de un 34-37% con DESV a 50 mg/día, un 30-45% con 100 mg/día, un 28-60% con 200 mg/día y un 32-56% con 400 mg/día, mientras que el placebo mostró una tasa de remisión de un 19-29%²¹⁻²⁴. La valoración de los resultados de estos estudios no respalda la idea de que haya una ventaja terapéutica dependiente de la dosis de DESV. Esta apreciación queda corroborada por los resultados de los estudios controlados a dosis flexibles, en los que la utilización de DESV en dosis altas, 100-400 mg/día, no llegó en general a mostrar mejoras significativas respecto a placebo²⁵⁻²⁷.

Sin embargo, el análisis combinado de todos los ensayos³⁰ sí demuestra que el cambio medio de las puntuaciones de la HAMD-17 a las 8 semanas es significativamente superior con DESV (reducción media, 11,2 puntos) respecto al grupo de placebo (reducción media, 9,4). Esta diferencia se establece a partir de la segunda semana de tratamiento y se mantiene desde esa misma semana. Es decir, a pesar de los resultados negativos o poco consistentes, especialmente de los ensayos a dosis flexibles, los resultados del análisis combinado confirman la eficacia de la DESV en el tratamiento del TDM. Este análisis puso nuevamente de manifiesto que no se aprecian diferencias en la eficacia en relación con las distintas dosis de DESV utilizadas. Concretamente, la tasa general de respuesta fue del 53% y la de remisión, del 32%, sin que se aprecie una ventaja significativa con dosis superiores (fig. 2). Por lo tanto, los estudios no han demostrado que dosis de DESV > 50 mg/día aporten beneficios, hecho que ha llevado a establecer que la dosis terapéutica de DESV debe oscilar entre 50 y 100 mg/día. Además, estudios recientes han confirmado que la dosis de 50 mg es la dosis mínima eficaz al evaluar la efectividad de dosis de 25 y 10 mg, que no mostraron más eficacia que el placebo^{31,32}.

Apenas se dispone de estudios que comparan la DESV con otros antidepresivos. En concreto, los escasos datos con que contamos deri-

van de dos estudios agrupados que comparan la DESV de forma indirecta con estudios previos de otros antidepresivos^{27,33} y un único estudio que compara de forma directa DESV con escitalopram³⁴. Los estudios agrupados comparan DESV con ensayos que incluían venlafaxina de liberación retardada y otro con duloxetina³³. A pesar de que estos estudios no se diseñaron para detectar explícitamente diferencias entre fármacos, en ambos no se observaron diferencias de eficacia significativas entre la DESV y la venlafaxina de liberación retardada²⁷ ni entre la DESV y la duloxetina³³.

En realidad, solo existe un ensayo clínico³⁴ que haya comparado la eficacia de la DESV (100-200 mg/día) con la de otro antidepresivo, el escitalopram (10-20 mg/día). En ese estudio se compararon ambos fármacos en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con depresión mayor. No se observó ninguna diferencia significativa entre los dos tras 8 semanas de tratamiento. Las reducciones de la puntuación total de la HAMD-17 entre el inicio y el final del estudio fueron similares para DESV y escitalopram (-13,6 frente a -14,3). Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al final de un periodo de extensión de 26 semanas; los pacientes que mantuvieron la respuesta eran el 82% con DESV y el 80% con escitalopram.

Un estudio abierto ha evaluado la eficacia y la tolerabilidad de la sustitución por DESV³⁵ en pacientes depresivos que no habían mostrado respuesta a venlafaxina de liberación retardada o placebo. Un 67% de los pacientes que no respondieron al placebo y un 49% de los no respondedores a venlafaxina de liberación retardada mostraron respuesta tras la sustitución por DESV. Del mismo modo, un 53% de los pacientes tras la sustitución del placebo por DESV y un 25% tras la sustitución de venlafaxina de liberación retardada por DESV alcanzaron la remisión clínica. Estos datos indican un beneficio potencial de la sustitución de DESV para los pacientes no respondedores a otros fármacos antidepresivos.

