

DESVENLAFAXINA

De la Hija Díaz MB, Arroyo Pineda V, García Díaz-Guerra MR.
Servicio de Farmacia - Área Sanitaria de Talavera de la Reina (Toledo)

Desvenlafaxina es el tercer antidepresivo del grupo de inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina, autorizado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos. Se trata del principal metabolito activo de venlafaxina. Teniendo en cuenta la caducidad de la patente de esta molécula, la puesta en el mercado de desvenlafaxina puede responder más al fruto de una estrategia comercial, que a la mejora en materia de eficacia, seguridad o administración, dado que no ha demostrado más ventaja que frente a placebo. No se han realizado estudios directos con comparadores activos.

INDICACIONES

Tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos (DM)¹.

POSOLOGÍA

La dosis recomendada de desvenlafaxina (DVL) es de 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. El incremento de dosis, no debe superar los 200 mg, ha de llevarse a cabo de manera gradual y a intervalos de al menos 7 días, manteniendo la dosis eficaz más baja¹. Los episodios agudos de DM requieren un tratamiento farmacológico continuo entre 6 y 24 meses tras la remisión².

Requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (50 mg días alternos)¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

DVL inhibe selectivamente la recaptación de serotonina y noradrenalina, produciendo un incremento de la concentración sináptica de ambos neurotransmisores^{1,3}.

DVL es el principal metabolito activo de venlafaxina (VL), producido por el metabolismo oxidativo mediado por la isoenzima CYP2D6^{3,4,5}.

DVL se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 80%. Aproximadamente el 45% se elimina inalterada en la orina. Es metabolizada principalmente por conjugación con O-glucurónido (19%) y, en menor medida, por metabolismo oxidativo (<5%), mediante isoenzima CYP3A4¹. La ruta metabólica de CYP2D6 no se ve afectada, por lo que la farmacocinética de DVL es similar en individuos con fenotipo metabolizador lento y rápido de CYP2D6^{1,3,4}. Esta circunstancia puede suponer una ventaja para los metabolizadores lentos, que presentan peor respuesta a VL.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de DVL ha sido estudiada en varios ensayos clínicos (EC) en pacientes adultos con DM, siendo la mayoría de corta duración (8 semanas)⁹. En todos los EC se ha comparado la eficacia de dosis desde 50 a 400 mg frente a placebo. En ningún caso se han diseñado EC para comparar directamente la eficacia clínica con comparadores activos^{1,3,6}, aunque algunos de ellos han utilizado un brazo paralelo con fármaco activo (duloxetina 60 mg)⁷, y un estudio abierto de continuación con VL retard⁸.

La variable principal de eficacia utilizada en la mayoría de los estudios fue el cambio en la puntuación basal de la escala de Hamilton para la evaluación de la depresión de 17 ítems (HAM-D₁₇), estableciendo como mejora clínicamente significativa una disminución de 3 puntos desde la puntuación de partida, y fijando la tasa de respondedores como el porcentaje de pacientes que tuvieron una mejora del 50%, en la escala HAM-D₁₇ y para la remisión una puntuación ≤7 en la HAM-D₁₇, al final del estudio^{3,9}.

Los resultados de los EC frente a placebo, utilizando dosis fijas y flexibles, son poco consistentes, sobre todo en los de dosis flexibles,

siendo significativos sólo en algunos casos y para algunas dosis y no presentando ventaja terapéutica dependiente de la dosis^{3,6,9}.

Tabla: Tasa de respondedores y remisión.

