

MODULO 2.5

REVISIÓN CLÍNICA

**Venlafaxina / PHARMATHEN
(XR cápsulas)**

**Louizon Poulos,
Farmacéutico, Doctor en Medicina,
Especialista en Farmacología y Toxicología Clínica,
ExProfesor auxiliar de Toxicología Forense,
Facultad de Medicina, Universidad de Atenas.**

2.5. REVISIÓN CLÍNICA

TABLA DE CONTENIDOS

2.5.1. RAZÓN DEL DESARROLLO DEL PRODUCTO

2.5.2. DESCRIPCIÓN BIOFARMACÉUTICA GENERAL

2.5.3. DESCRIPCIÓN GENERAL DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

2.5.3.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

2.5.3.1.1. Farmacocinética clínica de tabletas venlafaxina de liberación inmediata

2.5.3.1.1.1. Absorción

2.5.3.1.1.2. Distribución

2.5.3.1.1.3. Metabolismo

2.5.3.1.1.4. Excreción

2.5.3.1.1.5. Efectos del género y la edad en la farmacocinética

2.5.3.1.1.6. Deterioro Renal

2.5.3.1.1.7. Deterioro Hepático

2.5.3.1.1.8. Farmacocinética de las interacciones de fármacos

2.5.3.1.2. Farmacocinética clínica de cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina

2.5.3.2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA FARMACODINÁMICA

2.5.3.2.1. Farmacodinámica de los sujetos sanos

2.5.3.2.1.1. SNC y efectos en el comportamiento

2.5.3.2.1.2. Efectos sobre el sueño

2.5.3.2.1.3. Efectos Neuroendocrinos

2.5.3.2.1.4. Efectos Gastrointestinales

2.5.3.2.1.5. Evidencia de mecanismos de acción dual

2.5.3.2.2. Farmacodinámica de los pacientes

2.5.3.2.2.1. Efectos sobre el sueño en pacientes con depresión mayor

2.5.3.2.2.2. Estudios de imágenes por resonancia magnética

2.5.3.3. FARMACODINÁMICA DE LAS INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS

2.5.4. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA EFICACIA

2.5.4.1. DEPRESIÓN

2.5.4.1.1. Estudios Clínicos No Controlados

2.5.4.1.2. Estudios Clínicos Controlados

2.5.4.1.2.1. Venlafaxina XR vs venlafaxina IR

2.5.4.1.2.2. Venlafaxina XR vs Placebo

2.5.4.1.2.3. Venlafaxina XR vs antidepresivos tricíclicos

2.5.4.1.2.4. Venlafaxina XR vs inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

2.5.4.1.3. Meta-análisis

2.5.4.1.4. Problemas de Eficacia en la depresión

2.5.4.1.4.1. Inicio de la acción

- 2.5.4.1.4.2. *Remision vs respuesta*
- 2.5.4.1.4.3. *Eficacia a largo plazo y la adecuación del tratamiento de continuación*
- 2.5.4.1.4.4. *Uso en Ancianos*
- 2.5.4.1.4.5. *Uso en niños y adolescentes*
- 2.5.4.1.5. Efectos sobre la calidad de vida
- 2.5.4.1.6. Consideraciones Farmacoeconómicas
- 2.5.4.1.7. Adecuación de tratamiento agudo y de seguimiento de venlafaxina XR vs fluoxetina
- 2.5.4.2. TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA
 - 2.5.4.2.1. Estudios clínicos controlados
 - 2.5.4.2.1.1. *Venlafaxine XR vs Placebo*
 - 2.5.4.2.1.2. *Venlafaxine XR vs buspirona*
 - 2.5.4.2.1.3. *Venlafaxine XR vs diazepam*
 - 2.5.4.2.2. Estudios de meta-análisis y revisión
 - 2.5.4.2.2.1. *Eficacia a largo plazo*
 - 2.5.4.2.2.2. *Predicciones de resultados después del tratamiento con venlafaxina XR*
 - 2.5.4.2.3. Uso en Ancianos
- 2.5.4.3. OTROS USOS
 - 2.5.4.3.1. Síndromes de dolor crónico
 - 2.5.4.3.2. Trastorno de ansiedad Social (fobia social)
 - 2.5.4.3.3. Sofocos
 - 2.5.4.3.4. Trastorno de pánico y trastorno de estrés postraumático
- 2.5.5. DESCRIPCIÓN GENERAL DE SEGURIDAD
 - 2.5.5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD
 - 2.5.5.2. EFECTOS SECUNDARIOS O ADVERSOS
 - 2.5.5.2.1. Síndrome de la serotonina
 - 2.5.5.2.2. Síndrome de abstinencia
 - 2.5.5.2.3. Efectos Cardiovasculares
 - 2.5.5.2.4. Riesgo de convulsiones
 - 2.5.5.2.5. Ganancia de peso
 - 2.5.5.2.6. Disfunción Sexual
 - 2.5.5.2.7. Riesgo de Suicidio
 - 2.5.5.2.8. Efectos sobre el hígado
 - 2.5.5.2.9. Otros Efectos Secundarios o Adversos
 - 2.5.5.3. SOBREDOSIS
 - 2.5.5.4. EMBARAZO
 - 2.5.5.5. LACTANCIA
 - 2.5.5.6. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS
- 2.5.6. CONCLUSIONES DE LOS BENEFICIOS Y RIESGOS
- 2.5.7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2.5.1. RAZÓN DEL DESARROLLO DEL PRODUCTO

Venlafaxina, un derivado de feniletilamina, es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI) (*Kent 2000*); también es un inhibidor débil de la recaptación de dopamina. Se ha reportado que tiene una afinidad pequeña para receptores muscarínicos, histaminérgicos, o α 1-adrenérgicos in vitro (*Roseboom y Kalin 2000*).

La farmacología, farmacocinética y potencial terapéutico de la Venlafaxina en la depresión ha sido revisado (*Feighner 1994, Ellingrod y Perry 1994, Albano y Amchin 1995, Morton et al 1995, Holliday y Benfield 1995, Ballenger 1996, Rudolph y Derivan 1996, Thase 1996, DTB 1996, Scott et al 1996, Augustin et al 1997, Dierick 1997, Horst y Preskorn 1998, Burnett y Dinan 1998, Baldwin 1999, Gutierrez et al 2003*). La eficacia de venlafaxina en la depresión resistente al tratamiento (*Thase et al 2000*), depresión severa (*Kienke y Rosenbaum, 2000*), trastornos mixtos de ansiedad-depresión (*Gorman y Papp 2000, Kaufman y Charney 2000*), en personas de edad avanzada (*Goldberg 1997, Staab y Evans 2000*) y en niños y adolescentes (*Weller et al 2000*) también han sido revisados. La liberación extendida de Venlafaxina en el tratamiento del desorden de ansiedad generalizada (*Barman Balfour y Jarvis 2000*) y depresión (*Wellington y Perry 2001*) ha sido revisado.

Debe aclararse que este reporte se centra en la formulación de liberación prolongada de venlafaxina.

2.5.2. DESCRIPCIÓN BIOFARMACÉUTICA GENERAL

Venlafaxina/Pharmathen XR en cápsulas de 37,5; 75 mg y 150 mg es una formulación de liberación modificada y unidades múltiples. Por ende, de acuerdo a las directrices respectivas, CMPP/EWP/280/96 y CPMP/EWP/QWP/I401/98 y debido a que se cumplen todos los conjuntos de criterios (linealidad farmacocinética, linealidad de la formulación, perfiles similares de disolución), tres estudios bajo condiciones de ayuno, alimentación y dosis múltiple (MD) son requeridos a la dosificación más alta (150 mg).

Sin embargo, debido a razones éticas los voluntarios sanos no pudieron ser dosificados con 150 mg bajo las condiciones de ayuno y MD. Esta demanda fue presentada por las autoridades debido a los efectos adversos establecidos, causados por la alta dosis del principio activo. Sólo se permitió llevar a cabo un estudio de alimentación a la dosificación más alta (150 mg).

De acuerdo con esto, se realizaron los siguientes estudios con el fin de lograr el cumplimiento de las directrices anteriores, y apoyar la aplicación de todas las dosificaciones:

- Alimentación a 150mg
- Ayuno a 75 mg
- Alimentación a 75mg
- Dosificación múltiple a 75mg

Todos los estudios mencionados fueron realizados por CROs bien establecidos en América del Norte. Los resultados resumidos de todos los estudios antes mencionados se presentan a continuación:

Estudio de bioequivalencia bajo condiciones de alimentación a 150 mg (Código del estudio: 50238)

Proporción / I.C. 90%		
C _{max} (ng/ml)	AUC _(0-∞) (ng*h/ml)	AUC _(0-t) (ng*h/ml)
Velafaxina		
102,65% 98,12% - 107,38%	100,01% 96,06% - 104,13%	98,89% 94,51% - 103,47%
O-desmetilvenlafaxina		
104,76% 100,97% - 108,70%	99,55% 96,26% - 102,95%	99,44% 96,03% - 102,96%
Venlafaxina + O-desmetilvenlafaxina		
107,05% 103,52 % - 110,70%	99,83% 96,77% - 102,98%	99,84% 96,70 % - 103,08%

Estudio de bioequivalencia bajo condiciones de ayuno a 75 mg (Código del estudio: 50042)

Proporción / I.C. 90%		
$C_{\max}$ (ng/ml)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng*h/ml)	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/ml)
Velafaxina		
104,93% 96,99% - 113,53%	99,41% 86,22% - 114,60%	99,77% 86,54% - 115,03%
O-desmetilvenlafaxina		
112,70% 101,72% - 124,88%	104,05% 90,92% - 119,08%	98,87% 87,89% - 111,22%
Venlafaxina + O-desmetilvenlafaxina		
108,11% 99,26 % - 117,75%	99,46% 88,86% - 111,32%	98,96% 87,76% - 111,58%

Estudio de bioequivalencia bajo condiciones de limentación a 75 mg (Código del estudio: VNN-P6-115)

Proporción / I.C. 90%		
$C_{\max}$ (ng/ml)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng*h/ml)	$AUC_{(0-t)}$ (ng*h/ml)
Velafaxina		
92,42% 87,07% - 98,10%	99,34% 93,51% - 105,52%	97,74% 92,27% - 103,54%
O-desmetilvenlafaxina		
99,09% 95,07% - 103,29%	95,84% 92,60% - 99,18%	93,76% 89,91% - 97,77%
Venlafaxina + O-desmetilvenlafaxina		
97,13% 93,29% - 101,13%	95,46% 92,54% - 98,48%	93,87% 90,79% - 97,05%

Estudio de bioequivalencia bajo condiciones de Dosis Múltiple a 75 mg (Código del estudio: 50106)

Proporción / I.C. 90%		
$C_{\max ss}$ (ng/ml)	$AUC_{(0-t)} ss$ (ng*h/ml)	$C_{\min ss}$ (ng/ml)
Venlafaxina		
100,87% 95,25% - 106,83%	105,83% 98,54% - 113,66%	94,72% 80,28% - 111,76%
O-desmetilvenlafaxina		
102,46% 99,02% - 106,03%	104,30% 100,36% - 108,39%	101,04% 93,00% - 109,77%
Venlafaxina + O-desmetilvenlafaxina		
102,67% 98,93 % - 106,55%	105,14% 100,61% - 109,88%	100,93% 91,78% - 110,99%

En base a los resultados de los cuatro estudios de bioequivalencia realizados, la formulación de Venlafaxina/Pharmathen XR cápsulas es ciertamente bioequivalente a la formulación de referencia.

Troy et al (1997a) realizó dos estudios de etiqueta abierta, aleatorizados, cruzados, uno con una dosis individual y otro con múltiples dosis, para evaluar la biodisponibilidad relativa de dos formulaciones de venlafaxina 75 y 150 mg de liberación prolongada (XR) administrada en una dosis diaria en comparación con la formulación de liberación inmediata (IR) de venlafaxina. Adultos sanos (12 hombres, 12 mujeres) de entre 18 y 45 años fueron enrolados en cada estudio. Se tomaron muestras de sangre frecuentes para la determinación de las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis individual y de dosis repetida de formulaciones XR e IR de la venlafaxina se presentan en las tablas a continuación.

Parámetros farmacocinéticos de la dosis única después de la administración de las formulaciones XR e IR de venlafaxina en adultos sanos (Troy et al, 1997a)

Tratamiento	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_T (ng.h/ml)
Venlafaxina				
2 x 75 mg XR	107 ± 42	6,1 ± 1,5	11,8 ± 6,9	1587 ± 1206
1 x 150 mg XR	101 ± 36	5,7 ± 1,5	10,3 ± 4,4	1621 ± 1253
1 x 50 mg IR	82 ± 28	3,0 ± 1,4	5,0 ± 3,2	571 ± 442
O-desmetilvenlafaxina				
2 x 75 mg XR	163 ± 53	10,5 ± 3,0	13,2 ± 3,3	4132 ± 1491
1 x 150 mg XR	167 ± 49	12,3 ± 9,2	14,6 ± 4,2	4268 ± 1293
1 x 50 mg IR	120 ± 30	5,5 ± 3,4	9,6 ± 2,5	1558 ± 465

Los datos son promedios ± desviación estándar.

C_{max} = concentración plasmática máxima; T_{max} = tiempo hasta C_{max} ; $t_{1/2}$ = vida media de eliminación; AUC_T = área bajo la curva de concentración plasmática – tiempo en el último tiempo observable.

Parámetros farmacocinéticos de la dosis repetida después de la administración de formulaciones XR e IR de venlafaxina en adultos sanos (Troy et al, 1997a)

Tratamiento	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _T (ng.h/ml)
Venlafaxina				
75 mg IR	225 ± 86	2,0 ± 0,7	50 ± 35	2604 ± 1325
2 x 75 mg XR	157 ± 71	5,8 ± 1,6	50 ± 37	2240 ± 1218
1 x 150 mg XR	149 ± 79	5,4 ± 1,1	41 ± 44	2222 ± 1403
O-desmetilvenlafaxina				
75 mg IR	290 ± 117	3,1 ± 1,5	167 ± 69	5402 ± 2131
2 x 75 mg XR	266 ± 105	9,2 ± 2,7	144 ± 65	5019 ± 2055
1 x 150 mg XR	260 ± 109	9,0 ± 2,6	150 ± 62	5052 ± 2087

Los datos son promedios ± desviación estándar.

C_{max} = concentración plasmática máxima; T_{max} = tiempo hasta C_{max}; t_{1/2} = vida media de eliminación; AUC_T = área bajo la curva de concentración plasmática – tiempo en el último tiempo observable.

Los resultados del estudio revelaron que en el estudio de dosis única, la formulación de 2 x 75 mg XR y la formulación de 150mg XR fueron bioequivalentes con respecto a la tasa y grado de absorción de la venlafaxina y la formación de O-desmetilvenlafaxina; y el área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo (AUC) de ambas formulaciones XR y el AUC de la formulación IR también fueron bioequivalentes después de la normalización para la dosis. En el estudio de dosis múltiples, las tres formulaciones XR también fueron bioequivalentes con respecto a la tasa y grado de absorción de la venlafaxina y la formación de O-desmetilvenlafaxina; y el AUC de las tres formulaciones XR en comparación con el AUC de la formulación IR también mostró bioequivalencia. Los autores concluyeron que las formulaciones venlafaxina XR, una vez al día, proporcionaron la misma exposición total (medida por el AUC) de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por ende, se puede predecir que los pacientes obtendrán la misma respuesta con las formulaciones XR que con las formulaciones IR (Troy et al 1997a).

2.5.3. DESCRIPCIÓN GENERAL DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

2.5.3.1. DESCRIPCION GENERAL DE LA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

2.5.3.1.1. Farmacocinética clínica de tabletas de venlafaxina de liberación inmediata

Se ha reportado la farmacocinética, metabolismo y farmacogenética, así como, las interacciones con otros fármacos de venlafaxina (*Ereshefsky 1996, Owen y Nemeroff 1998, Rotzinger et al 1999, Ereshefsky y Dugan 2000*).

Venlafaxina y su metabolito O-desmetilvenlafaxina se determinan en fluidos biológicos por HPLC (*Hicks et al 1994, Vu et al 1997, Clement et al 1998*).

2.5.3.1.1.1. Absorción

Venlafaxina es rápidamente absorbida luego de la administración oral y extensamente metabolizada en el hígado. Después de la administración oral de una dosis individual de venlafaxina, sólo el 12% del fármaco se encontró en la circulación sistémica.

En un estudio de etiqueta abierta, cruzado, 18 voluntarios varones sanos recibieron 75, 225 o 450 mg de venlafaxina al día en dosis divididas durante tres días, después de lo cual se determinaron los valores farmacocinéticos. La concentración plasmática promedio varió de 53 a 393ng/ml para el fármaco activo y de 148 a 686ng/ml para O-desmetilvenlafaxina. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) para la venlafaxina fue de 2,0 horas, con un tiempo promedio de absorción (t_{abs}) de 1,5 horas. El t_{max} para O-desmetilvenlafaxina fue 2,3-3,0 horas y el t_{abs} fue de 2,2 horas. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) para estos estudios de dosis múltiple osciló entre 279 ng.hr/ml para la dosis de 25 mg y 2176 ng.hr/ml para la dosis de 150 mg. El AUC para O-desmetilvenlafaxina osciló entre 1020 ng.hr/ml para 25mg/día y 5206 ng.hr/ml para 150mg/día. La vida media promedio fue de 4 horas para venlafaxina y 10 horas para O-desmetilvenlafaxina. (*Klamerus et al 1992, Ellingrod and Perry 1994*).

Troy et al (1997c) evaluó la influencia de los alimentos en la absorción de venlafaxina de la tableta de 50 mg. Los resultados de este estudio revelaron que un desayuno estándar de grasa media ingerido inmediatamente antes de la administración del fármaco retrasó la T_{max} de venlafaxina pero no afectó la C_{max} ni el AUC. Los autores concluyeron que la presencia de alimentos parece disminuir la tasa pero no el grado de absorción de la venlafaxina a partir de la formulación en tabletas (*Troy et al 1997c*).

2.5.3.1.1.2. Distribución

Como sugiere el pK_a del fármaco de 9,4, la venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se unen a albúminas plasmáticas, a-aminoglicoproteínas y lipoproteínas. Sin embargo, sólo el 27-30% del fármaco se une a proteínas plasmáticas. Este bajo nivel de unión, independientemente de la concentración del fármaco, sugiere que las interacciones farmacológicas entre venlafaxina y fármacos unidos a proteínas son poco probables (*Ellingrod y Perry 1994, Medicines Compendium 2002, PDR 2003*).

El gran volumen de distribución de la venlafaxina (6,8L/kg tras la administración de 75 mg 3 veces al día durante 3 días) y su baja unión a proteínas

plasmáticas, aproximadamente 30%, indican una unión tisular extensa (Klamerus et al 1992, Holliday y Benfield, 1995). Las relaciones de concentración plasmática de los enantiómeros (-) y (+) en 9 voluntarios adultos que recibieron 50 mg de venlafaxina en dosis única no difirió significativamente de la unidad, lo que sugiere que la distribución de los enantiómeros de venlafaxina no es estereoselectiva (Wang et al 1992).

2.5.3.1.1.3. *Metabolismo*

Venlafaxina se metaboliza en el hígado a un metabolito activo principal, O-desmetilvenlafaxina y dos metabolitos activos marginalmente menores, N-desmetilvenlafaxina y N,O-didesmetilvenlafaxina (Holliday y Benfield, 1995).

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 cataliza la O-desmetilación de venlafaxina a ODV, mientras que la isoenzima CYP3A4 está implicada en la N-desmetilación de la venlafaxina (Otton et al 1996). El papel del polimorfismo de CYP2D6 y los efectos de la quinidina en dosis bajas (un fuerte inhibidor del CYP2D6) se examinaron en un estudio de panel con ocho metabolizadores rápidos de CYP2D6 y seis metabolizadores lentos de CYP2D6. Los resultados de este estudio, demuestran que la actividad de CYP2D6 es un determinante importante de la disposición de venlafaxina en seres humanos (Lessard et al 1999) lo cual fue confirmado mediante tres estudios posteriores que analizan la influencia del genotipo CYP2D6 en la cinética de venlafaxina y los niveles en sangre (Fukuda et al 1999 and 2000, Veeffkind et al 2000).

Los estudios *in vitro* indican también que la venlafaxina tiene menor inhibición de CYP2D6 que la paroxetina, fluoxetina, norfluoxetina, fluvoxamina o sertralina (Otton y col 1996, Ball et al 1997). Estos resultados han sido confirmados por Alfaro et al (2000) en seres humanos que demostraron la potente, pero variable, inhibición de CYP2D6 de fluoxetina y paroxetina en comparación con la sertralina y venlafaxina (Ball et al 1996, Von Moltke et al 1997).

La venlafaxina es un sustrato de CYP2D6, por lo tanto, las concentraciones de venlafaxina (en relación a las de O-desmetilvenlafaxina) aumentarán en presencia de inhibidores fuertes de CYP2D6 tales como quinidina, fluoxetina y paroxetina. Cuando se coadministra con venlafaxina, la farmacocinética de imipramina se mantuvo sin cambios, pero el AUC de risperidona y de haloperidol aumentó significativamente, al igual que el AUC de desipramina, C_{max} y C_{min}; y el AUC de 2-OH-desipramina. Estos resultados indican que pueden ser necesarios ajustes de dosis de los sustratos del CYP2D6 cuando se administran con venlafaxina. Sin embargo, esto no parece tener mucha implicación clínica.

Se ha demostrado que la venlafaxina carece de efectos significativos sobre la actividad *in vitro* de CYP1A2, CYP3A4 y CYP2C. Los resultados para CYP3A4 se han confirmado *in vivo*. La farmacocinética de carbamazepina y terfenadina no se modificó cuando se coadministraron con venlafaxina, mientras que alprazolam y diazepam mostraron una disminución inesperada del AUC, lo cual fue de cuestionable relevancia clínica.

O-desmetilvenlafaxina es un sustrato de CYP3A4, lo que significa que las concentraciones de O-desmetilvenlafaxina se incrementarían si la venlafaxina se co-prescribe con inhibidores del CYP3A4 como la eritromicina (u otros antibióticos macrólidos) y ketoconazol (u otros antifúngicos similares) (Goldberg 1997, Owen y Nemeroff 1998).

La venlafaxina es quiral y en estudios realizados *in vitro*, se encontró que la S (-)-venlafaxina inhibe la recaptación presináptica de noradrenalina y serotonina, mientras

que R (+) -venlafaxina inhibe principalmente la recaptación de serotonina (*Holliday y Benfield 1995*). Ningún estudio ha examinado la influencia del genotipo CYP2D6 sobre una posible estereoselectividad en la disposición de la venlafaxina (*Eap et al 2000, Gex-Fabry et al 2002, Wang et al 1992*).

Recientemente Eap et al (2003) estudiaron el papel de CYP2D6 en la disposición estereoselectiva de la venlafaxina en humanos. Los resultados de este estudio sugieren fuertemente que, aunque CYP2D6 cataliza la biotransformación de los dos enantiómeros de venlafaxina hacia sus metabolitos O-desmetilado, muestra una marcada estereoselectividad hacia el (R)-enantiómero (EAP et al 2003). Las consecuencias clínicas de las vías metabólicas estereoselectivas de venlafaxina, aún no se han establecido.