Dos estudios han evaluado la eficacia de la DESV en el tratamiento a largo plazo de la depresión mayor. Un primer ensayo controlado evaluó la eficacia en la prevención de recaídas durante 6 meses de tratamiento utilizando dosis altas de DESV (200-400 mg/día)²⁹. Los pacientes tratados con DESV pasaron tiempos significativamente mayores hasta la recaída (tasa de recaída, el 42% con placebo y el 24% con DESV). Un estudio reciente ha proporcionado datos sobre eficacia de la DESV a dosis de 50 mg/día (dosis terapéutica recomendada) en el tratamiento a largo plazo del TDM²⁸. La probabilidad estimada de recaída a los 6 meses fue aproximadamente el doble para el grupo tratado con placebo que para el de DESV; concretamente, el 30,2% de los pacientes tratados con placebo recayeron, frente a solo el 14,3% de los que siguieron tratamiento con la DESV. El análisis de supervivencia muestra que el grupo a placebo se separa de manera significativa de los pacientes tratados con DESV alrededor de los 15 días de tratamiento, una diferencia que persiste y aumenta hasta el final de este.

Por último, hay datos que demuestran que la DESV, además de ser un tratamiento eficaz con tasas de respuesta y remisión de la clínica depresiva superiores al tratamiento placebo, también es eficaz en la mejoría funcional del paciente. La DESV incide favorablemente en distintos elementos relacionados con el rendimiento funcional general del paciente, como funcionamiento laboral, vida social, actividades de ocio, vida familiar y responsabilidades domésticas³⁴. Es importante considerar que actualmente el resultado óptimo del tratamiento de la depresión debe integrar la respuesta clínica, en forma de remisión de la clínica depresiva, pero también la recuperación de la actividad funcional.

Seguridad

Un análisis combinado ha evaluado la seguridad y la tolerabilidad de la DESV a partir de todos los estudios publicados, en dosis tanto fijas como flexibles³⁶. Los eventos adversos más frecuentes se resumen en la tabla 2. Todos los efectos adversos aparecen con mayores intensidad y frecuencia con dosis altas de DESV. Es decir, las tasas de

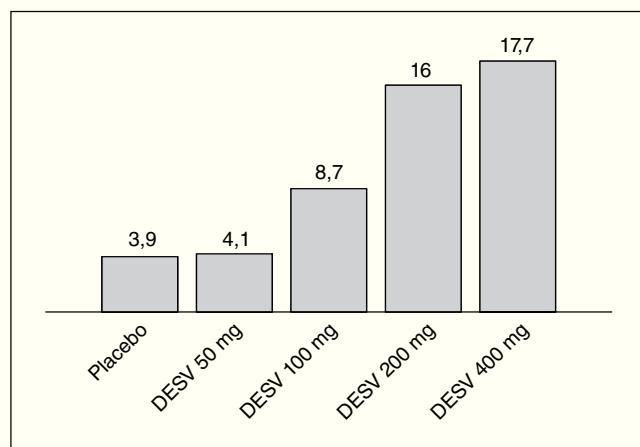


Figura 3. Tasa de abandonos por efectos adversos y dosis de desvenlafaxina.

incidencia de sequedad de boca, hiperhidrosis, somnolencia, disfunción erétil, vómitos y temblor fueron más del doble en los pacientes tratados con dosis de 400 mg que con 50 mg de DESV, y la incidencia de náuseas y disminución del apetito con DESV 400 mg eran casi el doble que con DESV 50 mg. Solo las tasas de náuseas, hiperhidrosis, mareos y estreñimiento con DESV 50 mg fueron más del doble que con placebo³⁶.

Del mismo modo, el riesgo de abandono secundario a efectos adversos también depende de la dosis administrada (fig. 3). Cabe resaltar que, entre los pacientes tratados con la dosis de 50 mg/día, la tasa de interrupción del tratamiento debido a la aparición de acontecimientos adversos fue similar a la observada con placebo (aproximadamente el 4% en ambos grupos); la mayoría de los efectos secundarios asociados al tratamiento con DESV 50 mg/día se produjeron durante la primera semana y se resolvieron poco después. Con esta dosis, los efectos adversos fueron generalmente de intensidad leve y ninguno de ellos causó más del 1% de los abandonos³⁶.