Publicación, (n)	Dosis	Tasa respondedores (%)	Tasa de remisión (%)
Thase, 2009 ¹⁰ (2913)	Fija 50, 100, 200, 400 Flexible	53 vs 41 48 vs 40**	
Liebowitz, 2008 ¹¹ (474)	50 100	53 vs 44 51 vs 44	34 vs 44 31 vs 44**
Boyer, 2008 ¹² (480)	50 100	65 vs 50 63 vs 50	
Tourian 2009 ⁷ (615)	50 100 DL 60	39 vs 38** 49 vs 38** 47 vs 38**	20 vs 21** 28 vs 29** 29 vs 21**

**No significativo.

En una revisión sistemática⁶ que analizó 3 EC con DVL 50 mg, 4 EC con 100 mg y un EC con duloxetina 60 mg como grupo paralelo, se encontraron diferencias en comparación con el placebo desde 1,1 puntos (95% IC-0.6 a 2.7) hasta 3,0 (95% 1.4 a 4.7) para DVL 50 ó 100 respectivamente.

Se ha publicado un análisis *post hoc*, de eficacia y tolerabilidad, en el que se sustituyó el placebo, VL retardada o DVL por DVL (200-400 mg). Tras 10 meses, no hubo diferencias significativas respecto al inicio del estudio, salvo en pacientes con mayor grado de DM y en los no respondedores en el EC inicial^{1,3,8}.

Una comparación indirecta con VL¹³ no mostró diferencias significativas en cuanto a eficacia, no alcanzando ninguno de ambos fármacos una mejora clínicamente significativa.

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de DVL es similar al de VL y otros anti-depresivos del grupo, con predominio de efectos gastrointestinales y trastornos del sueño³. Las reacciones adversas fueron más frecuentes en la primera semana de tratamiento, de carácter leve o moderado y su frecuencia estuvo relacionada con la dosis. Las más frecuentes (≥1/10) son náuseas, sequedad de boca, estreñimiento, mareos, cefaleas e insomnio¹.

La tasa de abandono en los EC de 8 a 12 semanas de duración fue del 8% con dosis de 50, 100 y 200 mg, mientras que las de 400 mg fueron del 15%, frente al 4% para placebo, siendo la causa más común las náuseas³.

Se debe tener especial precaución con la aparición de efectos adversos al retirar la medicación y con la probabilidad de suicidio y aparición de ideas suicidas, que aumentan en las primeras semanas y son más frecuentes en población más joven; no recomendándose

su uso en menores de 18 años. Se recomienda especial precaución en pacientes con presión intraocular elevada, hipertensión arterial, con enfermedades cardio y cerebro-vasculares, historial de convulsiones o con predisposición a hemorragias, incluidos los tratados con anticoagulante o antiagregante. Se recomienda controlar regularmente la presión arterial¹.

Está contraindicado en pacientes que toman IMAO y se debe evitar su uso con fármacos que afecten a los neurotransmisores serotoninérgicos o dopaminérgicos¹.

No se disponen de datos suficientes para establecer la seguridad a largo plazo.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La DM es un trastorno emocional que agrupa distintos síntomas, con una prevalencia en España entre el 6-15%³.

Su tratamiento incluye la fase aguda, de continuación y de mantenimiento y se utilizan los antidepresivos. Su eficacia varía poco entre los diferentes grupos, diferenciándose por sus perfiles de seguridad, tolerabilidad e interacciones³.

Según las guías de práctica clínica consultadas^{2,14}, los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), continúan siendo la mejor opción para iniciar el tratamiento.

Los antidepresivos duales IRSNA, podrían considerarse una alternativa a los ISRS y a los antidepresivos tricíclicos (ADT), tras haber probado al menos dos fármacos de esos grupos².

DVL es el tercer antidepresivo comercializado en el grupo de inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina autorizado para el tratamiento de DM en adultos, siendo el principal metabolito activo de VL.

La diferencia principal respecto a su referente principal VL, se centra en las características farmacocinéticas, ya que DVL tiene un

metabolismo independiente de la isoenzima CYP2D6, por lo que puede resultar una ventaja para los pacientes no respondedores a VL por tener un fenotipo metabolizador lento del CYP2D6, aunque no se conoce la relevancia clínica de estas diferencias farmacocinéticas.