2.5.3.1.4. Excreción

La excreción de venlafaxina y sus metabolitos es principalmente renal, con el 92% de una dosis administrada recuperado en la orina en comparación con el 1,9% recuperado en las heces de los voluntarios sanos después de la administración de venlafaxina marcada con ^{14}C , 50 mg. La cantidad de fármaco inalterado que se recuperó en la orina fue pequeña (4,7%), lo que indica un amplio metabolismo hepático. De la dosis administrada, el 56, 16, y 1% apareció en la orina como O-desmetilvenlafaxina, N,O-didesmetilvenlafaxina y N-desmetilvenlafaxina, respectivamente (Howell et al 1993, Holliday and Benfield 1995).

La eliminación total de la venlafaxina después de la administración de 75 mg, 3 veces al día, durante 3 días, (1,24 L/h/kg) fue aproximadamente 39% menor que después de una dosis individual de 75mg en 18 voluntarios (1,73 L/h/kg) (Klamerus et al 1992). En otro estudio, la eliminación de la venlafaxina se redujo en aproximadamente un 19% en 18 voluntarios administrados con 50 mg, 3 veces al día, durante 6 días, en comparación con una dosis individual de 50mg (Klamerus et al 1996). Estos resultados sugieren que la vía metabólica para la venlafaxina es saturable. La vida media de eliminación de O-desmetilvenlafaxina (≈ 10 horas) es más larga que la del fármaco de origen (≈ 4 horas) (Klamerus et al 1992 y 1996). Por ende, aunque la mayoría de los ensayos clínicos publicados usaron un cronograma de administración de 3 veces al día, esta observación apoya el uso de un régimen de dos veces al día. De hecho, no hubo diferencias significativas en la farmacocinética de estado estacionario de venlafaxina 150 mg/día, administrado 2 o 3 veces al día, en 18 voluntarios en un estudio aleatorio cruzado (Holliday and Benfield 1995).

Taft et al (1997) aplicaron un modelo de efecto del primer paso para caracterizar la disposición farmacocinética de venlafaxina después de la administración oral en seres humanos. En este estudio una serie de ecuaciones diferenciales fueron ajustadas simultáneamente a las concentraciones plasmáticas del fármaco de origen y sus metabolitos. Un buen ajuste del modelo con los datos observados fue demostrado, generando estimados para los siguientes parámetros: k_a ($1,31 \pm 0,009/\text{h}$), V_{VEN} ($252 \pm 87,6$ litros), CL_{int} ($65,8 \pm 39,7$ litros/h), R_L (hígado: coeficiente de partición plásmico, $29,6 \pm 18,3$), V_{ODV} ($181 \pm 84,1$ litros) y CL_{ODV} ($23,5 \pm 12,5$ litros /h). Los parámetros estimados coinciden cercanamente con aquellos obtenidos a través de métodos no-compartimentados (Taft et al 1997).

2.5.3.1.5. Efectos del género y la edad en la farmacocinética

Klamerus et al (1996) llevaron a cabo un estudio de dosis individual y múltiple, no aleatorizado, de hospitalización para determinar los efectos de la edad y el género de los perfiles farmacocinéticos de venlafaxina y su metabolito O-desmetilvenlafaxina. Los sujetos fueron 18 ancianos (60-80 años) y 18 jóvenes (21-44 años), 9 hombres y 9 mujeres por cada grupo de edad. Ellos recibieron una dosis individual de venlafaxina de

50 mg, seguida de dosis de 50 mg cada 8 horas durante 5 días. Los resultados del estudio revelaron que no se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de la dosis individual de venlafaxina entre los grupos de edades, pero la vida media del estado estacionario se incrementó un 24% en los ancianos. Para O-desmetilvenlafaxina, la dosis individual mostró una eliminación aparente significativamente menor en los ancianos (0,29 vs 0,38 l/h/kg), una vida media más larga (13,2 vs 10,3 horas) y 14% más de vida media en estado estacionario. Para el compuesto (venlafaxina + O-desmetilvenlafaxina), hubo un aumento no significativo del 16% en el área bajo la curva en el estado estacionario de los ancianos ($AUC^* = AUC + \text{factor de actividad } AUC_m$) y el AUC^* fue lineal entre las dosis y los grupos de edad. Los autores concluyeron que no es necesario ajustar la dosis de venlafaxina según edad o género (*Klamerus et al 1996*).

2.5.3.1.1.6. Deterioro Renal

Troy et al (1994) estudió la farmacocinética de venlafaxina y su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina en sujetos con diversos grados de disfunción renal, incluyendo sujetos que requieren hemodiálisis de mantenimiento. La venlafaxina se administró en una dosis individual de 50 mg. Seis sujetos recibiendo diálisis también completaron una evaluación intradiálisis para estimar la eliminación mediante la diálisis. La eliminación total aparente de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina disminuyeron significativamente en aproximadamente el 55% de los sujetos que recibían diálisis, y la vida media de disposición final fue significativamente prolongada para ambos compuestos. La venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina son pobremente dializados. Los autores llegaron a la conclusión de que la eliminación de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se altera notablemente en la enfermedad renal, por lo que requiere ajuste de dosis en pacientes con valores de pérdida de creatinina por debajo de 30 ml/min (*Troy et al 1994*).

2.5.3.1.1.7. Deterioro Hepático

En pacientes con cirrosis, la vida media de eliminación de venlafaxina se incrementó en un 30% y la total se redujo en aproximadamente un 50%. La vida media de ODV se incrementó en un 60% y la eliminación se redujo en 30%, en comparación con los sujetos sanos. En pacientes con cirrosis grave, las disminuciones fueron sustancialmente mayores. Debido a esta farmacocinética alterada, las reducciones de dosis son obligatorias en pacientes con insuficiencia hepática (*Ellingrod y Perry, 1994*).

2.5.3.1.1.8. Farmacocinética de las interacciones de fármacos

Alcohol

Una dosis individual de etanol (0,5g/kg) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de venlafaxina o O-desmetilvenlafaxina cuando venlafaxina se administró a 150mg/día en 15 sujetos varones sanos (*Troy et al 1997d, PDR 2003*).

Cafeína

Un estudio *in vivo* demostró que la venlafaxina no alteró el perfil farmacocinético de la cafeína y confirma datos *in vitro* que apoyan que la venlafaxina no inhibe el metabolismo de CYP1A2 (*Amchin et al 199*

Cimetidina

La cimetidina inhibió el metabolismo de primer paso de la venlafaxina pero no tuvo efecto significativo en la formación o eliminación de O-desmetilvenlafaxina, la cual está presente en cantidades muy mayores en la circulación sistémica. Por lo tanto, no parece necesario ajustar la dosis cuando la venlafaxina se administra conjuntamente con cimetidina. Para los pacientes de edad avanzada, pacientes con hipertensión preexistente o en pacientes con disfunción hepática la interacción podría ser potencialmente más pronunciada y la monitorización clínica está indicada para estos pacientes cuando la venlafaxina se administra con cimetidina (*Troy et al 1998, Compendio de Medicamentos 2002, PDR 2003*).

Clozapina

Se han reportado niveles incrementados de la clozapina, que fueron temporalmente asociados con eventos adversos, incluyendo convulsiones, después de la adición de venlafaxina (*Medicines Compendium 2002*).

Diazepam

El perfil farmacocinético de la venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina no se alteró significativamente por la administración de diazepam. La venlafaxina no tiene efecto sobre el perfil farmacocinético del diazepam o sobre los efectos psicomotores o psicométricos inducidos por el diazepam (*Troy et al 1995, Compendio de Medicamentos 2002, PDR 2003*).

Difenhidramina

La difenhidramina a dosis terapéutica inhibe el metabolismo de la venlafaxina mediado por CYP2D6 en los seres humanos. La eliminación de difenhidramina es sólo ligeramente afectada por la administración concomitante de venlafaxina (*Lessard et al 2001*).

Haloperidol

En un estudio farmacocinético, la co-administración de venlafaxina con una dosis oral individual de 2 mg de haloperidol resultó en una disminución del 42% en la eliminación renal, un aumento del 70% en el AUC y un aumento del 88% en la $C_{m\acute{a}x}$ para el haloperidol. La vida media de eliminación se mantuvo sin cambios (*Medicines Compendium 2002, PDR 2003*).

Imipramina/desipramina

El metabolismo de la imipramina y su metabolito 2-OH-imipramina no se vio afectado por la venlafaxina aunque la eliminación renal total de 2-OH-desipramina se redujo y el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de desipramina aumentó en aproximadamente 35%. La imipramina inhibió parcialmente la formación de O-desmetilvenlafaxina pero la concentración total de venlafaxina y su metabolito activo no se vio afectada y no se requiere ajuste de la dosis de venlafaxina (*Medicines Compendium 2002, PDR 2003*).

Albers *et al* (2000) estudiaron también el efecto de la venlafaxina en el metabolismo de la imipramina. Los resultados del estudio revelaron que, en contraste con los resultados anteriores la venlafaxina incrementó la $C_{\text{máx}}$ de imipramina y elevó el AUC en un 40%. La eliminación de desipramina y el volumen de distribución se redujeron en un 20% y 25%, respectivamente (Albers *et al* 2000).

Indinavir

Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y una reducción del 36% en la $C_{\text{máx}}$ para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocida (Levin *et al* 2001, *Compendio de Medicamentos* 2002, *PDR* 2003).

Litio

La farmacocinética del estado estacionario de venlafaxina administrada a 150mg/día no se vio afectada cuando una dosis oral única de 600 mg de litio fue co-administrado. La O-desmetilvenlafaxina tampoco se vio afectada. La venlafaxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del litio (Troy *et al*, 1996; *Compendio de Medicamentos* 2002, *PDR* 2003).

Risperidona

La venlafaxina incrementó el AUC de la risperidona en un 32%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-OH-risperidona) (Amchin *et al* 1999b, *Medicamentos Compendio* 2002, *PDR* 2003).

2.5.3.1.2. Farmacocinética clínica de cápsulas de liberación prolongada de venlafaxina

Los parámetros farmacocinéticos después de la administración de la dosis única y dosis repetidas de la formulación XR e IR en adultos sanos se presentaron anteriormente (Descripción general biofarmacéutica).

Troy *et al* (1997b) realizaron tres estudios farmacocinéticos para evaluar los efectos de la ingesta de alimentos y la administración matutina o nocturna, una vez al día, de venlafaxina de liberación prolongada (XR) sobre la eliminación farmacocinética de venlafaxina y su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina. Cuarenta y seis adultos sanos (43 hombres y 3 mujeres), de 18 a 45 años de edad con un peso corporal dentro de 15% de lo normal por la altura y contextura, se inscribieron en estos estudios. En dos estudios, la venlafaxina XR 75 mg o 150 mg cápsulas se administró a sujetos sanos en ayunas o después de un desayuno rico en grasas. En un tercer estudio, una dosis diaria de venlafaxina XR 75 mg se administró durante 4 días (hasta el estado estacionario), ya sea en la mañana o en la noche. Los tres estudios se realizaron con un diseño cruzado de dos periodos y las muestras de plasma se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para las concentraciones de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Los resultados del estudio revelaron que el perfil farmacocinético del estado estacionario de venlafaxina XR no se vio afectado por el tiempo de administración (por la mañana o por la noche) y el perfil farmacocinético de dosis individual no se vio afectado por la presencia o ausencia de alimento. Los autores concluyeron que la formulación de

venlafaxina XR presenta una tasa de liberación controlada y la administración de venlafaxina XR con una comida rica en grasas no produce un efecto de eliminación rápida (“dumping”) de la dosis. Con base en los resultados de estos estudios en voluntarios sanos, una dosis diaria de venlafaxina XR 75 o 150 mg puede administrarse independientemente de las comidas y venlafaxina XR 75 mg una vez al día puede ser tomada en la mañana o la noche, sin afectar la eliminación farmacocinética o la exposición sistémica a la venlafaxina y O- desmetilvenlafaxina (Troy *et al*, 1997b).

2.5.3.2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA FARMACODINÁMICA

2.5.3.2.1. Farmacodinámica de los sujetos sanos

2.5.3.2.1.1. SNC y efectos en el comportamiento

Saletu *et al* (1992) en un estudio doble ciego, controlado por placebo, investigaron los efectos de la venlafaxina utilizando EEG, mapeo cerebral; medidas psicométricas y psicofisiológicas. Dieciséis voluntarios sanos entre 21 y 36 años recibieron dosis orales únicas, al azar y a intervalos semanales de placebo, 12,5 mg, 25 mg y 50 mg de venlafaxina. Los registros de EEG, pruebas psicométricas y psicofisiológicas, evaluación de pulso, presión arterial y los efectos secundarios se realizaron a 0, 2, 4, 6 y 8 h. El mapeo cerebral por EEG, demostró que la venlafaxina ejerce una acción significativa en la función del cerebro humano en comparación con el placebo a las tres dosis, caracterizada principalmente por la atenuación de la potencia absoluta, aumento de la relación delta/theta y beta y la disminución de la potencia alfa, así como por una aceleración fronto-temporalmente del centroide total y por su desaceleración central y parietalmente. Estos resultados son similares a los de antidepresivos como la imipramina. Topográficamente, las alteraciones inducidas por el fármaco fueron más pronunciadas sobre las regiones fronto-temporal y la temporal derecha a las regiones temporo-occipitales. Las investigaciones psicométricas y psicofisiológicas demostraron propiedades psicótropas significativas dependientes de la dosis del fármaco. La estadística multivariada mostró mejoría tanto de la noopsique (por ejemplo, la atención, la concentración, la variabilidad de la atención, la memoria, la actividad motora fina, el desempeño del tiempo de reacción) como de la timopsique (por ejemplo, conducción, vigilia), pero también activación psicofisiológica significativa (por ejemplo, en c.f.f., medidas de conductancia pupilar y de la piel). Los cálculos de tiempo-eficiencia mostraron efectos centrales significativos a partir de la segunda hora, con aumento de las diferencias entre el placebo y el tratamiento hasta la octava hora. La náusea fue la queja más frecuente y apareció como dosis dependiente (Saletu *et al* 1992).

Semlitsch *et al* (1993) estudiaron los efectos agudos de dosis orales individuales de placebo, 12,5 mg, 25 mg y 50 mg de venlafaxina de potenciales relacionados a eventos, frecuencia de parpadeo de los ojos y el estado de ánimo en 16 sujetos sanos. Los potenciales relacionados a eventos fueron investigados en un paradigma odd-ball antes, y 3 horas después de cada ingesta de fármacos. Además de 17 electrodos de EEG, se registraron EOGs verticales y horizontales. Después de la minimización de EOG y rechazo del artefacto visual, las latencias de los picos del promedio espacial se determinaron mediante un procedimiento automático. Los métodos aplicados en la adquisición de datos, procesamiento del artefacto, determinación objetiva del componente y el análisis estadístico fueron exitosos en describir los efectos agudos de la

venlafaxina sobre potenciales relacionados con eventos en las normales. Los resultados del estudio revelaron que las latencias N1 y P2 no se vieron afectadas. Se observó un aumento en la amplitud de P2 en las regiones central y frontal, lo que refleja un cierto efecto sobre el procesamiento automático de la información. El tiempo de evaluación del estímulo no se vio afectado, mientras que la latencia de P300 permaneció sin cambios. La amplitud de P300 no se vio afectada en la región central y parietal correspondiente. No hubo cambios en la tasa de parpadeo. Por medio de la lista de verificación de adjetivos se observó una reducción dosis-dependiente de la "extroversión" y "muy animado" y un aumento de la "introversión". Los autores concluyeron que la venlafaxina afecta el procesamiento de la información en humanos en menor grado a lo esperado para los antidepresivos clásicos, mejores inhibidores del sistema central.

Patat *et al* (1998) evaluaron la biodisponibilidad absoluta de las formulaciones convencional (FC) y de liberación prolongada (XR) y sus efectos en los electroencefalogramas y sobre una escala analógica visual para evaluar náuseas en un estudio al azar, doble ciego, de cuatro vías, cruzado, controlado con placebo de 16 hombres sanos jóvenes que recibieron ya sea una dosis oral única de 50 mg de venlafaxina CF, 75 mg de venlafaxina XR o una dosis intravenosa de 10 mg de venlafaxina o un placebo a intervalos de una semana. Los resultados del estudio revelaron que la biodisponibilidad absoluta de venlafaxina estuvo entre 40% y 45% y fue similar para ambas formulaciones CF y XR. La venlafaxina produjo efectos centrales de un antidepresivo similar a desipramina. Independientemente de la formulación ensayada, el principal cambio en los electroencefalogramas fue un aumento en la energía beta rápida (20-30 Hz), que fue más pronunciado en las regiones fronto-temporales y se extendió dentro de la gama completa de beta (16-40 Hz). El efecto máximo se alcanzó a las 6 horas para la CF y se alcanzó una meseta de 10 a 24 horas para la formulación XR. Se observó un incremento en la actividad central proporcional a la dosis, expresado como el área bajo la curva de efecto de la banda beta, entre las formulaciones CF (50 mg) y XR (75 mg). En comparación con la tableta de CF, la formulación XR también produjo un efecto máximo mucho menos intenso y una disminución de 63% en el área bajo la curva de efecto para náuseas normalizada por la dosis. La formulación XR tiene la misma biodisponibilidad absoluta y la misma actividad central según la evaluación de los electroencefalogramas, pero produjo náuseas menos intensas que la venlafaxina CF. Los autores llegaron a la conclusión de que un régimen de una vez al día debe ser suficiente (Patat *et al* 1998).

O'Hanlon *et al* (1998) evaluaron los efectos de venlafaxina, en un ensayo estandarizado real de conducción, una batería de ensayos psicomotores (Flicker Crítico/Frecuencia de Fusión, Seguimiento crítico, atención dividida) y un ensayo de vigilancia de 45 minutos (Reloj Mackworth). Treinta y siete voluntarios sanos, 22 de los cuales completaron el estudio, recibieron venlafaxina a dosis fijas (37,5 mg dos veces al día) y de incremento (37,5-75 mg dos veces al día), así como mianserina (10-20 mg tres veces al día) y placebo de acuerdo con un período de 4 (15 días cada uno), un diseño doble ciego, cruzado. Los ensayos se realizaron el día 1 y 7 y, después de los incrementos de dosis, en los días 8 y 15. Las concentraciones plasmáticas de venlafaxina y su metabolito activo se midieron en los días de ensayo para confirmar el cumplimiento. Los resultados del estudio revelaron que venlafaxina no tuvo ningún efecto significativo en el parámetro principal de la conducción (desviación estándar de posición lateral) y no alteró el funcionamiento psicomotor. La mianserina afectó profunda y constantemente la conducción y el rendimiento psicomotor. Sin embargo, ambos fármacos afectaron de manera significativa el desempeño de la vigilancia. Los efectos máximos ocurrieron en

el día 1 con la mianserina y de manera similar en el día 7 con venlafaxina en ambas series. El incremento de la dosis de venlafaxina en el día 8 no aumentó este efecto. El efecto negativo selectivo del fármaco sobre la vigilancia es compartido con otros ansiolíticos y antidepresivos "serotoninérgicos", lo que sugiere que la interferencia con la transmisión de 5-HT reduce la excitación particularmente en tareas o ambientes monótonos. Los autores concluyeron que la venlafaxina generalmente no afecta la capacidad de conducir y debe ser seguro para su uso por los pacientes que manejan (O'Hanlon *et al* 1998).

Nathan *et al* (2000) determinaron los efectos farmacodinámicos agudos de citalopram y venlafaxina, sobre el rendimiento cognitivo y psicomotor. Después de una dosis clínica individual de citalopram, venlafaxina o amitriptillina (control positivo) en un diseño doble ciego controlado con placebo. Se examinaron los descansos cognitivos y psicomotores y una medida subjetiva de la sedación antes y 1, 2 y 4 horas después de la administración del fármaco. Los resultados del estudio revelaron que la venlafaxina no afectó el desempeño en ninguno de los ensayos cognitivos o psicomotores examinados. Las diferencias pueden estar relacionadas con potencias relativas de los compuestos para la inhibición de la re-captación de monoaminas (Nathan *et al.*, 2000).

2.5.3.2.1.2. Efectos sobre el sueño

No hay evidencia clara de un perfil de EEG común y único para el sueño de los medicamentos antidepresivos que pueda explicar su eficacia clínica en el tratamiento de la depresión mayor. Más bien, las alteraciones inducidas por fármacos observadas en el EEG del sueño meramente reflejan las propiedades psicofarmacológicas particulares de la molécula, por ejemplo sus efectos particulares sobre la transmisión serotoninérgica, noradrenérgica o colinérgica. Se puede sugerir que los fármacos que afectan la transmisión de 5-HT_{1A} pueden influir en la propensión al sueño REM, mientras que los que afectan a 5-HT_{2C} tienen más probabilidades de influir en SWS (Staner *et al* 1999).

Salin-Pascual *et al* (1997) examinaron el efecto de la venlafaxina sobre la arquitectura del sueño y los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño en voluntarios normales. Ocho voluntarios sanos fueron estudiados bajo condiciones de sueño de laboratorio después de la administración de venlafaxina p.o. (75 mg durante las primeras 2 noches y 150 mg, las últimas 2 noches). Los resultados del estudio revelaron que venlafaxina incrementó el tiempo del despertar y la etapa I del sueño. Las etapas II y III del sueño se redujeron. El tiempo de sueño REM se redujo después de la primera dosis de venlafaxina y, para la cuarta noche, el sueño REM fue completamente suprimido en todos los voluntarios. Seis de los ocho voluntarios mostraron movimientos periódicos de las piernas durante el sueño a una frecuencia por encima de 25 por hora. Los autores concluyeron que la venlafaxina produce varias alteraciones del sueño, que incluyen movimientos anormales de las piernas (Salin-Pascual *et al* 1997).

2.5.3.2.1.3. Efectos Neuroendocrinos

Daffner-Bugia *et al* (1996) investigó el efecto de dosis crecientes de venlafaxina (12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg por vía oral) en la función neuroendocrina en seis sujetos varones sanos, utilizando un diseño ciego simple, controlado con placebo. Después de las dosis crecientes de venlafaxina, no se pudo demostrar descriptivamente una influencia sobre GH y prolactina a las dosis más altas de venlafaxina. La secreción de cortisol fue influenciada significativamente por la venlafaxina y mostró un aumento dependiente. Estos efectos neuroendocrinos de la venlafaxina se pueden interpretar

como un resultado de la propiedad de inhibición de 5-HT y NE de la sustancia (*Daffner-Bugia et al 1996*).

En otro estudio, la venlafaxina 18,75mg mejoró significativamente la respuesta de la hormona del crecimiento a una infusión de L-triptófano en voluntarios sanos, que sugiere mejor transmisión a través de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos de serotonina ($p=0,03$ frente a placebo). El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, paroxetina, no tuvo ningún efecto en este modelo (*Porter et al 1999*).