La aparición de náuseas es el efecto secundario más común asociado con el tratamiento con DESV 50 mg/día (el 22% con DESV frente al 10% con placebo), más frecuente durante la primera semana de tratamiento; en general, su intensidad fue leve-moderada y se resolvió durante la misma primera semana de tratamiento. Solo un 1% de los abandonos fueron atribuibles a la aparición de este efecto secundario³⁶.

Se observaron aumentos pequeños pero significativos en la presión arterial sistólica y diastólica de los pacientes tratados con distintas dosis de DESV (2,24 y 1,60 mmHg respectivamente) en comparación con el grupo placebo (-1,08 y -0,4 mmHg). No obstante, estos aumentos de las cifras de presión arterial no tuvieron repercusión clínica significativa.

Tabla 2

Incidencia (%) de efectos adversos más comunes secundarios al tratamiento con desvenlafaxina (incidencia > 5% y al menos el doble de la tasa con placebo)

Náuseas	32
Sequedad de boca	20
Hiperhidrosis	15
Mareo	13
Insomnio	12
Estreñimiento	11
Somnolencia	9
Disminución del apetito	9
Fatiga	8
Disfunción erétil (varones)	7
Vómitos	6
Temblor	6

También cabe destacar que, en los estudios clínicos a 8 semanas, el tratamiento con DESV 50 mg/día no se asoció con aumento de peso significativo; de hecho, se detectó una pequeña reducción ponderal, < 1 kg³⁶. Este dato queda corroborado por los estudios a largo plazo en que se utilizó DESV en dosis entre 50 y 400 mg/día y, tras 6 meses de tratamiento, el promedio de cambio de peso no fue estadísticamente diferente entre los pacientes tratados con DESV y con placebo^{28,29}.

La incidencia de efectos secundarios sexuales comunicados espontáneamente por los pacientes fue también baja con DESV 50 mg/día³⁶. Exceptuando la disminución de la libido y la disfunción erétil en varones (tasas ≤ 4%), la incidencia total de este tipo de efectos adversos fue ≤ 1%¹³. La disfunción erétil (7%) y la eyaculación retardada (5%) en los varones y disminución de la libido (1%) y anorgasmia (1%) en las mujeres fueron los efectos secundarios sexuales más comunes. Los efectos secundarios sexuales en los pacientes varones estaban relacionados con la dosis, lo que no se constató en las mujeres.

Respecto a la función hepática, los pacientes tratados con DESV mostraron cambios significativos en la alanina aminotransferasa (ALT), pero no de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina y bilirrubina total, en comparación con los grupos de placebo.

Entre los lípidos, los grupos en tratamiento con distintas dosis de DESV en comparación con placebo también mostraron un aumento significativo en colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero no en los triglicéridos.

En general, los pacientes tratados con DESV mostraron una incidencia significativamente mayor de proteinuria que con placebo (el 2,0 frente al 0,4%; p < 0,001). No se acompañó de síntomas o aumento de urea o creatinina. No hubo una relación evidente con la dosis. Además, la proteinuria se redujo en todos los pacientes controlados en el seguimiento³⁶.

Conclusiones

El perfil metabólico de la DESV, caracterizado por la falta de un efecto clínicamente significativo en la actividad de la enzima CYP^{13,37} y ninguna interacción apreciable con el transportador P-GP y las distintas isoenzimas CYP^{14,20}, se traduce en un perfil favorable de tolerancia y seguridad. La falta de modulación significativa de la actividad de la enzima CYP por parte de la DESV comporta un reducido riesgo de interacciones medicamentosas y, por lo tanto, efectos adversos. Este hecho adquiere marcada relevancia en los distintos grupos de pacientes depresivos más frágiles, como los pacientes ancianos o los que padecen otras enfermedades médicas o psiquiátricas (enfermedad dual), colectivos de sujetos frecuentemente ligados a un régimen de polifarmacia y/o en quienes las comorbilidades requieren extremar la prudencia en la elección de los tratamientos prescritos.