Los EC publicados presentan una serie de limitaciones, como la ausencia de comparador activo, utilización de dosis supratrapéuticas en algunos de ellos (400 mg), número de pacientes escaso y períodos de seguimiento inferiores a 10 meses, por lo que no se dispone de información sobre tasas de recuperación, recaídas o recurrencias, así como desconocimiento de la relevancia clínica de las posibles ventajas farmacocinéticas derivadas de su metabolismo. Esta falta de información no permite valorar adecuadamente los resultados obtenidos y posicionar al nuevo fármaco.

Por tanto, DVL no aporta beneficios en materia de eficacia, ni de seguridad, frente a la VL, siendo una alternativa a ésta (como segundo escalón del tratamiento de la DM, junto a los ADT) para pacientes no respondedores o con alto potencial de interacciones mediadas por fármacos metabolizados por la isoenzima CYP2D6.

CONCLUSIONES

1. DVL es el tercer antidepresivo dual comercializado.
2. Los EC sólo han mostrado eficacia vs placebo, sin que existan comparaciones directas frente a fármacos activos.
3. Los EC no muestran diferencias significativas en la mayoría de efectos secundarios, ni en la tasa de abandonos.
4. DVL es el metabolito principal de VL, y se diferencia de éste por las características farmacocinéticas, su metabolismo independiente de la isoenzima CYP2D6, aunque se desconoce la relevancia clínica.
5. Puede ser una alternativa a VL en el segundo escalón del tratamiento de DM para pacientes no respondedores a VL o con alto potencial de interacciones mediadas por CYP2D6.

Presentaciones: Kastan®, Pristiq® 50 mg (23,17 €), 100 mg (37,06 €) 28 comprimidos.

Grupo terapéutico: N06AX. Otros antidepresivos.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Desvenlafaxina 50 mg/24 h.	302,04 €
Venlafaxina 75 mg/24 h.	123,86 €
Duloxetina 60 mg/24 h.	646,31 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación marzo 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Pristiq®. Laboratorio Pfizer [en línea] 2014. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75560/FT_75560.pdf. [Fecha de consulta: enero 2014].
2. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. SNS. 2008. Disponible en: http://www.serqas.es/Docs/Avalia-t/GPracClinDepAdulto_comp.pdf.
3. Desvenlafaxina, Pristiq®, Pfizer. Nuevos fármacos. Panorama Actual Med 2013; 37 (367) 901-909.
4. Schwirtz TI. Metabolites: novel therapeutics or "me-too" drugs?. Using desvenlafaxine as an example. CNS Spectrums (2012) 17; 105-106.
5. Ficha técnica de Dobupal retard. [en línea] 2014. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62420/FT_62420.pdf [Fecha de consulta: enero 2014].
6. Desvenlafaxine (Pristiq™ – Wyeth Canada). Cedac Final Recommendation. September 23, 2009. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
7. Karen A. Tourian, S. et al. "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". Clinical Therapeutics 31, (2009) 1405-1423.
8. C.J. Guico-Pabia.; Q. Jiang; et al. Clinical outcomes following switch from venlafaxine ER to desvenlafaxine in nonresponders and responders. Current Medical Research & Opinion Vol. 27, No. 9, 2011, 1815–1826.
9. 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
10. Thase ME, Komstien SG, et al. An Integrated analysis of the efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in patients with major depressive disorder. CNS Spectr 2009 Mar; (14 (3): 144-54.
11. Liebowitz MR, Manley AI, Padmanabhan SK, et al. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. Curr Mes Res Opin. 2008; 24(7): 1877-90.
12. Boyer P, Montgomery S, Lepola U, 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(5): 243-53.
13. Coleman KA, Xavier VY, et al. An indirect comparison of the efficacy and safety of desvenlafaxine and venlafaxine using placebo as the common comparator. CNS Spectr, 2012 Sept 17 (3); 131-41.
14. Depression in adults. NICE clinical guideline 90. October 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf>.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012