2.5.3.2.1.4. Efectos Gastrointestinales

Chial *et al* (2003) evaluaron los efectos de los agentes serotoninérgicos psicoactivos en las funciones gastrointestinales en sujetos humanos sanos. Los participantes recibieron uno de cuatro regímenes de forma aleatoria, doble ciego: bupiriona, un agonista del receptor 5-HT (1A) (10 mg diarios dos, veces al día); paroxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (20 mg diarios); venlafaxina-XR, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (75 mg al día) o placebo durante 11 días. Las pruebas fisiológicas realizadas en los días 8-11, incluyen la evaluación de centellografía de tránsito gastrointestinal y de colon, el ensayo de soporte de nutrientes, y la evaluación del cambio postprandial en el volumen gástrico. Cincuenta y un adultos sanos (40 mujeres, 11 hombres) participaron en este estudio. Los resultados del estudio revelaron que no hubo efectos sobre el vaciamiento gástrico ni el tránsito colónico asociado a ningún agente. El tránsito de alguna comida sólida por el intestino delgado se aceleró con la paroxetina. La bupiriona disminuyó las puntuaciones del síntoma postprandial agregado y náuseas. Venlafaxina XR aumentó la variación en el volumen gástrico postprandial. La bupiriona, la paroxetina y la venlafaxina XR afectaron las funciones gastrointestinales superiores en seres humanos sanos. Estos datos apoyan la necesidad de realizar estudios clínicos y fisiológicos de estos agentes en los trastornos gastrointestinales funcionales (*Chial et al 2003*).

2.5.3.2.1.5. Evidencia de mecanismos de acción dual

Los esfuerzos dominantes hacia la mejora de los medicamentos antidepresivos son guiados por la evidencia acumulada de los estudios neuroquímicos y clínicos que apoyan el potencial terapéutico de mejorar la función de la monoamina en la depresión. Un grupo de fármacos antidepresivos novedosos, incluyendo mirtazapina, milnacipram, venlafaxina y duloxetina se han desarrollado sobre la base de su interacción con la serotonina y la norepinefrina (*Tran et al 2003*).

La evidencia indirecta sugiere que la venlafaxina inhibe selectivamente la recaptación de serotonina a dosis bajas, mientras que a dosis altas, inhibe tanto la recaptación de la serotonina como la de la norepinefrina. Harvey *et al* (2000) planteó la hipótesis de que, *in vivo*, a dosis altas y bajas inhibiría la recaptación de serotonina de las plaquetas, pero que la dosis más alta bloquearía diferencialmente la respuesta presora a la tiramina, un marcador para la recaptación de norepinefrina. Por esta razón voluntarios varones sanos de entre 18 y 45 años recibieron 75 mg o 375 mg de venlafaxina clorhidrato por día; sertralina hidrocloreuro, inhibidor de la recaptación de serotonina (50 mg/d) o maprotilina clorhidrato, inhibidor de la recaptación de norepinefrina (150 mg/d) ($n = 8$ para cada uno de los 4 grupos de tratamiento). Los cambios en la recaptación de serotonina de las plaquetas y la respuesta presora a la tiramina intravenosa fueron evaluados después de la dosis inicial y después de 1 y 2 semanas de la administración del fármaco. Los resultados del estudio revelaron que la

recaptación de serotonina de las plaquetas fue inhibida por la venlafaxina en toda la gama de dosis, así como, por la sertralina, pero no por la maprotilina. La inhibición era competitiva, relacionada con aumentos en la afinidad y no relacionada con la capacidad. Los niveles de fármaco en el estado estacionario se asociaron con una inhibición de la recaptación de serotonina del 87% o más en los sujetos que tomaron venlafaxina o sertralina. La respuesta presora a la tiramina diferencialmente distingue a maprotilina de la sertralina y la dosis baja de venlafaxina pero no de la dosis alta de venlafaxina. Estos resultados proporcionan la primera evidencia *in vivo* en seres humanos sanos de que los mecanismos de acción de la inhibición de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina están comprometidos secuencialmente por la venlafaxina a lo largo de su intervalo de dosis clínicamente relevante (Harvey et al 2000).

Otro método utilizado para demostrar la capacidad de venlafaxina para inhibir la recaptación de NE *in vivo* en seres humanos es medir la potenciación de la vasoconstricción inducida por NE de la vena dorsal de la mano. Una dosis oral individual de 150 mg de venlafaxina, pero no la de 75 mg, administrada a voluntarios humanos sanos potenció la capacidad de NE infundido localmente para producir vasoconstricción de la vena dorsal de la mano. Estos resultados indican que la dosis individual clínicamente relevante (150 mg) de venlafaxina inhibe la absorción de NE en la periferia en los seres humanos. La observación de que 75 mg de venlafaxina no tuviera efecto sugiere que las concentraciones tisulares obtenidas con esta dosis no son suficientes para afectar la captación de NE administrado exógenamente. Esto es consistente con la mayor potencia de venlafaxina para inhibir la recaptación de 5HT sobre NE, lo que sugiere que a dosis inferiores la venlafaxina puede inhibir selectivamente la captación de 5HT (Abdelmawla et al 1999).

La pupila humana también se utiliza como un sistema no invasivo para ensayar las respuestas noradrenérgicas *in vivo*. La dilatación de la pupila inducida por fármacos (midriasis) puede ser resultado de un aumento de influencias simpáticas (noradrenérgicas) o una disminución de influencias parasimpáticas (colinérgicas) en el iris. La administración sistémica de 75 o 150 mg de venlafaxina a 15 hombres voluntarios sanos produjo una midriasis significativa. El curso temporal del reflejo pupilar de la luz también está influenciado por la cantidad relativa del tono simpático frente al parasimpático. La latencia y la amplitud de la respuesta están bajo el control del sistema parasimpático y la recuperación está bajo el control del sistema simpático. Venlafaxina incrementó significativamente la latencia, disminuyó la amplitud y acortó el tiempo de recuperación del reflejo pupilar de la luz (Bitsios et al 1999).

2.5.3.2.2. Farmacodinámica de los pacientes

2.5.3.2.2.1. Efectos sobre el sueño en pacientes con depresión mayor

Luthringer et al (1996) en un estudio doble ciego, controlado con placebo evaluaron los efectos de la venlafaxina sobre variables polisomnográficas comparando los efectos de venlafaxina y placebo en el sueño (análisis espectral hipnográfico y electroencefalográfico [EEG] durante toda la noche) y medidas clínicas (HAM-D, MADRS y CGI) en pacientes hospitalizados con depresión mayor (DSM-III-R). Después de un período de limpieza con placebo de 7 a 13 días, los pacientes fueron asignados al azar para recibir placebo o venlafaxina (dosis máxima de 225 mg/día) durante un máximo de 29 días. Las evaluaciones del sueño ocurrieron al inicio del estudio (3 noches justo antes de entrar en la fase de doble ciego), después de 1 semana de tratamiento y después de 1 mes de tratamiento. Los parámetros de la etapa del sueño

y los parámetros espectrales de toda la noche se evaluaron mediante el análisis de la varianza para medidas repetidas y luego, si corresponde, por una prueba *t*-Student de dos colas. Los resultados del estudio sobre las escalas de calificación psiquiátricas mostraron una mejora respecto al valor de línea base en ambos grupos de tratamiento en todos los tiempos, con una mejoría que tendió a ser mayor en el grupo de la venlafaxina. La venlafaxina indujo una disminución de la continuidad del sueño (disminución del tiempo total del sueño e incremento del tiempo para despertar), un incremento importante en el comienzo de la latencia del movimiento rápido del ojo y una disminución en la duración total de movimiento rápido de los ojos durante el sueño. La estructura de la frecuencia EEG durante toda la noche no se modificó significativamente por el tratamiento con venlafaxina en comparación con el placebo. Los autores concluyeron que la venlafaxina, a pesar de su estructura química novedosa, muestra un perfil de sueño comparable con la de la mayoría de los antidepresivos clásicos (Luthringer *et al* 1996).

Otros autores han confirmado estos resultados y han demostrado que la venlafaxina suprime marcadamente el movimiento ocular rápido del sueño y aumenta el tiempo para despertar en pacientes con depresión (Hemmeter *et al* 1998) o narcolepsia (Salin-Pascual y Galicia - Polo 1997).

2.5.3.2.2. Estudios de imágenes por resonancia magnética

Kalinka *et al* (1997) utilizaron técnicas de imagen por resonancia magnética funcional para identificar los circuitos neuronales subyacentes al procesamiento emocional en sujetos control y deprimidos. Los sujetos deprimidos fueron estudiados antes y después del tratamiento con venlafaxina. Esta nueva técnica proporciona un método no invasivo para obtener la imagen de la función cerebral regional con resolución espacial y temporal sin precedentes. En este estudio, las imágenes de eco-planares fueron usadas para adquirir imágenes de todo el cerebro mientras los sujetos vieron estímulos visuales con valencia positiva y negativa. Dos sujetos controles y dos deprimidos que cumplían los criterios del DSM-IV de depresión mayor fueron escaneados al inicio del estudio y después de 2 semanas. Los sujetos deprimidos fueron tratados con venlafaxina después de la exploración basal. Los resultados preliminares de este estudio en curso revelaron tres tendencias interesantes en los datos. Ambos pacientes deprimidos demostraron una considerable mejoría de los síntomas en el momento de la segunda exploración. Entre los sujetos controles y deprimidos, las imágenes negativas suscitaron una mayor activación global en comparación con las imágenes positivas. En ambos grupos, la activación inducida por las imágenes negativas disminuyó al comparar las imágenes escaneadas en la línea base con las realizadas 2 semanas después. Esta disminución en la activación también estuvo presente en los sujetos controles cuando fueron expuestos a las imágenes positivas. En contraste, cuando los sujetos deprimidos fueron expuestos a imágenes positivas no mostraron ninguna activación en la línea base, mientras que después de 2 semanas de tratamiento una zona de activación surgió en la corteza visual secundaria derecha. Estos resultados demuestran el poder de utilizar la resonancia magnética funcional para estudiar los procesos emocionales en sujetos normales y deprimidos y examinar los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos (Kalinka *et al* 1997).

2.5.3.3. FARMACODINÁMICA DE LAS INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS

Alcohol

Se ha demostrado que la venlafaxina no incrementa el deterioro de las habilidades mentales o motoras causado por el etanol (*Troy et al 1997d*). Sin embargo, como con todas los fármacos activos sobre el SNC, se recomienda a los pacientes que eviten el alcohol mientras estén tomando venlafaxina (*Medicines Compendium 2002*).

Antihipertensivos

No hay evidencia que sugiera la incompatibilidad entre el tratamiento con venlafaxina y el tratamiento con cualquier antihipertensivos (incluyendo bloqueadores S, inhibidores ACR y diuréticos) o agentes hipoglucémicos (*Compendio de Medicamentos 2002*).

ECT

Hay poca experiencia clínica del uso concomitante de venlafaxina con ECT. Como se ha reportado convulsión prolongada con antidepresivos SSRI concomitante, se aconseja precaución (*Medicines Compendium 2002, PDR 2003*).

MAOIs

Se ha reportado reacciones adversas, algunas graves, cuando se inicia el tratamiento con venlafaxina poco después de la interrupción del tratamiento con un MAOI, y cuando un MAOI se inició poco después de la discontinuación de la venlafaxina. Estas reacciones han incluido temblores, mioclonías, diaforesis, náuseas, vómitos, sofocos, mareos, hipertermia con características similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte. Teniendo en cuenta estas reacciones notificadas con la administración concomitante o inmediatamente consecutiva de los MAOIs con otros antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a la venlafaxina, está contraindicado el uso de venlafaxina en combinación con un MAOI o dentro de por lo menos 14 días desde la suspensión del tratamiento con MAOIs. Deje por lo menos 7 días después de interrumpir la venlafaxina antes de iniciar un tratamiento con un MAOI (*Compendio de Medicamentos, 2002; PDR, 2003*).

Warfarina

La potenciación de los efectos anticoagulantes, incluyendo incrementos en el PT o INR, ha sido reportada en los pacientes que toman warfarina después de la adición de venlafaxina (*Medicines Compendium, 2002*).

2.5.4. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA EFICACIA

2.5.4.1. DEPRESIÓN

2.5.4.1.1. Estudios Clínicos No Controlados

Kaplan (2002) evaluó la eficacia de la venlafaxina de liberación inmediata (IR) y de liberación prolongada (XR) en pacientes ambulatorios que o no respondieron al tratamiento con SSRI o no mantuvieron una respuesta sostenida. Los pacientes ambulatorios que cumplieron con los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV) para el trastorno depresivo mayor, que fueron tratados previamente con un SSRI (fluoxetina ≥ 20 mg/día; sertralina ≥ 50 mg/día; paroxetina ≥ 20 mg/día) durante 6 semanas o más, pero que mostraron una respuesta inadecuada o no sostenida, fueron cambiados a la venlafaxina (IR o XR, 50-400 mg/día, titulado a partir de 37,5 mg/día) durante 6 semanas o más. La respuesta a las 6-8 semanas se definió como una puntuación total ≤ 10 en la escala de calificación modificada de 25 puntos de la Depresión de Hamilton (HAM-D25) o una puntuación total ≥ 5 en la Escala de 21 puntos de la escala Mejoría Global del Paciente (PGI-21). La remisión se definió como una puntuación total de HAM-D25 ≤ 8 o una puntuación de PGI-21 ≥ 7 . Los ensayos fueron realizados por un psiquiatra, no ciego, certificado por la junta. Los resultados del estudio revelaron que un total de 73 pacientes (54 mujeres, 19 hombres, con una edad media de 38,6 años) fueron enrolados y tratados con venlafaxina IR (n = 63) o venlafaxina XR (n = 10), 33 fueron no respondedores para SSRI y 36 tenían una respuesta no sostenida al tratamiento con SSRI. Cuatro pacientes recibiendo venlafaxina IR abandonaron el estudio debido a eventos adversos relacionados con el fármaco (agitación, sedación o náusea). Los datos de estos pacientes se excluyeron del análisis. Después de 6 a 8 semanas de tratamiento, el 94,2% (65/69) de los pacientes se consideraron respondedores (criterios HAM-D25 o PGI-21); 91,3% (63/69) de los pacientes que respondieron al tratamiento según la evaluación de ambas medidas. Ochenta y siete por ciento (60/69) y 85,5% (59/69) de los pacientes alcanzaron la remisión con base en los criterios HAM-D, 5 y PGI-21, respectivamente. Las tasas de respuesta/remisión fueron comparables entre los pacientes tratados con SSRIs, independientemente de si los pacientes no habían respondido al tratamiento con 1 o 2 SSRIs. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR/ venlafaxina IR puede ser eficaz en pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor que no responden o tienen una respuesta no sostenida a los SSRIs (*Kaplan 2002*).

Plesnicar (2010) examinó la eficacia y la tolerabilidad de venlafaxina de acción prolongada en 161 pacientes con trastorno depresivo mayor en un estudio clínico multicéntrico abierto. Todos los pacientes fueron tratados con venlafaxina de liberación prolongada en dosis diarias flexibles que van desde 75 hasta 325 mg durante un período de 8 semanas. Las mediciones de eficacia incluyeron la Escala de Depresión de Hamilton de 17 puntos, la Escala de Impresión de la Mejoría Clínica Global (CGI-I), la Escala de Gravedad de la Enfermedad (CGI-S) y la Escala de Síntomas Somáticos y Depresivos (DSSS). Todas las escalas se administraron al inicio del estudio y en las semanas 2, 4 y 8. Un total de 148 (91,2%) pacientes completaron el estudio. Después de 8 semanas de tratamiento con venlafaxina de liberación prolongada, las tasas de respuesta y remisión fueron de 93% y 45%, respectivamente. Al final del estudio, el 52,7% de los pacientes fueron clasificados en la CGI-S con 2 o 1 (no enfermo/enfermo leve) y en la CGI-I, el 81,1% de los pacientes fueron valorados por el médico como

moderadamente/mucho mejor. La gravedad de los síntomas somáticos como dolor de cabeza, dolor de espalda, dolor en el pecho, dolor de más de la mitad de los músculos del cuerpo y fatiga o pérdida de energía se redujo hacia el final del estudio. Los eventos adversos causaron la interrupción del tratamiento en el 4,7% de los pacientes. No hubo cambios significativos en el peso corporal, índice de peso corporal y el ritmo cardíaco, pero la presión sistólica y diastólica disminuyó significativamente hacia el final del estudio. Los datos del estudio indican que la venlafaxina XR es una opción terapéutica eficaz y segura en pacientes con trastorno depresivo mayor, con el efecto adicional de reducir los síntomas asociados al dolor físico (Plesnicar, 2010).

Huang *et al* (2013) evaluaron la eficacia, tolerancia y seguridad de la monoterapia de venlafaxina de liberación prolongada (XR) en 102 pacientes ambulatorios de primer episodio que cumplen con los criterios del DSM-IV para el trastorno depresivo mayor con síntomas asociados al dolor físico. El tratamiento de Venlafaxina XR (75-225 mg/día) fue seguido por una disminución significativa en las puntuaciones totales de la Escala de Depresión de Hamilton de 17 puntos desde el inicio hasta el segundo fin de semana y en cada visita posterior (semanas 4, 6 y 8). Las diferencias significativas también se encontraron en la Escala Visual Análoga media para el dolor general y los resultados médicos medios de las medidas del estudio del dolor desde el inicio hasta el segundo fin de semana y en cada visita. Al final de la octava semana, la venlafaxina XR logró tasas de respuesta y remisión del 68,6 y 40,2 %, respectivamente. La tasa de remisión para los respondedores del dolor fue significativamente mayor que la de los no respondedores (56,1 vs 20,0%). Los eventos adversos más comunes ($\geq 10\%$) fueron náuseas (31,4 %), mareos (26,5 %) y somnolencia (22,5 %) (Huang *et al* 2013).

2.5.4.1.2. Estudios Clínicos Controlados

2.5.4.1.2.1. Venlafaxine XR vs venlafaxina IR

Cunningham *et al* (1997) realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para comparar la eficacia y seguridad de una dosis diaria de venlafaxina de liberación prolongada (XR) y la venlafaxina de liberación inmediata (IR). Pacientes ambulatorios con depresión mayor según DSM-III-R fueron asignados al azar la venlafaxina XR, 75 mg una vez al día, venlafaxina IR, 37,5 mg dos veces al día, o placebo durante un máximo de 12 semanas. Si la respuesta era insuficiente luego de 2 semanas de tratamiento, la dosis de venlafaxina XR o IR podría ser aumentada a 150 mg al día. Las variables principales de eficacia fueron el puntaje total de la Escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D) de 21 puntos total y el punto del estado de ánimo deprimido, las puntuaciones totales de la Escala de Montgomery- Asberg (MADRS), y la escala de gravedad de la Impresión Clínica Global (CGI). Los resultados del estudio revelaron que doscientos setenta y ocho pacientes fueron evaluados para la eficacia. Venlafaxina XR fue significativamente superior ($p < 0,05$) en la HAM-D en comparación con el placebo al inicio de la semana 2, en la MADRS en la semana 3, en la escala de gravedad de la CGI en la semana 4. Del mismo modo, venlafaxina IR fue significativamente superior ($p < 0,05$) en comparación con el placebo a partir de la semana 2 en el HAM-D total y en el punto del estado de ánimo deprimido, en la semana 3 en el MADRS total y en la semana 6 en la Escala de gravedad de la CGI. La venlafaxina XR exhibió superioridad ($p < 0,05$) sobre venlafaxina IR en la semana 12 para todas las variables de eficacia. El evento adverso más común relacionado al tratamiento con la venlafaxina XR fue la náusea. La incidencia de náuseas fue más alta

durante las primeras 2 semanas con una baja probabilidad de desarrollar náuseas después. El autor concluyó que la venlafaxina XR es segura, eficaz y bien tolerada para el tratamiento de la depresión mayor en dosis, una vez al día, de 75 a 150 mg (Cunningham *et al* 1997).

Entsuah y Chitra (1997) realizaron un análisis que evaluó simultáneamente los resultados de eficacia y tolerabilidad en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes ambulatorios con depresión mayor. Los pacientes recibieron venlafaxina de liberación prolongada (XR) una vez al día o venlafaxina de liberación inmediata (IR). Los datos individuales de pacientes sobre la eficacia y los eventos del estudio relacionados al tratamiento (TESE) para la venlafaxina XR y venlafaxina IR se agruparon en cinco categorías. La eficacia se definió como una puntuación final de mejoría en la impresión clínica Global sobre la terapia, de 1 (moderadamente mejor) o 2 (mucho mejor). Un TESE se definió como cualquier evento adverso nuevo o cualquier evento adverso que existía al inicio del estudio y que incrementó en gravedad durante el tratamiento. El beneficio/riesgo se evaluó mediante una medida lineal y una medida de proporción para el mareo, insomnio, náuseas, nerviosismo, somnolencia y un conjunto de eventos anticolinérgicos. Este análisis demostró una relación superior del beneficio/riesgo para la venlafaxina XR una vez al día en comparación con venlafaxina IR, y una relación estadísticamente significativa beneficio-riesgo de al menos 2:1 para la venlafaxina XR sobre venlafaxina IR demostrada para las náuseas y mareos. Los autores llegaron a la conclusión que esta aproximación del análisis estadístico de los datos del ensayo clínico representa un avance para dirigir los resultados del tratamiento mediante la incorporación de medidas clínicamente relevantes de la eficacia y la seguridad (Entsuah y Chitra 1997).

2.5.4.1.2.2. Venlafaxine XR vs Placebo

Thase (1997) realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de una dosis diaria de venlafaxina de liberación prolongada (XR) en pacientes ambulatorios con depresión mayor DSM- IV. Los pacientes fueron asignados al azar a la venlafaxina XR (75-225 mg) una vez al día o el placebo durante un máximo de 8 semanas. Las variables principales de eficacia fueron la Escala de la Depresión de Halmiton (HAM-D) de 21 puntos y el punto del estado de ánimo deprimido de HAM-D, las puntuaciones totales de la Escala de Montgomery-Asberg (MADRS), y la escala de gravedad de la Impresión Clínica Global (CGI). Los datos se analizaron sobre una base modificada por intención de tratar mediante el método último-observación-conducido-siguiente. Los resultados del estudio revelaron que la venlafaxina XR (N=91) fue significativamente más eficaz que el placebo (N=100), al inicio de la semana 2 para la escala de severidad de la CGI, en la semana 3 para el punto del estado de ánimo deprimido de HAM-D y en la semana 4 para la MADRS y HAM-D, esta superioridad se mantuvo hasta la semana 8. Los eventos adversos emergentes del tratamiento, más comunes asociados con la venlafaxina XR fueron náuseas, insomnio y somnolencia. La incidencia de náuseas durante la primera semana fue más alta, disminuyó en un 50 % durante la segunda semana, y es comparable a la del placebo desde la Semana 3 en adelante. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR es un tratamiento eficaz y bien tolerado de la depresión mayor (Thase 1997).

Aguiar *et al* (1997) en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo evaluó la eficacia y seguridad de la venlafaxina XR en pacientes ambulatorios con depresión mayor. Los pacientes ambulatorios con depresión mayor del DSM-III

fueron asignados al azar la venlafaxina XR 75 mg una vez al día o el placebo durante un máximo de 8 semanas. Si la respuesta era insuficiente después de 2 semanas, la dosis de venlafaxina XR podría aumentarse a 150 mg al día y después de otras 2 semanas, a 225 mg al día. Ciento noventa y un pacientes fueron evaluados para la eficacia, 91 pacientes tratados con venlafaxina XR y 100 pacientes tratados con placebo. Los resultados del estudio revelaron que la venlafaxina XR administrada en dosis diarias individuales de 75 a 225 mg es eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la depresión mayor (Aguilar et al 1997).