Los estudios iniciales que evaluaron la eficacia de DESV se realizaron con dosis que oscilaban entre 100 y 400 mg/día^{21,22,26,29}. No obstante, estudios posteriores han establecido la dosis terapéutica recomendada en 50 mg una vez al día, dosis que ha demostrado eficacia anti-depresiva en distintos ensayos controlados^{24,28,38}. La banda de dosis terapéuticas se ha establecido en 50-100 mg/día, a pesar de que no se ha probado mayor eficacia de la DESV en dosis > 50 mg/día³⁰. Este hecho se relaciona con las tasas de abandonos por efectos secundarios, que con dosis de 50 mg/día son similares que con placebo³⁶; con dosis mayores el porcentaje de abandonos se incrementa de manera relevante. En este punto, hay que considerar que la titulación de dosis en los estudios de registro que evaluaron dosis superiores fue muy rápida (inicio del tratamiento con dosis de 200 mg/día), por lo que el número de abandonos resultó mayor que lo esperado, factor que puede reducir marcadamente la eficacia clínica final. Es necesario tomar en consideración que no siempre podemos generalizar completamente los resultados de los estudios de registro a la respuesta de poblaciones clínicas en la práctica real; es previsible que algunos casos de pacientes con depresión mayor que no respondan a la dosis inicial puedan beneficiarse de dosis más altas. Por lo tanto, si un paciente presenta al

menos una respuesta parcial al tratamiento inicial con DESV, el incremento de la dosis a un nivel superior puede considerarse en la práctica clínica pese a que no disponemos de estudios que lo avalen.

Conflictos de intereses

Narcís Cardoner ha recibido becas de investigación y/u honorarios como consultor o ponente de: Almirall, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly & Co., Elsevier, Esteve, Ferrer, Janssen, Lundbeck, Pfizer, Rovi, Servier, el Ministerio de Sanidad español y el Ministerio de Ciencia e Innovación (CIBERSAM) de España.

Bibliografía

- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-42.
- Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. [Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:445-51.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psych Scand Suppl*. 2004;(420):21-7.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163:28-40.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1905-17.
- Deecker DC, Beyer CE, Johnston G, Bray J, Shah S, Abou-Gharrbia M, et al. Desvenlafaxine succinate: A new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exper Ther*. 2006;318:657-65.
- Alfinito PD, Huselton C, Chen X, Deecker DC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the novel serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor desvenlafaxine succinate in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Brain Res*. 2006;1098:71-8.
- Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad IJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropharmacology*. 2001;25:871-80.
- Kamath J, Handratta V. Desvenlafaxine succinate for major depressive disorder: a critical review of the evidence. *Exp Rev Neurother*. 2008;8:1787-97.
- Nichols AI, Focht K, Jiang Q, Preskorn SH, Kane CP. Pharmacokinetics of venlafaxine extended release 75 mg and desvenlafaxine 50 mg in healthy CYP2D6 extensive and poor metabolizers: a randomized, open-label, two-period, parallel-group, crossover study. *Clin Drug Invest*. 2011;31:155-67.
- Preskorn S, Patroneva A, Silman H, Jiang Q, Isler JA, Burczynski ME, et al. Comparison of the pharmacokinetics of venlafaxine extended release and desvenlafaxine in extensive and poor cytochrome P450 2D6 metabolizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:39-43.
- Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics*. 2005;46:464-94.
- Nichols AI, Fatato P, Shenouda M, Paul J, Isler JA, Pedersen RD, et al. The effects of desvenlafaxine and paroxetine on the pharmacokinetics of the cytochrome P450 2D6 substrate desipramine in healthy adults. *J Clin Pharmacol*. 2009;49:219-28.
- Oganesian A, Shilling AD, Young-Sciamone R, Tran J, Watanyar A, Azam F, et al. Desvenlafaxine and venlafaxine exert minimal in vitro inhibition of human cytochrome P450 and P-glycoprotein activities. *Psychopharmacol Bull*. 2009;42:47-63.
- Nichols AI, Madelyn A, Chen Y, Behrle JA, Frick G, Paul J. Effects of desvenlafaxine on the pharmacokinetics of desipramine in healthy adults. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28:99-105.
- Lobello KW, Preskorn SH, Guico-Pabia CJ, Jiang Q, Paul J, Nichols AI, et al. Cytochrome P450 2D6 phenotype predicts antidepressant efficacy of venlafaxine: a secondary analysis of 4 studies in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1482-7.
- Kuroda Y, Saito M, Sakai H, Yamaoka T. Rapid characterization of drug-drug interaction in plasma protein binding using a surface plasmon resonance biosensor. *Drug Metab Pharmacokinetics*. 2008;23:120-7.
- Sansom LN, Evans AM. What is the true clinical significance of plasma protein binding displacement interactions? *Drug Saf*. 1995;12:227-33.
- Clarke G, O'Mahony SM, Cryan JF, Dinan TG. Verapamil in treatment resistant depression: a role for the P-glycoprotein transporter? *Hum Psychopharmacol*. 2009;24:217-23.
- Weiss J, Dommann S-MG, Martin-Facklam M, Kerpen CJ, Ketabi-Kiyavash N, Haefeli WE. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. *J Pharmacol Exper Ther*. 2003;305:197-204.
- Septien-Velez L, Pitrosky B, Padmanabhan SK, Germain J-M, Tourian KA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22:338-47.
- DeMartinis NA, Yeung PP, Entsuah R, Manley AL. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:677-88.

23. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1877-90.
24. Boyer P, Montgomery S, Lepola U, Germain J-M, Brisard C, Ganguly R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23:243-53.
25. Feiger AD, Tourian KA, Rosas GR, Padmanabhan SK. A placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of flexible-dose desvenlafaxine treatment in outpatients with major depressive disorder. *CNS Spectrums.* 2009;14:41-50.
26. Liebowitz MR, Yeung PP, Entsuah R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in adult outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1663-72.
27. Lieberman DZ, Montgomery SA, Tourian KA, Brisard C, Rosas G, Padmanabhan K, et al. A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23:188-97.
28. Rosenthal JZ, Boyer P, Vialet C, Hwang E, Tourian KA. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d for prevention of relapse in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:158-66.
29. Rickels K, Montgomery SA, Tourian KA, Guelfi JD, Pitrosky B, Padmanabhan SK, et al. Desvenlafaxine for the prevention of relapse in major depressive disorder: results of a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:18-24.
30. Thase ME, Kornstein SG, Germain J-M, Jiang Q, Guico-Pabia C, Ninan PT. An integrated analysis of the efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in patients with major depressive disorder. *CNS Spectrums.* 2009;14:144-54.
31. Iwata N, Tourian KA, Hwang E, Mele L, Vialet C. Efficacy and safety of desvenlafaxine 25 and 50 mg/day in a randomized, placebo-controlled study of depressed outpatients. *J Psychiatr Pract.* 2013;19:5-14.
32. Liebowitz MR, Tourian KA, Hwang E, Mele L. A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of desvenlafaxine 10 and 50 mg/day in adult outpatients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry.* 2013;13:94.
33. Tourian KA, Padmanabhan SK, Groark J, Brisard C, Farrington D. Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies. *Clin Ther.* 2009;31 Pt 1:1405-23.
34. Soares CN, Kornstein SG, Thase ME, Jiang Q, Guico-Pabia CJ. Assessing the efficacy of desvenlafaxine for improving functioning and well-being outcome measures in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of 9 double-blind, placebo-controlled, 8-week clinical trials. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1365-71.
35. Guico-Pabia CJ, Jiang Q, Ninan PT, Thase ME. Clinical outcomes following switch from venlafaxine ER to desvenlafaxine in nonresponders and responders. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1815-26.
36. Clayton AH, Kornstein SG, Rosas G, Guico-Pabia C, Tourian KA. An integrated analysis of the safety and tolerability of desvenlafaxine compared with placebo in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectrums.* 2009;14:183-95.
37. Patroneva A, Connolly SM, Fatato P, Pedersen R, Jiang Q, Paul J, et al. An assessment of drug-drug interactions: the effect of desvenlafaxine and duloxetine on the pharmacokinetics of the CYP2D6 probe desipramine in healthy subjects. *Drug Metab Disp.* 2008;36:2484-91.
38. 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.* 2010;12(3).