Simon et al (2004) realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia de la venlafaxina de liberación prolongada (XR) (75-225 mg/día) en la prevención de la recaída de la depresión. Los pacientes con trastorno depresivo mayor que respondieron a un curso de 8 semanas de tratamiento con venlafaxina XR, por ejemplo, tenían una puntuación ≤ 3 en la Escala de la Impresión Clínica Global -Gravedad de la escala de la Enfermedad (CGI-S) y una puntuación ≤ 10 en la Escala de 21 puntos de la Depresión de Halmiton (HAM-D), fueron asignados al azar para recibir tratamiento de continuación (hasta 6 meses) con venlafaxina XR (n = 161) o placebo (n = 157). La principal medida del resultado de eficacia fue el número de pacientes que recaen experimentando una depresión. La recaída se define por una combinación del cumplimiento de un paciente con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, con los criterios de la cuarta edición de MDD, una puntuación CGI-S ≥ 4 y dos resultados consecutivos de CGI-S ≥ 4 o una puntuación final de CGI-S ≥ 4 para un paciente que se retiró del estudio. La probabilidad acumulada de recaída se calculó utilizando el método de Kaplan- Meier para el análisis de supervivencia. Los resultados del estudio revelaron que durante el periodo de evaluación de 6 meses, un número significativamente mayor de pacientes en el grupo placebo tuvo una recaída de MDD en comparación a los pacientes que continuaron el tratamiento con venlafaxina XR. Las tasas de recaída acumulados a 3 y 6 meses fueron de 19 y 28%, respectivamente, para la venlafaxina XR, y de 44 y 52%, respectivamente, para el Placebo. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR es una terapia de continuación eficaz y segura (Simon et al 2004).

2.5.4.1.2.3. Venlafaxina XR vs antidepresivos tricíclicos

Venlafaxina XR vs nortriptilina

Gasto et al (2003) compararon la eficacia y seguridad de venlafaxina de liberación prolongada respecto a la nortriptilina en pacientes ancianos con depresión mayor moderada a grave. Los pacientes hospitalizados y ambulatorios (N = 68) con depresión mayor unipolar fueron aleatorizados para recibir tratamiento de 6 meses con nortriptilina o venlafaxina. Los resultados de los dos grupos se compararon mediante medidas incluyendo la Escala de Evaluación de la depresión de Hamilton (HDRS) y la Escala de Newcastle. Los efectos secundarios se evaluaron con la escala de calificación de efectos secundarios UKU. Los resultados del estudio revelaron que de los 34 pacientes tratados con venlafaxina, 22 eran remitentes, 7 eran no remitentes y 5 abandonaron. La tasa de remisión por intención de tratar fue del 71% (22 de 31). De los 34 que recibieron nortriptilina, 21 fueron los remitentes, 7 eran no remitentes y 6 se retiraron. La tasa de remisión por intención de tratar fue del 70% (21 de 30). Estos resultados sugieren que la tasa de remisión con un nivel plasmático terapéutico de nortriptilina es similar a la tasa de remisión con una dosis estándar de venlafaxina en este grupo de pacientes ancianos con depresión mayor. No se observaron diferencias

significativas entre las tasas de deserción en los dos grupos, pero los efectos secundarios autonómicos fueron significativamente más frecuentes para nortriptilina que para la venlafaxina. Estos resultados confirman la eficacia y seguridad de venlafaxina de liberación prolongada para el tratamiento de la depresión mayor en pacientes de edad avanzada (*Gasto et al 2003*).

Venlafaxina XR vs amitriptilina

Sauer *et al* (2003) llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, de fase III, para comparar la eficacia y seguridad de venlafaxina XR respecto a la amitriptilina XR en pacientes ambulatorios con depresión moderada. A los pacientes con depresión mayor de severidad moderada, puntuación de 20-26 en HAM-D (Escala de Hamilton para la depresión, 21 artículos), se les dio un tratamiento doble ciego por un período de seis semanas de venlafaxina XR y amitriptilina XR a una dosis de 75 mg cada uno, la que podría incrementarse a 150 mg, si era necesario. La eficacia se evaluó a través de las puntuaciones de la HAM-D y CGI (Impresión Clínica Global). El análisis de seguridad se llevó a cabo utilizando el punto 3 de la HAM-D para evaluar las tendencias suicidas, la prueba d2 para evaluar la atención y la detección de fármacos para las benzodiazepinas. Se registraron los eventos adversos en cada visita. Los resultados del estudio revelaron que 160 pacientes fueron asignados al azar. Hubo 151 pacientes disponibles para el análisis en la población por intención de tratar (ITT). La población de acuerdo-al-protocolo (ATP) estuvo constituida por 117 pacientes, con 60 pacientes en el grupo de la venlafaxina XR y 57, en el grupo de amitriptilina XR (liberación prolongada). La no inferioridad de la venlafaxina XR en comparación con amitriptilina XR en referencia a la variable principal de eficacia, el cambio de la puntuación total HAM-D, pudo ser probada, tanto en la población ITT, como en la población ATP. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la tasa de respuesta HAM-D y en la puntuación CGI del punto 1 (gravedad) y 2 (mejora). Venlafaxina XR demostró un perfil de seguridad más favorable que el de la amitriptilina XR: las reacciones adversas fueron menos frecuentes bajo la venlafaxina XR que bajo amitriptilina XR. La mayoría de los abandonos en el grupo de la amitriptilina XR se debieron a la boca seca. La prueba d2 mostró mayor mejoría de rendimiento en la venlafaxina XR. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR tiene un perfil de seguridad más favorable en comparación de la amitriptilina XR (*Sauer et al 2003*).

2.5.4.1.2.4. Venlafaxine XR vs inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Venlafaxina XR vs fluoxetina

Hackett *et al* (1998) en un estudio de 12 semanas de duración, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo compararon la eficacia y la tolerabilidad de venlafaxina XR una vez al día con fluoxetina en pacientes ambulatorios con depresión y la ansiedad concomitante. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR una vez al día es eficaz y bien tolerada para el tratamiento de pacientes con depresión y ansiedad concomitante y fue superior a la fluoxetina en las medidas de ansiedad (*Hackett et al 1998*).

Silverstone y Ravindran (1999) realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de la eficacia y seguridad de una dosis diaria de venlafaxina de liberación prolongada (XR) y la fluoxetina en pacientes ambulatorios con depresión

mayor y ansiedad concomitante. Los pacientes que cumplían los criterios del DSM-IV para el trastorno depresivo mayor y satisfacían los criterios de elegibilidad fueron asignados al azar la venlafaxina XR, una vez al día, la fluoxetina o placebo durante 12 semanas. La eficacia fue evaluada con la Escala de Hamilton para la depresión (HAM-D), Escala de puntuación de Hamilton para la ansiedad (HAM-A), y la Escala de Impresión Clínica Global. Los resultados del estudio revelaron que entre 359 pacientes ambulatorios, la venlafaxina XR y la fluoxetina fueron significativamente superiores ($p < 0,05$) al placebo en la puntuación total de HAM-D a partir de la semana 2 y continuando hasta el final del estudio. La venlafaxina XR, pero no la fluoxetina, fue significativamente mejor que el placebo en la semana 2 en el punto del estado de ánimo deprimido de la HAM-D. En la semana 12, la tasa de respuesta HAM-D fue de 43% en el grupo placebo, el 67% con la venlafaxina XR y el 62% con la fluoxetina ($p < 0,05$). La tasa de remisión de la HAM-D fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en las semanas 3, 4, 6, 8, 1,2 y en la evaluación final con la venlafaxina XR y en las semanas 8, 12 y en la evaluación final con fluoxetina en comparación con el placebo. La tasa de respuesta de HAM-A fue significativamente mayor ($p < 0,05$) con la venlafaxina XR que con fluoxetina en la semana 12. La incidencia de la interrupción por eventos adversos fue del 5% con placebo, 10% con la venlafaxina XR y 7% con fluoxetina. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR una vez al día es eficaz y bien tolerada para el tratamiento de la depresión mayor y ansiedad concomitante y proporciona evidencia de superioridad sobre la fluoxetina (Silverstone y Ravindran 1997).

Silverstone y Salinas (2001) realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo para comparar la eficacia y seguridad de venlafaxina de liberación prolongada (XR) y la fluoxetina en un subgrupo de pacientes con trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizado comórbido. De un total de 368 pacientes, se identificaron 92 que cumplían con los criterios de la DSM-IV para el trastorno depresivo mayor y que también tenían trastorno de ansiedad generalizado comórbido. El grupo de comparación comprendió 276 pacientes evaluables no comórbidos. Los pacientes recibieron venlafaxina XR (75-225 mg/día), fluoxetina (20-60 mg/día) o placebo durante 12 semanas. Las evaluaciones de eficacia incluyeron la Escala de Hamilton para la depresión (HAM-D), Escala de puntuación de la ansiedad de Hamilton (HAM-A) y la Impresión Clínica Global (CGI). Los resultados del estudio revelaron que en la evaluación final a las 12 semanas, los pacientes comórbidos en el grupo venlafaxina XR, pero no en el grupo de fluoxetina, mostraron una disminución significativamente mayor en las variables de eficacia primarias de puntuaciones HAM-D medias y HAM-A totales ($p < 0,05$, comparación por pares) en comparación a las del grupo de placebo. En pacientes comórbidos, se observaron diferencias significativas entre pares para venlafaxina XR y placebo en la semana 12 para las variables secundarias ansiedad-somatización y los factores de retardo de la HAM-D; punto del estado de ánimo depresivo de la HAM-D; factor de ansiedad psíquica de la HAM-A; la puntuación de la sub-escala de ansiedad de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD) y la puntuación de la Escala de Ansiedad de Covi. La fluoxetina fue significativamente diferente del placebo sólo en la puntuación de la subescala de depresión de HAD. La respuesta, definida como $\geq 50\%$ de disminución en la puntuación de los síntomas, se logró en el 66% y el 59% de los pacientes comórbidos para HAM-D y HAM-A, respectivamente, en el grupo de la venlafaxina XR en la semana 12. Esta respuesta fue mayor que la observada con fluoxetina (52% y 45%) o placebo (36% y 24%). El inicio de la eficacia parece ser más lento en pacientes comórbidos que en pacientes no comórbidos. Los autores llegaron a la conclusión de que esta es la primera evidencia de un estudio controlado sobre la efectividad del tratamiento farmacológico

en pacientes con trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizado comórbido. La mejora retrasada en pacientes comórbidos en comparación con los pacientes no comórbidos sugiere que puede ser necesario un período de tratamiento más largo en pacientes comórbidos (*Silverstone y Salinas 2001*).

Rudolph y Feiger (1999) compararon la eficacia y la tolerabilidad de venlafaxina XR con la de la fluoxetina en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes ambulatorios con depresión. Los pacientes ambulatorios, de 18 años y mayores, que cumplieron con los criterios DSM-IV para el trastorno depresivo mayor fueron incluidos (n = 301 aleatorizados, 232 completados). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a ocho semanas de tratamiento con venlafaxina XR 75-225 mg/día (n=100), la fluoxetina 20-60 mg/día (n=103) o placebo (n=98). Las medidas primarias de eficacia fueron las calificaciones finales en puntuación total de la Escala de Hamilton para la depresión (HAM-D21), punto del estado de ánimo deprimido de la HAM-D21, la puntuación total de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg y la Escala de Impresión Clínica Global. Los resultados del estudio revelaron que el retiro del estudio debido a eventos adversos ocurrió en el 6% de los pacientes del grupo de la venlafaxina XR y el 9% de los pacientes en el grupo de fluoxetina. Los pacientes tratados con venlafaxina XR, pero sólo en raras ocasiones los pacientes tratados con fluoxetina, tuvieron siempre mejorías estadísticamente significativas en sus calificaciones de depresión en comparación con placebo al final del estudio. Los porcentajes de pacientes que alcanzaron la remisión completa de su depresión (puntuación total de la HAM-D21 ≤ 7) al final del tratamiento fueron 37%, 22% y 18% para la venlafaxina XR, la fluoxetina y placebo, respectivamente. Las diferencias en las tasas de remisión entre la venlafaxina XR y los otros grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Los autores concluyeron que la venlafaxina XR es un tratamiento bien tolerado y eficaz para la depresión. Los resultados de este estudio sugieren que la venlafaxina XR es tan bien tolerada como la fluoxetina pero pueden tener algunas ventajas de eficacia sobre la fluoxetina (*Rudolph y Feiger 1999*).

Entsuah y Gorman (2002) utilizaron el análisis global de beneficio-riesgo (GBR) de los datos clínicos del estudio anterior de forma retrospectiva para comparar la venlafaxina de liberación prolongada (XR) y la fluoxetina. De 301 pacientes ambulatorios con depresión moderada a severa a los que se les administró la venlafaxina XR 75-225 mg/día (n=100), la fluoxetina 20-60 mg/día (n=103) o placebo (n=98) durante un máximo de 8 semanas, 295 clasificaron para el análisis. Las variables de eficacia primaria fueron la remisión de acuerdo a la Escala de Hamilton para la depresión (HAM-D) (puntuación final de la terapia ≤ 7) y la respuesta de la Impresión Clínica Global (CGI) (moderadamente o mucho mejor). Los resultados del estudio revelaron que al usar la remisión como resultado, la ganancia relativa de la venlafaxina XR fue de 1,78 vs fluoxetina ($P < 0,01$) y 2,04 frente a placebo ($P \leq 0,005$). El beneficio excedió el riesgo de la remisión según HAM-D en muchos más pacientes en el grupo de venlafaxina XR (34%) que en el grupo de la fluoxetina (19%, $P = 0,023$) o en el grupo placebo (19%, $P = 0,017$). La razón de probabilidades [intervalos de confianza de 95% (IC)] de que los pacientes estarían en la categoría de beneficio > riesgo fue 2,1 (de 1,1 a 4,0) y 2,2 (de 1,1 a 4,3) para la venlafaxina XR vs fluoxetina y placebo, respectivamente. Para una respuesta CGI, las ganancias relativas de venlafaxina XR fueron 1,39 ($P < 0,01$) y 1,45 ($P < 0,01$) frente a placebo y fluoxetina; el beneficio superó al riesgo en 66, 53 y 52% de los pacientes que recibieron venlafaxina XR, fluoxetina y placebo ($P = 0,041$ vs venlafaxina XR), respectivamente. Los autores llegaron a la conclusión de que el análisis GBR se puede aplicar a una amplia gama de datos de

eficacia y seguridad para formar las pruebas estadísticas de comparaciones de tratamientos clínicamente significativos. En esta comparación, las evaluaciones de GBR en la respuesta y la remisión favorecieron significativamente a venlafaxina XR (*Entsuah y Gorman, 2002*).

Mehtonen (2002) en un estudio aleatorizado y doble ciego comparó la eficacia y seguridad de venlafaxina de liberación prolongada con las de fluoxetina en pacientes ambulatorios con depresión moderada a severa. 20 médicos generales en Finlandia reclutaron 102 pacientes para este estudio de 10-11 semanas. Los datos de eficacia estuvieron disponibles para 99 pacientes (50 para venlafaxina de liberación prolongada y 49 para fluoxetina) con depresión mayor. La dosis de venlafaxina varió de 75 a 150 mg. Aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto a los cambios en la HAM-D o CGI desde la línea base hasta el día 56, los resultados mostraron que la venlafaxina tiene un nivel de tendencia de respuesta más alta tanto para la eficacia primaria y secundaria (*Mehtonen 2002*).

Venlafaxina XR vs paroxetina

McPartlin *et al* (1997) realizaron un estudio de grupo paralelo, aleatorio, doble ciego, con doble simulación, que compara la eficacia y seguridad de venlafaxina XR de 75mg una vez por día y paroxetina 20 mg una vez al día en pacientes con depresión moderada a severa. Fueron elegibles los pacientes varones o mujeres de al menos 18 años de edad que cumplieran los criterios de la DSM-IV de depresión mayor con síntomas de depresión durante al menos 14 días y con una puntuación inicial mínima de 19 en la MADRS. Un total de 357 pacientes fueron incluidos. Los resultados de este estudio apoyan la eficacia y tolerabilidad de venlafaxina XR una vez al día para el tratamiento de la depresión y permiten comparaciones de eficacia y tolerabilidad con paroxetina (*McPartlin et al 1997*).

Salinas *et al* (1997) en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, compararon la venlafaxina XR y paroxetina una vez al día. Los pacientes ambulatorios con depresión mayor según DSM-III-R fueron asignados al azar a la venlafaxina XR 75mg o 150 mg una vez al día, la paroxetina 20 mg una vez al día o placebo durante un máximo de 8 semanas. Trescientos veintitrés pacientes fueron evaluados. Los resultados del estudio indican que la venlafaxina XR de 75mg, una vez al día, es más eficaz y bien tolerada que la paroxetina 20mg al día para el tratamiento de la depresión mayor (*Salinas et al 1997*).

Dufour *et al* (2001) en un estudio multicéntrico, doble ciego, de grupo paralelo, aleatorizado, comparativo de 12 semanas comparó la eficacia y seguridad de la venlafaxina XR y paroxetina en pacientes ambulatorios tratados para la depresión por los médicos generales. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR puede ser considerada como un tratamiento de primera elección para la depresión por médicos generales (*Dufour et al 2001*).

Casabona *et al* (2002) realizaron un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorio para evaluar la eficacia y la seguridad comparativa de venlafaxina XR vs paroxetina para el tratamiento de la depresión moderada a severa en pacientes ambulatorios. Los pacientes que tenían síntomas de depresión mayor según los criterios del DSM-IV durante al menos 2 semanas y que cumplieron con los criterios de elegibilidad recibieron venlafaxina XR 75mg/día o paroxetina 20mg/día en la mañana por un período de ocho semanas. Los resultados del estudio revelaron que venlafaxina XR 75mg/día fue terapéuticamente equivalente a paroxetina 20mg/día cuando se administra

a pacientes ambulatorios con depresión mayor moderada a severa durante un período de ocho semanas (*Casabona et al 2002*).

Venlafaxina XR vs escitalopram

Montgomery *et al* (2004) en un estudio de 8 semanas, aleatorizado, doble ciego comparó la eficacia y la tolerabilidad del escitalopram con venlafaxina XR en pacientes de atención primaria con trastorno depresivo mayor. Los resultados del estudio revelaron que la eficacia de escitalopram (10-20 mg, n=148) fue similar a la de venlafaxina XR (75 a 150 mg, n = 145), basado en el cambio medio desde el inicio hasta la semana 8 en la puntuación total de la Escala de Depresión de Montgomery y Asberg. En análisis *ad hoc*, los pacientes tratados con escitalopram alcanzaron la remisión sostenida significativamente más rápido que los pacientes tratados con venlafaxina. Más pacientes tratados con venlafaxina tuvieron náuseas, estreñimiento y aumento de la sudoración ($p<0,05$). Cuando se completó el tratamiento después de 8 semanas, un número significativamente mayor de pacientes tratados con venlafaxina tuvieron síntomas de abandono ($p<0,01$). Los autores concluyeron que el tratamiento con escitalopram fue similar al tratamiento con venlafaxina con respecto a la eficacia y fue mejor tolerado por los pacientes de atención primaria (*Montgomery et al 2004*).

Lenox-Smith y Jiang (2008) compararon la eficacia y seguridad de venlafaxina XR y citalopram en el tratamiento de la depresión moderada a severa en pacientes que no experimentaron una respuesta al tratamiento con un SSRI distinto al citalopram y para investigar los efectos de la gravedad de la depresión mediante la categorización de grupos de tratamiento en función de la gravedad inicial. Este fue un estudio de 12 semanas, de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico. Un total de 406 pacientes (200 para venlafaxina XR, 206 para citalopram) fueron asignados al azar y 396 pacientes fueron incluidos en la población ITT (194 para venlafaxina XR, 202 para citalopram). En el análisis primario, no hubo diferencia estadística entre los grupos. El grupo, con una puntuación total de HAM-D21 basal de 20-31 no fue significativamente diferente en ningún parámetro de eficacia. En el grupo con una puntuación total de HAM-D21 basal >31 , el grupo de venlafaxina ER se diferenció significativamente del grupo de citalopram en la puntuación total HAM-D21 en el punto final primario. El punto final secundario de la puntuación CGI-S fue estadísticamente significativo, aunque la puntuación total MADRS no lo fue. Los AEs fueron reportados por el 57,8 y 63,4% de los pacientes con venlafaxina XR y citalopram, respectivamente. En general las tasas de abandono fueron del 24,5% para la venlafaxina XR y del 20,9% para el citalopram. Las tasas de interrupción debido a un AE como una razón primaria o secundaria fueron del 5,5% para la venlafaxina XR y del 5,3% para el citalopram. En general, la venlafaxina XR y el citalopram mostraron una eficacia similar en los pacientes que tenían una respuesta inadecuada a un SSRI. En el subgrupo de pacientes más severamente deprimidos, la venlafaxina XR fue significativamente más efectiva en una serie de medidas de eficacia (*Lenox-Smith y Jiang 2008*).

2.5.4.1.3. Meta-análisis

Eficacia sobre síntomas de ansiedad en la depresión

Feighner *et al* (1998) evaluaron los efectos de venlafaxina de liberación prolongada (XR) 75-225 mg/día, una vez al día, en los síntomas de ansiedad en pacientes ambulatorios con depresión en los dos estudios mencionados anteriormente,

aleatorios, doble-ciegos, controlados con placebo. En el estudio 1, la venlafaxina XR fue significativamente ($p \leq 0,05$) más eficaz que el placebo en la semana 4, en el alivio de los síntomas de ansiedad entre los pacientes ambulatorios con ansiedad moderada o mayor (puntuación del punto ansiedad-psíquica ≥ 2) al inicio del estudio. Entre los pacientes ambulatorios con ansiedad severa (puntuación del punto ansiedad-psíquica ≥ 3), la venlafaxina XR fue significativamente ($p \leq 0,05$) más eficaz que el placebo al inicio de la semana 6. En el estudio 2, entre los pacientes con ansiedad moderada o mayor (puntuación ≥ 2) al inicio del estudio, se notó una reducción significativa ($p \leq 0,05$ a $\leq 0,001$) en las puntuaciones para la ansiedad psíquica HAM-D con la venlafaxina XR en comparación con el placebo desde la semana 1 a la 8. Entre los pacientes ambulatorios con ansiedad severa (puntuación ≥ 3) al inicio del estudio, la venlafaxina XR produjo una reducción significativa ($p \leq 0,05$ a $\leq 0,001$) en la puntuación de ansiedad psíquica en comparación con el placebo desde la semana 1 a la 8. La interrupción debida a los eventos adversos ocurrió en el 11% de los pacientes con venlafaxina XR y los eventos adversos más comunes fueron náuseas, mareos, insomnio, somnolencia y sequedad de boca. Los resultados del estudio indican que venlafaxina XR, una vez al día, en dosis entre 75 y 225 mg/día es eficaz para el tratamiento de síntomas de ansiedad asociados con la depresión mayor (*Feighner et al 1998*).

Eficacia de la venlafaxina en diferentes subpoblaciones con depresión

Entsua *et al* (2001) compararon subpoblaciones de pacientes, según el sexo y la edad, sobre la base de las tasas de respuesta y remisión asociadas al tratamiento con venlafaxina e inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (SSRI). Se realizó un metanálisis de los datos originales de 8 ensayos clínicos, doble ciego comparables, con control activo, aleatorios (4 de ellos controlados con placebo). La eficacia antidepresiva fue evaluada en los pacientes ($N = 2045$) de entre 18 y 83 años (subgrupos: ≤ 40 , 41-54, 55-64 y ≥ 65 años) que cumplían los criterios del DSM-III-R para la depresión mayor o los criterios del DSM-IV para el trastorno depresivo mayor fueron asignadas al azar para recibir venlafaxina (de liberación inmediata, $N = 474$; liberación prolongada, $N = 377$), uno de los varios SSRIs ($N = 748$) o placebo ($n = 446$) durante un máximo de 8 semanas. Los síntomas de la depresión se evaluaron usando la Escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D). La remisión se definió como una puntuación de HAM-D-17 ≤ 7 , la respuesta se definió como una disminución de $\geq 50\%$ en la puntuación de la HAM-D-21, y la ausencia de ánimo deprimido se definió como una puntuación en el punto de estado de ánimo deprimido de la HAM-D de 0. Los autores concluyeron que los hombres y las mujeres tienen respuestas similares a los SSRIs y la venlafaxina a través de diversos grupos de edad. Por otra parte, los pacientes mostraron un inicio más rápido y una mayor probabilidad de remisión con la terapia de venlafaxina que con SSRIs independientemente de la edad o el sexo (*Entsua et al 2001*).

Gibbons *et al* (2012) determinaron la eficacia a corto plazo de los antidepresivos para tratar el trastorno depresivo mayor en una población de jóvenes, adultos y de edad avanzada mediante el reanálisis de los datos longitudinales a nivel persona-por intención de tratamiento durante las primeras 6 semanas de tratamiento del trastorno depresivo mayor de ensayos controlados aleatorios: 12 en adultos, 4 en geriátricos y 4 en jóvenes de clorhidrato de fluoxetina y 21 ensayos en adultos de clorhidrato de venlafaxina. Las tasas estimadas de respuesta y remisión a las 6 semanas fueron analizadas para 2635 adultos, 960 pacientes geriátricos y 708 jóvenes recibiendo fluoxetina y para 2421 adultos recibiendo venlafaxina de liberación inmediata y 2461 adultos recibiendo venlafaxina de liberación prolongada. Los pacientes en todos los

grupos de edad y fármacos tenían una mejoría significativamente mayor en relación con los pacientes de control que recibieron placebo. La tasa diferencial de la mejora fue mayor para los adultos recibiendo fluoxetina (34,6% mayor que los que recibieron placebo). Los jóvenes tenían la mayor diferencia de tratados vs controles en las tasas de respuesta (24,1%) y las tasas de remisión (30,1%), con diferencias en los adultos generalmente en el rango de 15,6% (remisión) a 21,4% (respuesta). Los pacientes geriátricos tenían la menor diferencia fármaco-placebo, un 18,5% mayor en la tasa de mejora, 9,9% para la respuesta y 6,5% para la remisión. Venlafaxina de liberación inmediata produjo efectos más grandes que la venlafaxina de liberación prolongada. No se pudo demostrar que la gravedad en la línea de base afecte la reducción de síntomas (*Gibbons et al 2012*).

Venlafaxina XR vs SSRIs

Stahl et al (2002) combinaron datos de ocho estudios aleatorizados, doble ciego, controlados para comparar la eficacia en pacientes depresivos que recibían venlafaxina/venlafaxina de liberación prolongada (XR), SSRIs o placebo durante ≤ 8 semanas. Se compararon los cambios medios desde el inicio en las puntuaciones de la Escala de Hamilton para la depresión de 21 puntos (HAM-D21), la Escala para la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), la Mejoría Global de la Impresión Clínica Global (CGI-I) y Gravedad de la Enfermedad de la CGI (las puntuaciones CGI-S), así como las tasas de respuesta derivadas de estas escalas. Los resultados del estudio revelaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la media de las puntuaciones de la HAM-D (21) entre venlafaxina (14,5) y los SSRIs (12,6), y entre los tratamientos activos y el placebo (11,3). La venlafaxina disminuyó significativamente las puntuaciones medias de la MADRS más que los SSRIs (17,8 vs 15,9), y ambos tratamientos fueron significativamente mejores que el placebo (12,9). El mismo patrón de significación se observó para las tasas de respuesta de CGI-I, HAM-D (21) y MADRS entre venlafaxina (71%, 64% y 67%, respectivamente), los SSRIs (64%, 57% y 59%, respectivamente) y placebo (50%, 42% y 41%, respectivamente). Los autores concluyeron que la venlafaxina fue significativamente más eficaz que los SSRI en mejorar la depresión, quizás debido a un aumento en la serotonina y la norepinefrina (*Stahl et al 2002*).

Venlafaxina XR vs SSRI y TCAs

Einarson et al (1999) compararon y resumieron las tasas de éxito clínico de la venlafaxina de liberación prolongada, algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) y algunos antidepresivos tricíclicos (TCAs). Un enfoque meta-analítico se utilizó para sintetizar los resultados de los ensayos controlados aleatorios publicados que incluyeron pacientes con puntuaciones ≥ 15 en la Escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D) o ≥ 18 en la Escala para la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS). Se realizaron búsquedas en la bases de datos MEDLINE, EMBASE, e International Pharmaceutical Abstracts, al igual que búsquedas de referencias de los artículos recuperados y revisiones. Los fármacos incluidos en la comparación fueron venlafaxina de liberación prolongada (venlafaxina-XR), SSRIs, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina y los TCAs, amitriptilina, protriptilina, desipramina, y nortriptilina. El éxito terapéutico se definió como una disminución del 50% en la puntuación de la HAM-D o MADRS. Los datos fueron extraídos por 2 evaluadores independientes, las diferencias se resolvieron mediante discusiones de

consenso. Se calcularon las tasas de éxito medias ponderadas para cada clase de fármaco, usando un modelo de efectos al azar. Los datos resultantes representan 44 ensayos con 63 grupos de estudio y 4033 pacientes con depresión. Los resultados del estudio revelaron que la venlafaxina-XR demostró una tasa de éxito del 73,7%, que fue significativamente mayor que la de los SSRIs estudiados (61,1%) y antidepresivos tricíclicos (57,9%) ($P < 0,001$). Así, este meta-análisis de estudios controlados, aleatorizados, de pacientes con depresión sugieren que venlafaxina-XR es clínicamente superior en eficacia a los SSRIs y los TCAs. La venlafaxina-XR también tuvo tasas de deserción universalmente inferiores, aunque no significativas (*Einarson et al 1999*).

Venlafaxina IR / XR vs SSRIs y otros antidepresivos

Smith *et al* (2002) llevaron a cabo una revisión sistemática de ensayos doble ciego, aleatorios que compararon la venlafaxina con antidepresivos alternativos en el tratamiento de la depresión. El resultado primario fue la diferencia en el valor final de la escala de calificación de depresión, expresado como un tamaño del efecto estandarizado. Los resultados secundarios fueron la tasa de respuesta, tasa de remisión y la tolerabilidad. Se incluyeron un total de 32 ensayos aleatorios. Los resultados del estudio revelaron que venlafaxina fue más eficaz que otros antidepresivos (tamaño del efecto estandarizado fue de -0,14, IC de 95% -0,07 a -0,22). Una ventaja significativa similar se encontró frente a SSRIs (20 estudios), pero no frente a antidepresivos no tricíclicos (7 estudios). Los autores concluyeron que la venlafaxina tiene una mayor eficacia que los SSRIs, aunque es incierto en comparación con otros antidepresivos. Se requieren estudios adicionales para determinar la importancia clínica de este hallazgo (*Smith et al 2002*).

2.5.4.1.4. Problemas de Eficacia en la depresión

2.5.4.1.4.1. Inicio de la acción

La historia de los tratamientos farmacológicos antidepresivos de segunda generación está llena de quejas iniciales de la aparición temprana de la acción antidepresiva, que no pudo pasar el ensayo de replicación. El período de latencia que transcurre entre el inicio del tratamiento y la respuesta antidepresiva es muy problemático e incluso peligroso. Por lo tanto, la búsqueda del "santo grial" de la respuesta terapéutica temprana continúa con mayor vigor. Aun así, los aspectos metodológicos y prácticos del diseño del estudio contribuyen a la saga repetitiva de trazos de esperanzas iniciales. La mayoría de los ensayos clínicos incluyen cronogramas semanales de evaluación, en lugar de calificaciones diarias de síntomas que facilitarían un estudio prospectivo del porcentaje de sujetos en un grupo que respondieron dentro de un número determinado de días. En lugar de ello, los análisis post hoc buscan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la duración media de la respuesta, que se reporta en términos de días a pesar de que las evaluaciones se produjeron en intervalos semanales (*Golden y Nicholas 2000*).

Con las salvedades anteriores en mente, una revisión de la supuesta aparición temprana de la acción para la venlafaxina es interesante. Varios ensayos clínicos controlados arrojaron análisis post hoc buscando posibles diferencias entre tratamientos activos en cada una de las primeras evaluaciones semanales. En una revisión de varios estudios previos a la comercialización, Feighner (1994) señala que, en algunos casos, la venlafaxina demostró superioridad clínica sobre el placebo en la Semana 1 y en un

estudio de pacientes melancólicos hospitalizados, venlafaxina demostró una eficacia clínica tan pronto como en el Día 4 (*Guelfi et al, 1995*). En esta revisión, Feighner (1994) encontró que las primeras respuestas a la venlafaxina se observaron, en general, con dosis más altas (*Feighner 1994*).

Derivan *et al* (1995) volvieron a analizar las bases de datos de dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de escalamiento rápido de dosis de venlafaxina (*Khan et al 1991, Shrivastava et al 1994*) y aplicaron tres metodologías estadísticas para analizar el inicio temprano de la acción. Los tres análisis encontraron que venlafaxina tiene efectos significativos tempranos en el curso de la terapia (*Derivan et al, 1995*).

El análisis de patrones ha sido utilizado para distinguir entre el verdadero efecto de un antidepresivo y un efecto placebo. El efecto placebo constituye una mejoría clínica que es atribuible a la cuidadora, la configuración del tratamiento o a la sustancia placebo. El análisis de patrones permite la identificación de los pacientes que tienen respuestas tempranas persistentes, respuestas tardías persistentes, o que no tienen respuesta a un fármaco. Entsuah *et al* (1998) utilizó este método para evaluar el inicio y la persistencia de la actividad antidepresiva de dosis diarias altas de venlafaxina. Los autores del análisis consideraron una puntuación de la Mejoría Global de la Escala de Impresión Clínica Global para pacientes por intención de tratar, en dos estudios doble ciego, controlados con placebo, de al menos 6 semanas de duración. Las dosis en ambos estudios se aumentaron rápidamente de forma tal que los pacientes recibieron al menos 200 mg/día dentro de la primera semana de tratamiento. La mejoría en las primeras 2 semanas se consideró temprana, y la mejoría no seguida de una recaída a través del programa hasta el final del tratamiento se consideró persistente. Porcentajes significativamente mayores de pacientes en el grupo de venlafaxina (27% y 20% en el estudio 1 y Estudio 2, respectivamente) tuvieron una respuesta a los fármacos clínicamente significativa en las primeras 2 semanas de tratamiento que en el grupo placebo (9% y 2%, respectivamente). Esta respuesta temprana persistió durante la duración de cada ensayo. Los autores concluyeron que la venlafaxina en dosis de al menos 200 mg/día demuestra un inicio temprano y persistente de la eficacia en comparación con el placebo (*Entsuah et al 1998*).

Stahl *et al* (2001) revisaron la evidencia de la aparición temprana de efectos antidepresivos en los ensayos controlados aleatorios. Los autores concluyeron que no se han realizado ensayos prospectivos diseñados adecuadamente para evaluar comparativamente el tiempo de inicio del efecto antidepresivo. Sin embargo, la evidencia sugiere que algunos agentes antidepresivos pueden comenzar a trabajar con mayor rapidez que otros. Citalopram, venlafaxina y mirtazapina han mostrado, cada uno, diferencias estadísticamente significativas en algunas medidas de acción antidepresiva dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento, tanto en los ensayos controlados con placebo como en comparaciones directas con otros antidepresivos (*Stahl et al 2001*).

Otros ensayos de eficacia comparando la venlafaxina y de los SSRI han demostrado un aumento de la eficacia con la venlafaxina, pero ninguna diferencia en el inicio del efecto (*Blier 2001*).

En el estudio de Silverstone y Salinas (2001), el inicio de la eficacia parecía ser más lento en comórbidos (trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizado comórbido) que en pacientes no comórbidos (*Silverstone y Salinas 2001*).

Aunque estas diferencias se han demostrado en estudios clínicos no diseñados específicamente para detectar diferencias en el inicio de la acción, una demostración definitiva del inicio temprano de la acción está a la espera de los resultados de estudios

clínicos apropiadamente diseñados y poderosos actualmente planificados o en curso (Nierenberg 2001).

2.5.4.1.4.2. Remisión vs respuesta

Hasta hace poco tiempo, la medida más común de la eficacia de los antidepresivos en los ensayos clínicos ha sido la reducción del 50% de las puntuaciones totales en las Escalas para la depresión respecto a la línea de base. Una medida más estricta de la eficacia antidepresiva –llamada remisión de síntomas- ha sido adoptada como el nuevo estándar de práctica en el tratamiento de la depresión (Thase et al 2001, Nierenberg y Wright 1999, Stahl 1999, Kelsey 2002). En la mayoría de los ensayos clínicos, la remisión se define como la reducción en la HAM-D-17 ≤ 7 , independientemente de la puntuación inicial. Sin embargo, la remisión completa de los síntomas se produce en sólo el 33 % de los pacientes en los ensayos clínicos de los SSRIs (Thase et al 2001). El tratamiento sólo hasta la respuesta conduce a un mayor riesgo de recaída, resultados psicosociales y vocacionales empobrecidos, no respuesta a tratamiento futuro y la discapacidad residual (Kelsey 2001).

Las estrategias para lograr la remisión de los síntomas incluyen asegurar la adecuación de la dosis y duración de la terapia y el uso de un fármaco antidepresivo de mecanismo múltiple o el aumento de un SSRI con otros fármacos (Thase et al 1998).

Venlafaxina tiene una gran base de datos de ensayos clínicos versus SSRIs para tratar la cuestión de la remisión de los síntomas en el tratamiento de la depresión mayor.

Thase et al (2001) compararon las tasas de remisión durante el tratamiento con SSRIs o venlafaxina. En este estudio los datos de ocho estudios comparables aleatorizados, doble ciegos, de un trastorno depresivo mayor se reunieron para comparar las tasas de remisión HAM-D ≤ 7) durante el tratamiento con venlafaxina (n=851), SSRIs (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina n=748) o placebo (cuatro estudios, n=446). Los resultados del estudio revelaron que las tasas de remisión fueron: venlafaxina, 45% (382/851); SSRIs, 35% (260/748); placebo, 25% (110/446) ($p < 0,001$; la razón de probabilidades de remisión es 1,50 (1,3-1,9) favoreciendo a la venlafaxina vs. SSRIs). La diferencia entre venlafaxina y los SSRIs fue significativa en la semana 2, mientras que la diferencia entre los SSRIs y el placebo alcanzó significación en la semana 4. Los resultados no fueron dependientes en ningún estudio o definición de la remisión. Los autores concluyeron que las tasas de remisión fueron significativamente mayores con venlafaxina que con un SSRI (Thase et al 2001).

Entsuah et al (2001) realizaron un meta-análisis de los datos originales de 8 ensayos clínicos comparables, doble-ciego, con control activo y aleatorios (4 controlados con placebo también). La eficacia antidepresiva se evaluó en pacientes (N=2045) de entre 18 y 83 años (subgrupos: or = 65 años) que cumplieran los criterios del DSM-III-R para la depresión mayor o los del DSM-IV para el trastorno depresivo mayor y fueron asignados al azar para recibir venlafaxina (de liberación inmediata, N = 474; liberación prolongada, N = 377), uno de varios SSRIs (N = 748) o placebo (n = 446) durante un máximo de 8 semanas. Los síntomas de la depresión se evaluaron mediante la HAM-D. La remisión se definió como una puntuación en la HAM-D-17 or = disminución del 50% en la puntuación de la HAM-D-21 y la ausencia de ánimo deprimido se definió como una puntuación de 0 en el punto del estado de ánimo deprimido de la HAM-D. Los resultados del estudio no detectaron ninguna Interacción significativa entre la edad y el tratamiento, el sexo y el tratamiento o las interacciones entre los grupos de edad, sexo y tratamientos; los hombres y mujeres de diferentes edades dentro de un grupo de tratamiento antidepresivo dado exhibieron tasas similares

de remisión, respuesta y ausencia de ánimo deprimido. Sin importar la edad o el sexo, las tasas de remisión fueron significativamente mayores durante la terapia con venlafaxina que durante la terapia con SSRI (tasas de remisión en la semana 8: venlafaxina, 40%-55% vs SSRI, 31%-37%, $p < 0,05$). Independientemente de la edad del paciente o el sexo, el inicio de la remisión fue más rápido con venlafaxina que con el tratamiento con SSRI. Por el contrario, las tasas de ausencia de ánimo deprimido con venlafaxina (34% - 42%) y con SSRI (31% -37%) no fueron significativamente diferentes y tuvieron una tendencia a ser similares para todos los subgrupos de pacientes. Los autores concluyeron que los hombres y las mujeres tienen respuestas similares a los SSRI y la venlafaxina a través de diversos grupos de edad. Por otra parte, los pacientes mostraron un inicio más rápido y una mayor probabilidad de remisión en el tratamiento con venlafaxina que en el tratamiento con SSRI independientemente de la edad o el sexo (*Entsuh et al 2001*).

Un meta -análisis de 34 ensayos clínicos que comparan la venlafaxina con los SSRIs y otros antidepresivos encontró que la venlafaxina tuvo una tasa de respuesta y de remisión mayor que los SSRIs (significación estadística no informada), pero no difieren de los TCAs (*Smith et al 2002*).

Rudolph (2002) evaluó los datos que apoyaban la capacidad de venlafaxina para producir la remisión de la depresión. El autor revisó los estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorios que comparaban la venlafaxina o la venlafaxina de liberación prolongada (XR) con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), utilizando las puntuaciones totales de la Escala de Hamilton para la depresión en el rango de ≤ 7 y < 10 como la medida de resultado final, para evaluar la capacidad de la venlafaxina/venlafaxina XR para producir la remisión completa de la depresión. Los resultados del estudio revelaron que la venlafaxina XR/ venlafaxina demostró mayores tasas de remisión que los SSRIs y el placebo. El autor llegó a la conclusión de que con la remisión completa en lugar de la respuesta, como medida de los resultados, la venlafaxina/venlafaxina XR demostró eficacia antidepresiva más robusta en comparación a los SSRI y al placebo. Este hallazgo sugiere que la venlafaxina/venlafaxina XR son terapias estándar de atención apropiadas para el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor (*Rudolph 2002*).

2.5.4.1.4.3. Eficacia a largo plazo y la adecuación del tratamiento de continuación

Aunque la mayoría de los estudios de farmacoterapia antidepresiva se centran en la eficacia y la tolerabilidad a corto plazo, existe un creciente reconocimiento de la importancia de las fases de continuación y de mantenimiento de la terapia en la disminución de los riesgos de recaída y recurrencia. Varios estudios han abordado la eficacia de la venlafaxina en el tratamiento de la depresión a largo plazo. Un análisis combinado de cuatro ensayos clínicos, doble-ciegos, controlados con placebo examinó las tasas de recaída en pacientes ambulatorios con depresión mayor que habían respondido al tratamiento a corto plazo y que continuaron un tratamiento a largo plazo (hasta 12 meses). La base de datos incluyó 185 pacientes tratados con venlafaxina y 119 tratados con placebo. Las tasas de recaída acumuladas fueron significativamente menores para la venlafaxina (11%) en comparación con el placebo (23%) a los 6 meses del tratamiento a largo plazo y las curvas acumulada de recaída para la venlafaxina y el grupo placebo en el año 1 del tratamiento a largo plazo también difirió significativamente (*Entsuh et al 1996*).

Yu-Isenberg *et al* (2004) comparó, en un análisis observacional retrospectivo de los datos de las reclamaciones en la farmacia, la idoneidad del tratamiento en el manejo

de la depresión durante las fase aguda y la fase de continuación entre los pacientes recientemente tratados con venlafaxina de liberación prolongada (XR) y pacientes recién tratados con fluoxetina. Un total de 11298 pacientes recién prescritos con venlafaxina XR o fluoxetina entre el 1 de enero del 2000 y el 28 de febrero del 2001, y continuamente enrolados durante todo el estudio, así como un subconjunto de 7430 pacientes que continuaron tomando venlafaxina XR o fluoxetina durante el período de seguimiento.

Se utilizó la definición del Conjunto de Datos e Información del Plan de Salud del Empleador para el tratamiento antidepresivo continuo durante la fase aguda y la fase de continuación. La adecuación del tratamiento fue determinada para los que se consideran continuos. Los pacientes que recibieron las dosis objetivo con un margen de $\pm 10\%$ para cada fármaco (venlafaxina XR 75-150 mg, fluoxetina 20 mg) se definieron como receptores de una dosis adecuada. La regresión logística se utilizó para evaluar la venlafaxina XR vs fluoxetina en la adecuación al tratamiento, con controles para la edad, sexo, especialidad del médico y beneficio de la farmacia. La tasa de adecuación no ajustada para el grupo de solamente venlafaxina XR fue del 79% vs el 57% para el grupo de solamente fluoxetina durante 84 días consecutivos ($p < 0,0001$) y del 77% vs 52%, respectivamente, durante 180 días consecutivos ($p < 0,0001$). La razón ajustada de probabilidades para lograr la adecuación al tratamiento con solamente venlafaxina XR respecto al grupo con solamente fluoxetina fue de 3,05 (IC del 95 %: 2,65 a 3,52) durante 84 días continuos y de 3,57 (IC del 95%: 3,00 a 4,24) para los 180 días continuos. Los autores concluyeron que los pacientes recién prescritos con venlafaxina XR eran por lo menos 3 veces más propensos a alcanzar la adecuación al tratamiento por 84 y 180 días en comparación con los prescritos recientemente con fluoxetina. La adecuación al tratamiento como un mediador para un tratamiento óptimo puede ser un factor importante a considerar cuando se selecciona un fármaco antidepresivo (Yu-Isenberg *et al* 2004).

2.5.4.1.4.4. Uso en Ancianos

La depresión es un problema importante en el anciano. Los pacientes geriátricos con depresión mayor presentan desafíos clínicos no encontrados en los individuos jóvenes, entre ellos una mayor incidencia de comorbilidad médica, las tasas más altas de uso de medicación múltiple, cambios en el metabolismo de fármacos debido a la edad o la enfermedad física y aumento de la sensibilidad a los efectos secundarios del antidepresivo. Sin embargo, el tratamiento exitoso de los trastornos depresivos en los ancianos mejora el funcionamiento físico y mental, reduce la morbilidad y quizás mortalidad y mejora la calidad de vida. Debido a los cambios en la farmacocinética y farmacodinámica relacionados con el envejecimiento, no es posible extrapolar automáticamente conclusiones sobre la eficacia o la tolerabilidad de los antidepresivos a partir de la población de jóvenes hacia la población de ancianos. Investigaciones recientes indican que los antidepresivos más nuevos son eficaces para la depresión en edad avanzada y más seguros para las personas mayores. Entre estos nuevos antidepresivos, venlafaxina tiene un perfil farmacológico que hace que sea una opción atractiva para los pacientes geriátricos (Goldberg 1997, Staab y Evans 2000).

Goldberg (1997) examinó el uso de venlafaxina en ancianos. El análisis de los datos de los ensayos de Fase II y III mostró que la venlafaxina era comparativamente eficaz en los jóvenes y en un subgrupo de más de 350 pacientes de edad avanzada. Los autores también concluyeron que la dosis de venlafaxina debe ser disminuida en ancianos con insuficiencia renal (Goldberg 1997).

Katona y Livingston (2002) realizaron un estudio para hacer comparaciones directas entre los estudios de tratamiento antidepresivo en personas mayores que utilizaban el Número Necesario para Tratar. Búsqueda de 1966-1999 en las bases Medline y Embase, y el contacto con los fabricantes de los fármacos antidepresivos pidiendo todos los datos del expediente; análisis de los resultados en términos de eficacia y los efectos adversos del Número Necesario a Tratar. Los resultados del estudio revelaron que la mayoría de los ensayos muestran eficacia, esto es menos claro para moclobemida y fluoxetina. Las comparaciones directas entre los antidepresivos mostraron superioridad significativa para la paroxetina sobre la fluoxetina y una tendencia a favor de los SSRIs y la venlafaxina sobre los tricíclicos (Katona y Livingston 2002).

Mahe *et al* (1999) realizaron un análisis de eficacia combinado de 5 estudios terminados controlados con placebo de venlafaxina de liberación prolongada con el fin de proporcionar un análisis de la eficacia en el subgrupo mayor. En este análisis de eficacia combinada, la venlafaxina de liberación prolongada demostró su eficacia en pacientes GAD de edad avanzada, tanto en la evaluación a corto como a largo plazo. Estos resultados sugieren fuertemente que la venlafaxina de liberación prolongada es un tratamiento eficaz para GAD en la población de edad avanzada (Mahe *et al* 1999).

Gasto *et al* (2003), como se mencionó anteriormente, compararon la eficacia y seguridad de venlafaxina de liberación prolongada y nortriptilina en pacientes ancianos con depresión mayor de moderada a grave. Los resultados de este estudio también confirmaron la eficacia y seguridad de venlafaxina de liberación prolongada para el tratamiento de la depresión mayor en ancianos (Gasto *et al* 2003).

Cervera-Enguix *et al* (2004) realizaron un estudio para demostrar la eficacia y seguridad de venlafaxina de liberación prolongada de trastornos depresivos en la atención primaria en pacientes mayores de 60 años. Este fue un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo en una población de pacientes ambulatorios, mayores de 60 años con síntomas de depresión que requieren tratamiento farmacológico y con una puntuación mínima de 14 en la Escala de Hamilton para la depresión, de 17 puntos, (HAM-D₁₇). La eficacia se evaluó por medio de HAM-D₁₇. También se utilizó la evaluación global del médico de la condición del paciente y se registraron todos los posibles efectos adversos. La venlafaxina de liberación prolongada se administró durante 6 meses a 75 mg de dosis diaria, con la posibilidad de subir a 150 mg por día de acuerdo al criterio clínico. Se obtuvieron datos de 1214 pacientes, con tasa de remisión (HAM-D₁₇ ≤ 7) de 70,2% de los pacientes y la tasa de respuesta (disminución del 50% en la HAM-D₁₇) de 83,2%. La evaluación global del estado del paciente mejoró significativamente en cada visita. Después de 6 meses de tratamiento, el 87,6% de los pacientes continuó tomando 75 mg por día de la venlafaxina de liberación prolongada. Un total de 4,6% de los pacientes informaron eventos adversos durante el estudio. Los autores concluyeron que la venlafaxina de liberación prolongada es eficaz y segura para el tratamiento de la depresión en pacientes ancianos atendidos por médicos de atención primaria (Cervera - Enguix *et al* 2004).

2.5.4.1.4.5. Uso en niños y adolescentes

Debido a su perfil bajo de efectos secundarios, el inicio temprano de la acción y la eficacia observada en los ensayos clínicos en adultos, la venlafaxina ha sido sugerida como una medicación que podría utilizarse en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y la tolerabilidad de venlafaxina en niños y adolescentes aún no se han demostrado adecuadamente, los datos preliminares indican que la venlafaxina puede ser útil en una variedad de trastornos psiquiátricos en este grupo de edad. Hasta la fecha, sólo se han

llevado a cabo un número limitado de estudios de venlafaxina doble ciego, controlados con placebo en niños y adolescentes. Sin embargo, algunos informes iniciales de la venlafaxina en el tratamiento de la depresión, ADHD, trastorno del espectro autista y trastornos de la conducta en niños y adolescentes han arrojado resultados prometedores (Weller *et al* 2000).

Kunz *et al* (2002) presentan los resultados combinados de 2 estudios idénticos de 8 semanas, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de dosis flexible, evaluaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de venlafaxina XR como un tratamiento para GAD en niños (6-11 años) y adolescentes (12-17 años de edad). Los resultados del estudio revelaron que la venlafaxina XR es un tratamiento eficaz y bien tolerado para los niños y adolescentes con GAD (Kunz *et al* 2002).

2.5.4.1.5. Efectos sobre la calidad de vida

Baca y Cervera (2003) evaluaron la eficacia, tolerancia e impacto en la calidad de vida del tratamiento con venlafaxina de liberación prolongada a una dosis de 75 a 150 mg/día, en pacientes ambulatorios deprimidos tratados en la Atención Primaria de Salud. Por esta razón, los autores llevaron a cabo un estudio observacional, prospectivo, con etiqueta abierta, por 882 médicos de Atención Primaria de Salud. Fueron incluidos pacientes ambulatorios entre 18 y 70 años de edad, con sintomatología depresiva susceptible al tratamiento, con una puntuación de 14 en la escala de Hamilton para la depresión (HAM-D₁₇). Se administraron dosis diarias de 75 o 150 mg de venlafaxina de liberación prolongada por vía oral durante 24 semanas. La eficacia antidepressiva se evaluó utilizando la escala HAM-D₁₇ y la calidad de vida con la escala de la calidad de vida en la depresión (QLDS), versión española. Los resultados del estudio revelaron que 4747 pacientes fueron reclutados de los cuales 4320 fueron incluidos en un análisis de eficacia por intención de tratar y 4557 pacientes, en un análisis de seguridad. Las puntuaciones medias en la Escala de HAM-D₁₇ y QLDS disminuyeron significativamente desde la semana 4 hasta el final del estudio. El 86,2% de los pacientes fueron respondedores y 73,8% logró la remisión de los síntomas. Del mismo modo, el 95% informó ausencia de o leve ansiedad somática y psíquica en la visita final.

La tolerancia se considera buena o excelente para el 98,7% de los sujetos. 191 pacientes (4,2%) reportaron eventos adversos. Los autores concluyeron que la venlafaxina de liberación prolongada es un medicamento seguro y eficaz que reduce los síntomas depresivos de los pacientes de Atención Primaria de la Salud y mejora de su calidad de vida (Baca y Cercera 2003).

2.5.4.1.6. Consideraciones Farmacoeconómicas

Una serie de estudios de venlafaxina en pacientes hospitalizados y ambulatorios han revelado que la venlafaxina de liberación prolongada tiene un costo esperado más bajo que tratamientos comparables con SSRIs y antidepressivos tricíclicos (TCAs).

Wan *et al* (2002a y b) evaluaron gastos de atención médica en pacientes diagnosticados con depresión que estaban siendo tratados sea con venlafaxina (de liberación inmediata o extendida) o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI). Los pacientes que comenzaron el tratamiento para un episodio depresivo nuevo se identificaron retrospectivamente desde 1994 hasta 1998. Los resultados del estudio revelaron que antes del inicio de la terapia, los pacientes prescritos con venlafaxina (N=353) tenían más enfermedades no mentales (0,84 versus 0,75 acontecimientos clínicos/pacientes, respectivamente, $p < 0,01$) y más

hospitalizaciones por enfermedad mental (0,56 versus 0,30 hospitalizaciones/paciente, $P=0,06$) que los pacientes prescritos con SSRIs ($N=7.330$). A los seis meses después de iniciar el tratamiento, la venlafaxina se asoció con gastos de hospitalización más bajos por enfermedades no mentales en comparación a los SSRIs (\$206 versus \$472, respectivamente, $P=0,02$), pero los gastos totales en atención médica no fueron significativamente diferentes.

La venlafaxina se asoció con una disminución del 50% en las probabilidades de hospitalización por enfermedades no mentales en comparación con los SSRIs, con gastos de hospitalización significativamente menores (*Wan et al, 2002a y b*).

Cuando se evaluó el costo relativo a la efectividad de venlafaxina liberación inmediata, SSRIs y TCAs en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en 10 países, la venlafaxina produjo un costo menor del esperado en comparación con los SSRIs y TCAs en todos los países menos 1. Al comparar los gastos de salud de los pacientes deprimidos con y sin ansiedad, hubo un beneficio farmacoeconómico para venlafaxina de liberación inmediata o prolongada, independientemente de la presencia o ausencia de la ansiedad comórbida. Una revisión de los datos de reclamos administrativos computarizados de 9 Planes de Salud estadounidenses sobre el uso de recursos y el costo de la venlafaxina en lugar de TCAs después de cambiar de un SSRI mostró que los costos generales no variaron notablemente entre venlafaxina y TCAs. Los autores concluyeron que aunque la terapia con venlafaxina es más costosa que la terapia con TCAs, este incremento puede ser compensado por menores costos de otros servicios médicos. Estos resultados tienen enormes ramificaciones potenciales para médicos practicantes en función de la tasa de remisión superior de venlafaxina, menor probabilidad de recaída, la pérdida de un menor número de pacientes por eventos adversos o falta de eficacia y flexibilidad en la dosificación que permite la adecuación para lograr una respuesta óptima (*Morrow, 2001*).

Casciano *et al* (1999) llevaron a cabo una evaluación farmacoeconómica basada en un modelo analítico de decisión que analizó el tratamiento del trastorno depresivo mayor en Italia. El análisis comparó la venlafaxina de liberación prolongada (XR), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) y antidepresivos tricíclicos (TCA). Se realizó un meta-análisis para determinar las tasas clínicas de éxito. Las tasas meta-analíticas se aplicaron al modelo analítico de decisión para calcular el costo esperado y los resultados esperados para cada comparador antidepresivo. El costo-efectividad se determinó a través de los valores esperados tanto para un resultado exitoso como para una medida compuesta de resultados denominada "días libres de síntomas". Se realizó un análisis de las políticas para estimar el impacto financiero al Servicio Nacional de Salud (SSN). Los resultados del estudio revelaron que el tratamiento del trastorno depresivo mayor con venlafaxina XR produjo las tasas de eficacia global más altas en pacientes ambulatorios (73,7%) *versus* SSRIs (61,4%) y TCAs (59,3%), y en pacientes hospitalizados (62,3%) *versus* SSRIs (58,6%) y TCAs (58,2%). Venlafaxina XR tuvo las tasas más bajas de abandono debido a falta de eficacia (4,8%) *versus* SSRIs (8,4%) y TCAs (6,8%) y debido a reacciones adversas al fármaco (10,9%) *versus* SSRIs (17,4%) y los TCAs (23,1%). Iniciando el tratamiento del trastorno depresivo mayor con venlafaxina XR se obtuvo el costo esperado más bajo para pacientes ambulatorios y pacientes hospitalizados. Los ahorros resultantes totales para el SSN al utilizar venlafaxina XR al 5% se estimó entre 963 millones y 3210 millones de liras. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR es generalmente un tratamiento costo-efectivo del trastorno depresivo mayor. Además, los resultados de esta investigación sugieren que la utilización de venlafaxina XR impactará favorablemente el SSN (*Casciano et al 1999*).

Casciano *et al* (2001) también desarrollaron un modelo analítico de decisión multinacional para examinar el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD) en 10 países europeos y americanos. Los datos de entrada al modelo se obtuvieron de un meta-análisis de datos de ensayos clínicos actuales obtenidos a partir de la literatura publicada y de expertos locales en economía clínica y de la salud en cada mercado. El impacto del tratamiento de MDD en el paciente y a nivel de políticas se midió en cada uno de los 10 mercados. El costo total por paciente para el tratamiento de MDD con venlafaxina XR durante la fase aguda de MDD de seis meses fue el costo esperado más bajo, en 9 de los 10 países bajo estudio, resultando en ahorros para el pagador primario en casi todos los mercados. Así como el ahorro de costos, la eficacia más alta y la tasa más baja de deserción encontrados para la venlafaxina XR se tradujo en un mayor número de días sin síntomas (SFDs) por paciente. Los resultados de esta investigación muestran que el uso de venlafaxina XR en la mayoría de condiciones en Europa y las Américas tendrá un impacto favorable en los presupuestos del pagador de la atención de salud y la salud mental en general de los pacientes con MDD (Casciano *et al* 2001).

2.5.4.2. TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

La alta comorbilidad del trastorno de ansiedad y depresión generalizada llevó a la exploración del papel de los antidepresivos en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, debido a que las benzodiazepinas y la bupiriona no son antidepresivos eficaces (Davidson 2001, 2000 Lydiard, Ballenger *et al* 2001, Rickels y Rynn 2001, Sramek *et al* 2002). Hallazgos recientes también sugieren que la fisiopatología de los trastornos de ansiedad generalizada es más compleja que una simple disfunción del ácido γ -aminobutírico, lo que sugiere que los fármacos con efectos en múltiples sistemas de neurotransmisores pueden ser opciones de tratamiento más eficaces. Aunque los mecanismos neurobiológicos de los trastornos de ansiedad no se han comprendido adecuadamente, los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada demuestran desregulación de los sistemas de neurotransmisores del ácido γ -aminobutírico, la serotonina y la norepinefrina (Nutt 2001, Nutt *et al* 2002, Ballenger 2001).

La venlafaxina, es ahora, una opción establecida de tratamiento de primera línea para el tratamiento a corto plazo y a largo plazo del trastorno de ansiedad generalizada con o sin depresión comórbida. La venlafaxina es eficaz para el núcleo de síntomas del trastorno de ansiedad generalizada, además de los de la depresión que pueden acompañar a la enfermedad (Sramek *et al* 2002, Bandelow *et al* 2002, Gorman 2003).

Al igual que con la depresión mayor, el objetivo del tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada debe ser la remisión completa de los síntomas en lugar de la respuesta parcial. Muchos de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada requieren un tratamiento más allá de 6 meses para prevenir la recaída, lo que indica la necesidad de terapias de medicamentos que sean bien tolerados y tengan un potencial mínimo para el abuso y la dependencia, y a la vez sean eficaces para comorbilidades comunes como la depresión. Una serie de estudios de eficacia del trastorno de ansiedad generalizada han abordado, recientemente, la necesidad de demostrar la remisión de los síntomas (Davidson 2001).

Sheehan (2001) revisó los datos de eficacia de varios estudios controlados con placebo realizados a corto y a largo plazo de la venlafaxina para evaluar el potencial de este agente en facilitar la remisión. Las puntuaciones totales en la HAM-A y en la escala de Impresión Clínica Global se utilizaron como variables primarias; las puntuaciones en los factores de ansiedad psíquica y somática de la HAM-A y en la Escala Hospitalaria

de Ansiedad y Depresión se utilizaron como variables secundarias. Venlafaxina XR mostró un tamaño de efecto considerable en los puntos individuales de la HAM-A de la preocupación, la ansiedad y el comportamiento en la entrevista. El análisis combinado de 2 estudios a largo plazo indicó que las puntuaciones de los remitentes de venlafaxina separadas de las puntuaciones de los respondedores en el segundo mes, resultó en un aumento, en general, en los remitentes. Los resultados de estos estudios demuestran el gran potencial de venlafaxina XR en facilitar la remisión en GAD (Sheehan 2001).

En el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada se utiliza más a menudo venlafaxina de liberación prolongada (Venlafaxina XR) (Sheehan 1999, Davidson 2001, Ballenger 2001, Sramek et al 2002, Rickels y Rynn 2002, Nutt et al 2002, Pary et al 2003).

2.5.4.2.1. Estudios clínicos controlados

2.5.4.2.1.1. Venlafaxine XR vs Placebo

Rickels et al (2000) evaluaron la eficacia y seguridad de dosis fija, única diaria de venlafaxina liberación prolongada (XR), en pacientes ambulatorios con el trastorno de ansiedad generalizada y sin el trastorno depresivo mayor concomitante. En este estudio, fueron elegibles los pacientes ambulatorios adultos con el trastorno de ansiedad generalizada, pero sin trastorno depresivo mayor con puntuaciones totales de 18 o superior en la Escala de Hamilton para la Ansiedad y puntuaciones de 2 o más en su factor de estado de ánimo ansioso y de tensión. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir venlafaxina XR (75, 150 o 225 mg/día) o placebo durante 8 semanas. Las variables primarias de eficacia fueron las puntuaciones finales totales y del factor de la ansiedad psíquica en la Escala de Hamilton para la Ansiedad, así como las puntuaciones finales en la mejoría global y en la Gravedad de la Enfermedad de la Escala de Impresión Clínica Global (CGI). Los resultados del estudio revelaron que de los 377 pacientes que entraron en el estudio, 370 fueron incluidos en un análisis de seguridad y 349 en un análisis de eficacia. Las puntuaciones medias ajustadas a las 8 semanas (análisis de última observación llevada adelante) fueron significativamente menores en uno o más de los grupos de venlafaxina XR en cuatro de cuatro medidas de resultados primarios y tres de cuatro medidas de resultados secundarios, respecto al grupo placebo. Estos incluyeron un cambio de 1,7 (*versus* 1,3) desde la línea base en las puntuaciones de la gravedad de la enfermedad de la CGI y una puntuación final de 2,2 (*versus* 2,6) en la mejoría global de la CGI. Todas las dosis de venlafaxina XR fueron bien toleradas. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR es una opción eficaz y bien tolerada para el tratamiento a corto plazo del trastorno de ansiedad generalizada en pacientes ambulatorios sin trastorno depresivo mayor (Rickels et al 2000).

Gelenberg et al (2000) comparó la eficacia y seguridad de venlafaxina XR, a dosis flexible, durante 6 meses, en pacientes ambulatorios con el trastorno de ansiedad generalizada sin trastorno depresivo mayor asociado. Este fue un estudio de seis meses, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de grupos paralelos realizado desde mayo de 1996 hasta octubre de 1997, por 14 clínicas ambulatorias y consultorios psiquiátricos privados en los Estados Unidos. Un total de 251 pacientes ambulatorios, de 18 años o más, que reunieron los criterios para el trastorno de ansiedad generalizada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV), tuvieron síntomas suficientes para requerir tratamiento y no tuvieron trastorno depresivo mayor coexistente participaron en el estudio. Los participantes fueron asignados al azar para recibir placebo (n=127) o venlafaxina XR (75, 150 o 225 mg/día,

según necesidad de controlar los síntomas: n=124) durante 28 semanas. Los cambios desde el inicio en la puntuación total de la Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAM-A), la puntuación HAM-A factor de ansiedad psíquica y la Impresión Clínica Global (CGI) de gravedad de la enfermedad y la escala de puntuaciones de mejoría global, se compararon con el grupo de intervención. Los resultados del estudio revelaron que durante la semana 6 hasta la 28, las tasas de respuesta en el grupo de venlafaxina XR fueron 69% o superior en comparación con las tasas de 42% a 46% en el grupo placebo ($P<0,01$). Por un análisis evaluable por paciente, la venlafaxina XR en comparación con el placebo mejoró significativamente las puntuaciones de ansiedad en la semana 1 o 2 hasta la 28 en todas las medidas de eficacia primarias, incluyendo las puntuaciones de la HAM-A total ($P<0,001$), del factor de ansiedad psíquica de la HAM-A ($P<0,001$) y de la escala CGI ($P<0,001$). Los cambios medios ajustados desde el inicio hasta la semana 28 utilizando métodos de la última observación llevada adelante fueron para la HAM-A, venlafaxina XR -13,4, placebo -8,7 ($P<0,001$) para la ansiedad psíquica de la HAM-A, venlafaxina XR -7,4, placebo -4,2 ($P<0,001$) y para la mejoría de CGI, venlafaxina XR -2,2, placebo 3,0 ($P<0,001$). El evento adverso más común emergente al tratamiento fue la náusea, seguida por somnolencia y sequedad de la boca. Los autores concluyeron que este estudio es la primera demostración controlada con placebo de la eficacia a largo plazo de cualquier tipo de fármaco en el tratamiento de pacientes ambulatorios con trastorno de ansiedad generalizada diagnosticado por el DSM-IV. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR es un agente de una vez al día eficaz, de acción rápida, seguro tanto para el tratamiento a corto y a largo plazo de la ansiedad y puede proporcionar una alternativa importante a los ansiolíticos actualmente disponibles (Gelenberg *et al* 2000).

Allgulander *et al* (2001) evaluaron la eficacia y seguridad de venlafaxina de liberación prolongada (XR) en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. Un total de 541 pacientes ambulatorios, de entre 18 y 86 años de edad, fueron reclutados para este estudio de 24 semanas de duración, controlado con placebo, doble ciego, de tres dosis fijas (37,5; 75 y 150 mg/día) de venlafaxina XR. Los resultados del estudio revelaron que todas las dosis de venlafaxina XR mostraron una eficacia superior al placebo, evidente a partir de la semana 2, que se mantuvo durante el estudio de 24 semanas para las dos dosis más altas. La tasa de abandono no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR es un tratamiento eficaz y seguro para el trastorno de ansiedad generalizada durante un máximo de 6 meses (Allgulander *et al* 2001).

Boyer *et al* (2000) examinaron los resultados de la Escala de Evaluación de Adaptación Social (SAS-SR) de un estudio controlado por placebo, doble ciego, con rango de dosis, de 6 meses, de la eficacia de la venlafaxina XR administrada en dosis de 37,5; 75 y 150mg/día en 529 pacientes ambulatorios con GAD. Los resultados del estudio revelaron que la mala adaptación social en GAD puede ser efectivamente mejorada por el tratamiento con venlafaxina XR durante 8 semanas o 6 meses de tratamiento (Boyer *et al* 2000).

2.5.4.2.1.2. Venlafaxine XR vs buspirona

Davidson *et al* (1999) en un estudio aleatorizado, doble ciego comparó la eficacia y seguridad de venlafaxina de liberación prolongada (XR) y buspirona en pacientes ambulatorios con trastorno de ansiedad generalizada pero sin trastorno depresivo mayor concomitante. Los pacientes ambulatorios, hombres y mujeres de por lo menos 18 años de edad que cumplían los criterios del DSM-IV para el trastorno de

ansiedad generalizada y puntuaciones de 18 o superiores en la Escala de Hamilton para la ansiedad (HAM-A) fueron asignados al azar a tratamiento con venlafaxina XR (75 o 150 mg/día), bupiriona (30 mg/día divididos en 3 tomas) o placebo durante 8 semanas. Las variables primarias de eficacia fueron los cambios en la ansiedad determinados por las puntuaciones finales totales de HAM-A y de la ansiedad psíquica durante la terapia y las puntuaciones de la Escala de la Impresión Clínica Global (CGI). Otras variables de eficacia fueron las puntuaciones del estado de ánimo ansioso y tensión de la HAM-A y las puntuaciones de la subescala de ansiedad de los pacientes evaluados con la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD). Los resultados del estudio revelaron que el análisis de eficacia incluyó 365 pacientes y el análisis de seguridad, 405. En la semana 8, las puntuaciones medias ajustadas de la ansiedad psíquica, estado de ánimo ansioso y tensión de la HAM-A fueron significativamente inferiores en los pacientes tratados con venlafaxina XR que para los pacientes con placebo. En la subescala de ansiedad de la HAD, venlafaxina XR, 75 o 150 mg/día, fue significativamente más eficaz que el placebo en todos los tiempos evaluados, excepto en las semanas 1 (para ambas dosis) y 2 (solamente para la dosis de 150mg/día) y significativamente más eficaz que la bupiriona en todos los puntos, excepto en la semana 1. En la mejoría de la escala CGI, las puntuaciones de venlafaxina XR (ambas dosis) y bupiriona fueron numéricamente superiores a las del placebo en todos los puntos y la significancia estadística se observó en la semana 3, 4, 6 y 8 para la venlafaxina XR y en las semanas 6 y 8 para la bupiriona. Los eventos adversos no fueron esencialmente diferentes entre los grupos de tratamiento. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR es un agente ansiolítico, de una vez al día, efectivo, seguro y bien tolerado por pacientes con trastorno de ansiedad generalizada sin depresión mayor comórbida. Este agente fue significativamente superior a la bupiriona en la subescala de ansiedad de la HAD. La bupiriona demostró significación estadística respecto al placebo en una medida de la respuesta ansiolítica (Davidson *et al* 1999).

2.5.4.2.1.3. Venlafaxine XR vs diazepam

Hackett *et al* (2003) realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para comparar la eficacia de la venlafaxina XR (75 o 150 mg/día) con el diazepam (15 mg/día) durante un periodo de tratamiento de 8 semanas con 540 pacientes ambulatorios no deprimidos con el trastorno de ansiedad generalizada (GAD). En la semana 8, se observaron mejoras significativas con respecto a la línea de base en los grupos de venlafaxina XR, diazepam y placebo. Aunque estas mejoras fueron más altas en los dos primeros grupos que en el grupo placebo para cada una de las variables primarias de eficacia [Escala de Hamilton para la ansiedad (HAM-A) total, el factor ansiedad psíquica de la HAM-A, subescala de ansiedad de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) y la mejoría de la Impresión Clínica Global (CGI)] no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Estos resultados no positivos se cree que se deben a la muy alta respuesta al placebo observada en algunos centros. Para entender la variabilidad del estudio, se realizó un análisis secundario pre-planificado. Este involucró sub-dividir los centros de estudio de acuerdo a su capacidad para detectar diferencias medias de dos puntos entre el diazepam y el placebo en la semana 8 en la puntuación total de la HAM-A. Los centros capaces de mostrar tal diferencia se denominaron sensibles verdaderos. Las mejoras desde la línea de base hasta la semana 8 en los pacientes tratados con venlafaxina XR de los centros sensibles a la verdad fueron significativamente mayores que la del placebo en cada una de las medidas primarias de eficacia ($P \leq 0,05$). Esto sugiere que los centros capaces de detectar

un efecto ansiolítico del diazepam también fueron capaces de detectar un efecto ansiolítico de la venlafaxina XR. Se observaron diferencias significativas en los datos demográficos en la línea de base, tasas de reporte de eventos adversos y las tasas de abandono entre los pacientes incluidos en los centros insensibles a la verdad y los centros sensibles. Estos resultados reflejan la importancia de estudiar la selección del centro para determinar con precisión la eficacia en ensayos controlados con placebo (*Hackett et al 2003*).

2.5.4.2.2. Estudios de meta-análisis y revisión

2.5.4.2.2.1. Eficacia a largo plazo

La eficacia y seguridad de la venlafaxina XR, una vez al día, en GAD, como se mencionó anteriormente, también se ha estudiado en ensayos controlados con placebo a largo plazo (*Allgulander et al 2001, Gelenberg et al 2000*). En un período más largo, un estudio de búsqueda de dosis de 24 semanas en 541 pacientes ambulatorios con GAD mostró que la venlafaxina fue más efectiva que el placebo. La diferencia fue evidente a partir de la semana 2, sin embargo, sólo se mantuvo a lo largo del estudio con las dos dosis más altas (75 y 150 mg/día) (*Allgulander et al 2001*). Otro estudio a largo plazo (28 semanas) demostró la eficacia de la venlafaxina (75, 150 o 225 mg/día) en comparación con placebo en 251 pacientes ambulatorios con GAD. Los eventos adversos emergentes al tratamiento en este estudio incluyeron náuseas, somnolencia y sequedad de boca (*Gelenberg et al 2000*).

Hackett (2000) presentó los resultados de numerosos estudios que evaluaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de venlafaxina de liberación prolongada (XR) en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, particularmente el trastorno de ansiedad generalizada. La eficacia fue evaluada con la Escala de Hamilton para la Ansiedad, la Escala de Impresión Clínica Global, la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria y otros instrumentos. Se utilizaron las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad estándar. En cuatro ensayos controlados con placebo, la venlafaxina XR fue eficaz y bien tolerada en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. Varios estudios pequeños adicionales encontraron que venlafaxina XR fue eficaz en el tratamiento de la ansiedad asociada con la fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno de pánico. Los autores concluyeron que la venlafaxina XR tiene eficacia y tolerancia a corto y largo plazo en el tratamiento de síntomas de la ansiedad a largo plazo y la ansiedad y depresión comórbidas y logra la remisión en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. Estas características, combinadas con el inicio temprano de la acción ansiolítica y el efecto de respuesta a la dosis, la convierten en una elección lógica para el tratamiento de la ansiedad cuando ocurre sola o en comorbilidad con la depresión (*Hackett, 2000*).

Meoni *et al* (2001) llevaron a cabo un análisis conjunto de los datos para evaluar la eficacia de la venlafaxina de liberación prolongada (XR) en puntos individuales de la Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAM-A) y la Escala Breve de Ansiedad (BSA). Se combinaron los datos de 5 estudios de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, que fueron tratados con venlafaxina XR o placebo durante 8 semanas (N=2021) y hasta 6 meses (N=767). Se examinaron los puntos individuales de la HAM-A y la BSA y, usando los cambios medios de inicio a fin, se calculó un tamaño del efecto para cada punto dividiendo la diferencia entre los valores iniciales y el punto final para cada punto entre la desviación estándar de esta diferencia. Los tamaños del efecto determinados para el grupo de venlafaxina se compararon con los del grupo de

placebo. Los puntos de cada escala que se correspondían con los criterios de diagnóstico del DSM-IV para el trastorno de ansiedad generalizada se seleccionaron para un examen más detenido y los tamaños de efecto específicos de cada punto se expresaron después de controlar al efecto placebo. Los resultados del estudio revelaron que el tamaño del efecto de la mayoría de los 14 puntos de la escala HAM-A y los 10 puntos de la escala BSA asociados al tratamiento fue mayor con venlafaxina XR que con el placebo a las 8 semanas y a los 6 meses. Además, los tamaños del efecto a los 6 meses fueron generalmente mayores que a las 8 semanas en pacientes tratados con venlafaxina XR. Los tamaños del efecto asociados con la venlafaxina XR fueron mayores para los puntos de la HAM-A que más se asemejaban a los síntomas de diagnóstico del trastorno de ansiedad generalizada, por ejemplo, el estado de ánimo ansioso, la tensión, el funcionamiento intelectual y la conducta en la entrevista tanto a las 8 semanas como a los 6 meses. Del mismo modo, los puntos del BSA relacionados al Trastorno de Ansiedad Generalizada de tensión interior, preocupación por pequeñeces, sentimientos hostiles, y tensión muscular fueron asociados con las mejoras más grandes con venlafaxina XR en ambos puntos temporales. Los autores llegaron a la conclusión de que los puntos de la HAM-A y BSA que correspondían más estrechamente con los criterios de diagnóstico del DSM-IV para el trastorno de ansiedad generalizada mostraron la mayor mejora durante el tratamiento con venlafaxina XR. Esto indica que los síntomas específicos del trastorno de ansiedad generalizada pueden ser tratados con eficacia con venlafaxina XR, tanto a corto como a largo plazo (*Meoni et al 2001*).

Meoni *et al* (2004) también evaluaron la eficacia relativa de la venlafaxina XR en los síntomas psíquicos vs somáticos de la ansiedad en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada según lo determinado por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición. Los datos se agruparon y analizaron a partir de 1841 pacientes con trastorno de ansiedad generalizada que participaron en cinco estudios de corto plazo (8 semanas), doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo, dos de los cuales tenían extensiones a largo plazo (de 6 meses). Las ansiedades somáticas y psíquicas fueron estudiadas mediante las puntuaciones de los factores de la Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAM-A). Los autores examinaron las tasas de respuesta (mejoría del 50% en la puntuación de severidad basal) en la población general y en pacientes con sintomatología principalmente somática, al inicio del estudio (somatizadores). La venlafaxina XR redujo significativamente las puntuaciones de los factores de la HAM-A para la ansiedad psíquica y somática en comparación con el placebo, desde la primera y segunda semana de tratamiento, respectivamente. Los pacientes tratados con venlafaxina XR tuvieron tasas significativamente más altas de respuesta que los pacientes que recibieron placebo en los factores psíquicos (58% vs 38%, $P<0,001$ en la semana 8, 66% frente al 35% en la semana 24, $P<0,001$) y somáticos (56% vs 43%, $P<0,001$ en la semana 8, 67% vs 47% en la semana 24, $P<0,001$) de la HAM-A. Hubo una interacción tratamiento x Factor ($P<0,027$) en las tasas de respuesta: Los pacientes tratados con venlafaxina mostraron las tasas de respuesta de ansiedad somática similares a las de ansiedad psíquica, mientras que los pacientes tratados con placebo presentaron mayores tasas de respuesta somáticas en comparación con las psíquicas. Los somatizadores mostraron tasas similares de respuesta a la población total para el factor somático de la HAM-A en cualquier grupo de tratamiento. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada tratados con venlafaxina XR mostraron tasas absolutas de respuesta similares en los síntomas somáticos y psíquicos, pero en relación con los pacientes tratados con placebo, mostraron una mejoría mayor en síntomas psíquicos que en síntomas somáticos (*Meoni et al 2004*).

Se utilizó un análisis de supervivencia de los datos de dos estudios, a largo plazo (6 meses), controlados con placebo y aleatorizados para examinar la eficacia de la formulación de venlafaxina de liberación prolongada (XR), en los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (GAD). Los pacientes en un estudio de dosis flexible, controlado con placebo, recibieron 75 a 225 mg/día de venlafaxina XR, mientras que los pacientes en un estudio, de dosis fija, controlado con placebo, recibieron dosis de venlafaxina XR en dosis única diaria de 37,5 mg, 75 mg o 150 mg. El análisis de supervivencia se basó en la decisión del médico para interrumpir el tratamiento en un estudio controlado con placebo e incorporó los datos de todos los pacientes que fueron asignados al azar. En cada estudio, los pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia, con más frecuencia y más tempranamente que los que recibieron venlafaxina XR ($p < 0,001$, test de log-rank). Una relación dosis-respuesta fue evidente, con la menor tasa de retirada observada con la dosis más alta venlafaxina XR. Las curvas de supervivencia para las interrupciones debidas a eventos adversos no difirieron significativamente en ningún estudio. Estos resultados fueron consistentes con las evaluaciones de eficacia convencionales por intención de tratar de los cambios en la gravedad de la ansiedad, destacando la superioridad de la venlafaxina XR sobre el placebo en el tratamiento a largo plazo de GAD. En conjunto, estos resultados demuestran la efectividad clínica de la venlafaxina XR en el tratamiento de GAD a corto y largo plazo (*Montgomery et al, 2002a*).

Montgomery *et al* (2002b) llevaron a cabo un estudio para caracterizar la respuesta al inhibidor de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina, venlafaxina de liberación prolongada (XR), durante el tratamiento a largo plazo del trastorno de ansiedad generalizada. Se agruparon los datos de dos ensayos, doble ciego, controlado con placebo, de 6 meses, de la venlafaxina XR para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Los criterios para la respuesta (50% de mejora en la puntuación de línea de base de HAM-A), la remisión (puntuación de la HAM-A ≤ 7) y su perfil temporal se utilizaron para caracterizar la mejoría del paciente durante 6 meses de tratamiento con venlafaxina XR y placebo. Los resultados del estudio revelaron que la venlafaxina XR se asoció significativamente ($P < 0,001$) a una mayor tasa de respuesta y una mayor tasa de remisión (66 y 43 %, respectivamente) en comparación con placebo (39 y 19%), sin importar el nivel de ansiedad basal. En el grupo de venlafaxina XR, el 61% de los pacientes que habían respondido pero no eran remitentes en la semana 8 mostró una remisión para el final de los 6 meses. En comparación, sólo el 39% de los que respondieron al placebo que no calificaban para la remisión al final de las primeras 8 semanas de tratamiento, lo hicieron al final de los 6 meses ($p = 0,007$). La recaída se produjo en el 6% de los pacientes tratados con venlafaxina XR y el 15% de los pacientes tratados con placebo ($P < 0,01$). Los autores llegaron a la conclusión de que podría ser necesario un tratamiento a largo plazo para lograr y mantener la remisión de los síntomas (*Montgomery et al, 2002b*).

Coleman *et al* (2012) realizaron un meta-análisis para comparar la eficacia y seguridad de desvenlafaxina y venlafaxina en las dosis aprobadas en Australia. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificar todos los estudios controlados con placebo de desvenlafaxina y venlafaxina en el tratamiento de la depresión mayor. La tolerabilidad y la seguridad se compararon mediante una evaluación de los eventos adversos reportados. Los hallazgos usando un análisis de medidas repetidas de modelo mixto, la diferencia media ponderada conjunta para el cambio medio en la puntuación de la Escala de Hamilton para la Depresión-17 desde el basal fue de -2,81 para desvenlafaxina y -2,61 para la venlafaxina. Un análisis Bayesiano indirecto ajustado para la línea de base de la puntuación de la Escala de

Hamilton para la Depresión-17 no mostró diferencias significativas entre los dos tratamientos. Una comparación indirecta estándar de los eventos adversos no mostró diferencias significativas entre venlafaxina y desvenlafaxina (riesgo relativo de 1,01 y la diferencia de riesgo -0,01). Comparaciones indirectas estándar tanto de las náuseas como los abandonos identificaron posibles diferencias entre los tratamientos, con los análisis de diferencia de riesgo sugiriendo una tendencia a favor de la desvenlafaxina. En base a los resultados de este meta-análisis, la desvenlafaxina demostró no ser inferior a venlafaxina en términos de eficacia y tener una ventaja en términos de menos náusea (Coleman *et al* 2012).

2.5.4.2.2. Predicciones de resultados después del tratamiento con venlafaxina XR

Pollack *et al* (2003) llevaron a cabo un análisis conjunto para evaluar la posible capacidad predictiva de los factores demográficos basales, antecedentes psiquiátricos y criterios de diagnóstico de DSM-IV, para los resultados a corto y largo plazo después del tratamiento con venlafaxina de liberación prolongada (XR) o placebo en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (GAD). Se analizaron los datos combinados de 1839 pacientes en cinco estudios controlados con placebo de la venlafaxina XR para la GAD por regresión logística. La razón de probabilidades (OR) se utilizó para cuantificar la capacidad de los factores pretratamiento para predecir la respuesta (reducción del 50%, en la gravedad de la escala de valoración de la ansiedad de Hamilton [HAM-A]) y remisión (puntuación total de HAM-A) para los tratamientos de venlafaxina o placebo. Todos los factores analizados mostraron asociaciones estadísticamente significativas entre los resultados después de 8 o 24 semanas de tratamiento, en los pacientes tratados con placebo o con venlafaxina XR o ambos. El historial de abuso de sustancias, los criterios de diagnóstico de DSM-IV de trastornos del sueño, la dificultad para concentrarse y la inquietud tuvieron las asociaciones más fuertes con los resultados. Los trastornos del sueño predijeron una respuesta positiva significativa en ambos grupos, pero más aún en el grupo placebo. La inquietud predijo consistentemente una respuesta pobre y la falta de remisión con cualquier tratamiento, la dificultad para concentrarse predijo la remisión a corto plazo sólo con el placebo. El historial de abuso de sustancias predijo resultados positivos sólo con el placebo. El sexo, la edad, antecedentes de depresión, antecedentes de trastorno de pánico, el uso previo de benzodiacepinas o no-benzodiacepinas, fatigarse con facilidad, la tensión muscular y la irritabilidad fueron modestamente predictivos de los resultados o mostraron interacciones de las condiciones del tratamiento. En el mayor análisis conjunto hasta la fecha, los factores previos al tratamiento se asociaron con el resultado del tratamiento en pacientes con GAD recibiendo venlafaxina XR o placebo. Las tendencias más fuertes surgieron de la historia de abuso o dependencia de sustancias y síntomas de inquietud, alteraciones del sueño y dificultad para concentrarse (Pollack *et al* 2003).

2.5.4.2.3. Uso en Ancianos

Katz *et al* (2002) realizaron un análisis secundario de cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de venlafaxina de liberación prolongada (venlafaxina ER, Effexor XR) para pacientes adultos con un diagnóstico de la GAD del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM -IV) para evaluar el perfil de seguridad y eficacia de un tratamiento alternativo en pacientes de edad avanzada. Los ensayos clínicos multicéntricos, de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizados prospectivamente, controlados con placebo, utilizaron diseños

similares para evaluar la eficacia a corto plazo después de 8 semanas. Además, dos estudios evaluaron la eficacia y seguridad durante más de 24 semanas bajo condiciones de doble ciego. Se realizaron tres estudios en los Estados Unidos y dos en Europa. El análisis por intención de tratar incluyó 1839 pacientes ambulatorios adultos con un diagnóstico de GAD de DSM-IV y una puntuación total ≥ 18 en la Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAMA). El 10% de los pacientes fueron mayores de 60 años y el 5% fueron mayores de 65 años. En todos los estudios se utilizaron dosis fijas o flexibles de venlafaxina XR en el intervalo de dosis de 37,5 a 225 mg/día o placebo durante 8 semanas y durante 24 semanas en dos estudios. Las variables primarias de eficacia incluyeron la puntuación total y el factor de ansiedad psíquica de la HAMA, la subescala de ansiedad de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD), la Mejoría de la Impresión Clínica Global (CGI-I). Las variables secundarias de eficacia incluyeron el factor de ansiedad somática de la HAMA, la subescala de depresión de la HAD, la gravedad de la CGI-3, la Escala Covi para la Ansiedad y la Escala de Depresión de Raskin. Los resultados del estudio revelaron que en la CGI, 66% de los pacientes mayores (≥ 60 años) respondió a venlafaxina ER, en comparación con 41% para el placebo ($P < 0,01$ por regresión logística). Para los pacientes más jóvenes (< 60 años), cifras comparables fueron 67% y 44%, respectivamente ($P < 0,001$). El análisis de varianza no mostró efectos principales para interacciones de la edad y no-edad-por-tratamiento para ninguna de las medidas de resultado de eficacia primaria o secundaria, ya sea para el análisis de 8 o 24 semanas. Dentro del subgrupo de adultos mayores, el aumento de la edad no influyó en las respuestas. En esta cohorte de pacientes con GAD, los niveles más altos de depresión se asociaron con una disminución de las respuestas de los síntomas de ansiedad. En los adultos mayores, el 23% de los pacientes con venlafaxina ER interrumpieron el tratamiento antes de tiempo vs el 31% de los que recibieron placebo; cifras comparables para los pacientes adultos más jóvenes eran 27% y 28%, respectivamente. Los abandonos debidos a eventos adversos fueron 15% y 14% para la venlafaxina ER vs placebo, respectivamente, en los adultos mayores comparados con el 15% vs 8%, respectivamente, para los adultos más jóvenes. Los autores concluyeron que la venlafaxina de liberación prolongada es igualmente segura, bien tolerada y muestra una eficacia similar en los pacientes jóvenes y los de edad avanzada en el tratamiento de la GAD (*Katz et al 2002*).

2.5.4.3. OTROS USOS

2.5.4.3.1. Síndromes de dolor crónico

Durante muchos años los antidepresivos tricíclicos (TCAs) han sido utilizados para tratar el dolor severo en pacientes no deprimidos. Debido a que venlafaxina comparte algunas características con los TCAs, su utilidad en el tratamiento del dolor severo ha sido investigada.

La venlafaxina aumenta los umbrales de tolerancia al dolor en pruebas experimentales con estímulos dolorosos en seres humanos, lo que puede indicar un potencial efecto analgésico (*Enggaard et al 2001*). Hay algunos informes sobre venlafaxina produciendo analgesia en humanos que sufren de diversas formas de dolor. Venlafaxina representa una consideración obvia como una alternativa a los TCAs basado en su similitud de mecanismo y mejores perfiles de tolerabilidad y seguridad (*Songer y Schulte 1996, Pernia et al 2000, Sumpton y Moulin 2001*).

Efectos sobre el dolor neuropático

Sumpton y Moulin (2001) informaron de un caso de tratamiento exitoso del dolor neuropático con venlafaxina. Esta era una mujer caucásica, de 39 años de edad, que presentó dolor de espalda neuropático. El paciente obtuvo un alivio del dolor del 50% con el uso consecutivo de la amitriptilina, desipramina e imipramina. Los efectos anticolinérgicos impulsaron un cambio a la venlafaxina de liberación prolongada de 75 mg/d. El alivio del dolor fue tan eficaz con esta terapia como con los antidepresivos tricíclicos. La ausencia de efectos adversos permitió al paciente discontinuar todos los laxantes. Este informe describe el uso eficaz de venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático. Los autores concluyeron que, ensayos controlados aleatorios doble ciego, aleatorizados, son necesarios para explorar más a fondo este punto (*Sumpton y Moulin 2001*).

Kunz *et al* (2000) evaluaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de venlafaxina XR como un tratamiento para la neuropatía diabética dolorosa. En este estudio 244 pacientes fueron asignados al azar al tratamiento con venlafaxina XR 75 mg o 150-225mg o con placebo durante ≤ 6 semanas. Los resultados del estudio demostraron la eficacia y el perfil de tolerabilidad-seguridad favorable de la venlafaxina XR en la mejora de la neuropatía diabética dolorosa. Los autores concluyeron que este antidepresivo debe ser considerado para las necesidades analgésicas en esta población de pacientes (*Kunz et al 2000*).

Tasmuth *et al* (2002) en un estudio aleatorizado, doble ciego, de comparación cruzada de venlafaxina y placebo evaluó la efectividad de venlafaxina en el dolor neuropático después del tratamiento de cáncer de mama. El número de tabletas (18,75 mg) que se tomaba a diario se incrementó en uno a intervalos de 1 semana. Se analizaron trece pacientes. La intensidad media de dolor diario como se informa en el diario (resultado primario) no se redujo de manera significativa por la venlafaxina en comparación con el placebo. Sin embargo, el alivio del dolor medio (diario) y la intensidad máxima del dolor (evaluación retrospectiva por el programa informático) fueron significativamente menores con venlafaxina en comparación con el placebo. Dos malos respondedores tenían bajas concentraciones de venlafaxina mientras que dos hidroxilizadores lentos tuvieron altas concentraciones de venlafaxina y excelente alivio del dolor. Por lo tanto, las dosis más altas podrían ser utilizadas con el fin de mejorar el alivio del dolor (*Tasmuth et al 2002*).

Reuben *et al* (2004) examinaron la eficacia de la administración de venlafaxina o placebo durante dos semanas, comenzando la noche antes de la cirugía en 100 pacientes programados para una mastectomía parcial o radical con disección axilar. A los pacientes se les administró morfina PCA para las primeras 24 horas después de la cirugía y luego tabletas de acetaminofeno/oxicodona. Las puntuaciones de dolor se registraron en reposo y en movimiento en el día 1, a 1 mes y a los 6 meses de la cirugía. A los 6 meses de la intervención, la presencia de dolor en el pecho, el brazo y la axila; edema; disminución de sensación en el área operada y dolor fantasma en los senos se registraron. Los resultados del estudio revelaron que no hubo diferencias en el consumo de opiáceos postoperatorios. Las puntuaciones de dolor con el movimiento fueron inferiores en el grupo de la venlafaxina a los 6 meses. Las puntuaciones de dolor en todos los otros intervalos de tiempo fueron similares. Hubo una disminución significativa en la incidencia de dolor en la pared del pecho (55% vs 19%, $P=0,0002$), dolor en el brazo (45% vs 17%, $P=0,003$) y el dolor en la axila (51% vs 19%, $P=0,0009$) entre el grupo control y el grupo de venlafaxina, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto al edema, dolor fantasma o cambios sensoriales. Los autores concluyeron que la administración perioperatoria de

venlafaxina iniciando la noche antes de la cirugía reduce significativamente la incidencia del síndrome de dolor post-mastectomía después de una cirugía de cáncer de mama (*Rubén et al 2004*).

Efectos en la profilaxis de la migraña y la cefalea tensional

Adelman *et al* (2000) evaluaron la eficacia de la venlafaxina de liberación prolongada en la profilaxis de la migraña y cefalea tensional crónica. En este estudio los pacientes fueron evaluados de forma retrospectiva. 56 pacientes con cefalea tensional crónica y 114 pacientes con migraña fueron prescritos con venlafaxina de liberación prolongada. Casi todos los sujetos del estudio habían sido resistentes a varios medicamentos preventivos anteriores. Los pacientes tomaron la venlafaxina durante un promedio de 6 meses con una dosis media de 150 mg (rango, 37,5 a 300 mg). Los resultados del estudio revelaron que la frecuencia media de cefaleas en el grupo con cefalea tensional crónica disminuyó de 24,0 a 15,2 por mes ($p < 0,0001$). El grupo con migraña mostró una reducción de 16,1 a 11,1 de cefaleas por mes ($P < 0,0001$). El medicamento fue bien tolerado. Los autores llegaron a la conclusión de que este ensayo indica que la venlafaxina de liberación prolongada tiene potencial en la profilaxis de la cefalea en función de su eficacia y perfil de seguridad (*Adelman et al 2000*).

Tratamiento del dolor crónico asociado con trastorno depresivo mayor

Bradley *et al* (2003) realizaron un estudio de etiqueta abierta, de un solo centro, de la eficacia y efectividad de venlafaxina de liberación prolongada (XR), en el tratamiento a largo plazo del dolor crónico y la depresión en pacientes ambulatorios. Todos los pacientes habían sido diagnosticados con trastorno depresivo mayor (MDD) de varios tipos, con o sin dolor crónico y habían fracasado previamente al tratamiento con antidepresivos tricíclicos (TCAs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs). La eficacia del tratamiento se determinó a través de la Escala de Valoración de Hamilton para la Evaluación de la Depresión de 21 puntos (HAM-D-21), la Escala Analógica Visual (VAS) para la evaluación del dolor y la escala de 12 puntos de la calidad de vida (QOL). Los pacientes fueron tratados en un ensayo abierto, sin mezclar, durante 1 año, con 150 mg o más de venlafaxina XR una vez al día. Los resultados del estudio revelaron que después de 1 año de tratamiento, las puntuaciones de la Escala de Valoración de Hamilton para la Evaluación de la Depresión de 21 puntos, la Escala Analógica Visual y la escala de calidad de vida mejoraron significativamente en comparación a las puntuaciones permanentes de línea de base. Estos datos mostraron la eficacia y la efectividad de venlafaxina XR a largo plazo en el tratamiento del dolor crónico asociado con trastorno depresivo mayor (*Bradley et al 2003*).

Efectos sobre el dolor crónico de cualquier etiología

Gálvez *et al* (2004) investigaron la eficacia y seguridad analgésica de venlafaxina de liberación prolongada en el dolor crónico de cualquier etiología. Este fue un estudio observacional, abierto, de seis meses de duración, realizado en dos unidades de dolor. Inicialmente, se administró una dosis diaria de 75 mg de venlafaxina de liberación prolongada, aumentando a 150 mg, siguiendo criterios clínicos. La respuesta al tratamiento se midió utilizando la escala analógica visual (VAS), en reposo y movilización, la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) y la escala del

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y un formato de eventos adversos para registrar los eventos adversos ocurridos durante el estudio. Los resultados del estudio revelaron que el estudio se llevó a cabo en una muestra de 50 pacientes con dolor crónico y una edad media de $57,1 \pm 1,8$ años. Un total de 85 a 90% de los pacientes se mantuvieron con una dosis diaria de 75 mg de venlafaxina de liberación prolongada. Esto produjo una reducción gradual de las puntuaciones de la VAS en reposo (reducción significativa de $5,2 \pm 1,1$ a $2,7 \pm 1,5$ puntos ($p < 0,005$) y en movilización (reducción significativa de $5,5 \pm 0,8$ a $3,1 \pm 1,6$ puntos, $p < 0,0005$). El alivio del dolor incrementó progresivamente. En cuanto a la actividad física medida por la escala ECOG, hubo una reducción del porcentaje de pacientes y un aumento de pacientes ambulatorios. La tolerabilidad de venlafaxina fue "excelente", "muy buena" o "buena" para el 72% de los pacientes. Los autores concluyeron que la venlafaxina de acción prolongada puede ser un tratamiento eficaz y bien tolerado en pacientes con dolor crónico de cualquier etiología (Gálvez *et al* 2004).

2.5.4.3.2. Trastorno de ansiedad Social (fobia social)

El trastorno de ansiedad social (o fobia social) se caracteriza por una intensa ansiedad y evitación de situaciones donde los individuos son el foco de atención. Esto puede incluir tanto situaciones sociales como de desempeño. El individuo teme a la vergüenza o humillación. Se ha documentado eficacia de los SSRIs, las benzodicepinas y los inhibidores reversibles o irreversibles de la MAO en el trastorno de ansiedad social (Ninan 2000).

Altamura *et al* (1999) estudiaron la respuesta clínica a la venlafaxina en la fobia social en 12 pacientes que no respondieron a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y evaluaron cómo la respuesta podría ser influenciada por la comorbilidad con trastorno de personalidad elusiva en el Eje II. La duración del estudio fue de 15 semanas usando un régimen abierto de dosis flexibles. Venlafaxina mejoró la fobia social y/o la sintomatología del trastorno de la personalidad elusiva, como se demuestra por la disminución de las puntuaciones totales de la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz ($P < 0,05$). De hecho, la venlafaxina reduce significativamente el comportamiento de evasión y los aspectos sociofóbicos específicos, mientras que mejora notablemente la dimensión de depresión y los síntomas básicos de ansiedad. Con respecto a la tolerabilidad, el perfil de venlafaxina fue satisfactorio (Altamura *et al* 1999).

Una revisión de las historias de nueve pacientes tratados con venlafaxina para la fobia social encontró que ocho de los pacientes mejoraron notablemente con venlafaxina (Kelsey, 1995).

Mallick *et al* (2002) agrupó los datos de dos estudios clínicos idénticos, de 12 semanas, aleatorizados, doble ciego, de dosis flexible, de venlafaxina XR (75-225mg/día) o placebo en pacientes ambulatorios con SAD generalizada. Los autores concluyeron que los pacientes con trastorno de ansiedad social generalizada están impedidos funcionalmente en aspectos sociales y laborales. Con tratamiento a corto plazo, la venlafaxina XR se encontró que se asoció con mejorías funcionales significativas de magnitudes muy similares a las observadas en los estudios de otros agentes, incluidos los SSRIs (Mallick *et al* 2002).

Mangano (2002) realizó un análisis de datos combinados para determinar la eficacia ansiolítica del inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI) venlafaxina XR en el tratamiento de SAD generalizada. Los autores llegaron a la conclusión de que en este análisis la venlafaxina XR demostró una actividad ansiolítica

significativamente mejor que el placebo en el tratamiento a corto plazo de SAD generalizada (Mangano 2002).

Hackett *et al* (2003b) demostraron que la venlafaxina XR es eficaz en el tratamiento a corto plazo de SAD generalizada, con una eficacia y tolerabilidad comparable con paroxetina (Hackett *et al*, 2003b). Los mismos autores en otro estudio también demostraron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de venlafaxina XR en el tratamiento a largo plazo de SAD generalizada (Hackett *et al* 2003c).

2.5.4.3.3. Sofocos

Los sofocos pueden ser un problema clínico importante para los sobrevivientes de cáncer de mama (Loprinzi *et al* 2001, Shanafelt *et al* 2002) y los hombres que se someten a terapia de privación de andrógenos (Higano 2003). En la década de 1990, la evidencia anecdótica puso en manifiesto que algunos de los nuevos antidepresivos podrían aliviar los sofocos. Un estudio piloto sugiere que una dosis muy baja de venlafaxina (25mg/día) podría reducir los sofocos en cerca del 50% de mujeres y hombres (Loprinzi *et al* 1998). Quella *et al* (1999) en un ensayo piloto llegó a la conclusión de que la venlafaxina es un tratamiento eficaz para el alivio de los sofocos en los hombres sometidos a terapia de ablación de andrógenos (Quella *et al* 1999). Hoy, venlafaxina parece representar un método nuevo y eficaz para aliviar los sofocos en hombres (Higano 2003) y mujeres (Loprinzi *et al* 2001, Shanafelt *et al* 2002, Wymenga y Sleijfer 2002).

Loprinzi *et al* (2000) realizaron un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, para evaluar la eficacia de la venlafaxina en mujeres con antecedentes de cáncer de mama o con renuencia a tomar tratamiento hormonal por miedo al cáncer de mama. A las participantes se les asignó placebo (n=56) o venlafaxina 37,5 mg al día (n=56), 75 mg al día (n=55) o 150 mg al día (n=54). Después de una semana de evaluación de línea de base, los pacientes tomaron la medicación del estudio durante 4 semanas. Todo el tratamiento con venlafaxina se inició a 37,5 mg al día y se aumentó poco a poco en los de grupos de 75mg y 150mg. Los pacientes completaron los de cuestionarios diarios de sofocos. El punto final primario fue la actividad media diaria de sofocos (cantidad de sofocos y una puntuación combinando el número y la gravedad). Los análisis se basan en las mujeres que produjeron datos en toda la línea de base y las semanas de estudio. Los resultados del estudio revelaron que 191 pacientes tenían datos evaluables para todo el período de estudio (50 para placebo, 49 para venlafaxina 37,5mg, 43 para venlafaxina 75mg, 49 para venlafaxina 150 mg). Después de 4 semanas de tratamiento, la mediana de los puntajes de sofocos se redujeron respecto al valor basal en un 27% (IC de 95%, 11-34), 37% (26-54), 61% (50-68) y 61% (48-75) en los cuatro grupos. Las frecuencias de algunos efectos secundarios (sequedad de boca, disminución del apetito, náuseas y estreñimiento) fueron significativamente mayores en los grupos de venlafaxina 75 mg y 150 mg que en el grupo placebo. Los autores concluyeron que la venlafaxina es un tratamiento no hormonal eficaz contra los sofocos, aunque realizarse un balance de la eficacia contra los efectos secundarios del fármaco (Loprinzi *et al* 2000). El lugar que tal fármaco ocupará en el manejo principal de los sofocos se verá influenciado por la previsibilidad de la respuesta, el grado en que las mujeres ven sus síntomas aliviados y el balance de los efectos positivos y negativos proporcionados por el fármaco. Este reporte muestra que venlafaxina tiene efectos positivos y negativos, aparte de los efectos sobre los sofocos (Barlow 2000).

Iglesias *et al* (2010) examinaron la diferencia en la eficacia y la tolerabilidad de venlafaxina ER en 36 pacientes climatéricas con diagnóstico de trastorno depresivo

mayor, comparando la respuesta terapéutica entre las pacientes perimenopáusicas y postmenopáusicas. El estudio fue observacional, abierto, prospectivo, multicéntrico, de 24 semanas de duración. Treinta y cinco mujeres lo completaron. A través del estudio, se observó una mejoría clínica significativa en los síntomas depresivos y hormonales. La comparación del patrón de mejora, de acuerdo con el estado menstrual de las pacientes, no mostró ninguna diferencia significativa entre las pacientes pre- y posmenopáusicas. Las mujeres perimenopáusicas reportaron una mayor tasa de eventos adversos (*Iglesias et al 2010*).

Luisi *et al* (2012) se propusieron comprobar la eficacia del mecanismo de doble acción de venlafaxina para la depresión y los síntomas climatéricos en un grupo de 20 mujeres posmenopáusicas (rango de edad 40-60 años) con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada y síntomas climatéricos. Todos los participantes recibieron venlafaxina (75 mg/día) durante 2 meses. La mejoría clínica fue visible después de 2 semanas de tratamiento y se mantuvo hasta el último chequeo, 2 meses después del inicio del tratamiento (puntuaciones finales de la Escala de Halmiton para la Depresión y la Escala de Halmiton para la Ansiedad: 5,1 y 6,3, respectivamente). Las puntuaciones del Índice de Kupperman al final del período de tratamiento demostraron una completa resolución del síndrome climatérico (puntuación media= 6,57). Los autores concluyeron que la venlafaxina es eficaz en el tratamiento tanto de trastornos psiquiátricos como de la sintomatología climatérica (*Luisi et al 2012*).

2.5.4.3.4. Trastorno de pánico y trastorno de estrés postraumático

Venlafaxina XR es un medicamento seguro y eficaz en el tratamiento del trastorno de pánico (*Lepola et al 2003, Ahokas et al 2003*).

Venlafaxina XR es también efectivo en el tratamiento a corto plazo de los pacientes con trastorno de estrés postraumático (*Davidson et al 2003*).

2.5.5. DESCRIPCIÓN GENERAL DE SEGURIDAD

2.5.5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

Hay cinco variables que deben ser considerados al seleccionar un tratamiento para un paciente. Esas cinco variables se incluyeron en el mnemotécnico, STEPS: seguridad, tolerabilidad, eficacia, pago (es decir, relación costo-eficacia) y simplicidad de uso. Mientras que la tolerabilidad es sólo una de las cinco, es importante en términos de la calidad de vida del paciente y puede ser un determinante importante en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, lo que puede afectar las tasas de recaída (*Preskorn 1995*).

Danjou y Hackett (1995) evaluaron la seguridad y perfil de tolerancia de la venlafaxina. Se combinaron los datos de 19 estudios en los que 2181 pacientes recibieron venlafaxina, 451 recibieron placebo y 591 recibieron un antidepresivo de referencia (imipramina, trazodona, clomipramina, maprotilina, dotieipina o amineptina). La seguridad a largo plazo se evaluó en 422 pacientes que recibieron venlafaxina durante al menos 1 año, además, en un total de 229 pacientes de edad avanzada tratados con venlafaxina, incluyendo 66 que fueron administrados durante al menos 1 año. Los eventos adversos que ocurrieron durante el tratamiento a corto plazo en $\geq 10\%$ de los pacientes fueron náuseas, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia, sequedad de boca, mareos, estreñimiento, astenia, sudoración y nerviosismo. En ensayos controlados con comparador, la frecuencia de los eventos anticolinérgicos con los agentes de referencia era aproximadamente el doble que con venlafaxina. Los autores llegaron a la conclusión de que el perfil de seguridad y aceptabilidad del paciente para venlafaxina son comparables a los de los antidepresivos de tercera generación y, posiblemente, mejor que los de los agentes de primera generación (*Danjou y Hackett, 1995*).

Rudolph y Derivan (1996) examinaron la seguridad y tolerabilidad de venlafaxina. Los datos fueron presentados en un grupo de 3082 pacientes que fueron tratados con este agente durante los ensayos clínicos. De estos pacientes, 2897 recibieron venlafaxina para la depresión, 455 de estos pacientes fueron tratados durante más de 360 días. Los resultados del estudio revelaron que los perfiles de tolerabilidad y seguridad de venlafaxina fueron similares a los de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina previamente reportados. Los pacientes que recibieron venlafaxina experimentaron náuseas, insomnio, mareos, somnolencia, estreñimiento y sudoración con más frecuencia que los pacientes que recibieron placebo, pero informaron con menos frecuencia eventos anticolinérgicos que hicieron que los pacientes reciban antidepresivos tricíclicos. Esto se explica por el hecho de que, a diferencia de los tricíclicos, venlafaxina carece de afinidad significativa por los receptores colinérgicos muscarínicos. La resolución de la náusea asociada a la venlafaxina se produjo rápidamente en la gran mayoría de los pacientes que la informaron al comienzo de la terapia. Los eventos adversos graves fueron raros entre los pacientes tratados con venlafaxina. Un pequeño porcentaje de los pacientes que recibieron venlafaxina experimentaron un modesto pero significativo incremento en las lecturas de la presión arterial, de forma similar a lo observado entre los pacientes tratados con imipramina. A una dosis media diaria de hasta 300 mg de venlafaxina, el porcentaje de los pacientes tratados con venlafaxina que habían sufrido elevaciones en la presión arterial diastólica en posición supina durante el tratamiento oscilaron entre 2% y 6%, en comparación con el 2% y el 5% de los pacientes tratados con placebo e imipramina, respectivamente (*Rudolph y Derivan 1996*).

Hackett *et al* (1997) llevaron a cabo un análisis conjunto de ensayos clínicos de fases II y III para determinar el perfil de seguridad/tolerabilidad de venlafaxina XR una vez al día. Venlafaxina XR se administró a 728 pacientes con depresión a través del intervalo de dosis de 75 a 225mg/día incluyendo 357 pacientes en ensayos controlados con placebo. Los datos sobre los pacientes tratados con venlafaxina XR se compararon con los datos de 2897 pacientes tratados con venlafaxina de liberación inmediata (IR) y pacientes tratados con paroxetina. Los resultados del estudio revelaron que la interrupción por cualquier motivo (31% vs 52%), la falta de eficacia o efectos adversos fueron menores con la venlafaxina XR que con venlafaxina IR. Venlafaxina XR se asoció con un número significativamente menor de interrupción por todas las razones ($p = 0,014$) y por falta de eficacia ($p=0,001$) en comparación con el placebo.

En la comparación de dosis fija de venlafaxina XR y paroxetina, venlafaxina XR 75 mg se asoció con una interrupción marginalmente menor y significativa ($p=0,054$) que paroxetina. A través de la base de datos total de venlafaxina XR, la incidencia de eventos adversos comunes fue consistentemente inferior con venlafaxina XR que con venlafaxina IR. La adaptación a las náuseas y somnolencia ocurrió con venlafaxina XR. La incidencia de náuseas con venlafaxina XR fue más alta (22%) durante la primera semana de tratamiento y, después, se redujo rápidamente a una incidencia similar a la del placebo en la cuarta semana. Los autores concluyen que estos resultados indican que venlafaxina XR, una vez al día, puede ofrecer ventajas en la tolerabilidad sobre la formulación convencional de venlafaxina (Hackett *et al* 1997).

Dada su eficacia equivalente, la elección de un antidepresivo específico está muy influenciada por los perfiles de efectos secundarios. Sin embargo, los datos que comparan directamente los efectos secundarios de los agentes antidepresivos más nuevos son escasos. Como sugieren las directrices AHCPR, Dewan y Anand (1999) utilizaron la Referencia del Escritorio del Médico, 1998 (PDR) para construir una tabla de comparación utilizando el tratamiento emergente, las tasas de incidencia ajustadas por placebo para los efectos secundarios principales (gastrointestinal, sistema nervioso central y sexual) causados por nueve antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, nefazodona, bupropión SR, mirtazapina, venlafaxina XR y citalopram). Los resultados se tabulan para mostrar la propensión relativa de cada fármaco de causar un efecto secundario en particular. Los resultados revelaron que el bupropión SR tenía el menor potencial de efectos secundarios, seguidos en orden ascendente por citalopram, nefazodona y mirtazapina (empate), fluoxetina, sertralina y venlafaxina XR (empate), paroxetina y fluvoxamina. Las tasas de abandono fueron los más bajos para el bupropión (9%) y la venlafaxina XR (11%) y la más alta para la fluvoxamina (22%) y la paroxetina (20%). Los efectos secundarios totales no fueron paralelos con las tasas de interrupción aunque bupropión SR tenía la menor responsabilidad de ambas (Dewan y Anand 1999).

Schwartz *et al* (2004) trataron de determinar si la venlafaxina de liberación prolongada es segura para su uso en pacientes severamente medicados y sometidos a cirugías con depresión. En este estudio las historias clínicas de 16 pacientes que fueron admitidos en el servicio de hospitalización quirúrgica y médica y que recibieron venlafaxina de liberación prolongada fueron retrospectivamente evaluadas para la dosis y duración del tratamiento farmacéutico, cambios en la presión arterial, cambios en la medicación y los efectos secundarios. Los resultados del estudio revelaron que hubo una mejoría del 50%-75% en los síntomas depresivos, con una elevación media estadísticamente no significativa en la presión arterial. Los autores concluyeron que la

venlafaxina de liberación prolongada parece ser un agente seguro y tolerable para el paciente deprimido, médico o quirúrgico hospitalizado. (Schwartz *et al* 2004)

2.5.5.2. EFECTOS SECUNDARIOS O ADVERSOS

Los eventos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de venlafaxina en los ensayos clínicos y que ocurrieron con más frecuencia que los que se asociaron con el placebo fueron: náuseas, dolor de cabeza, insomnio, sequedad de boca, somnolencia, mareos, estreñimiento, sudoración, nerviosismo, astenia y eyaculación/orgasmo anormal. Otros efectos adversos incluyen anorexia, dispepsia, dolor abdominal, ansiedad, frecuencia urinaria, alteraciones visuales, vasodilatación, vómitos, temblores, parestesia, escalofríos, palpitaciones, aumento de peso, aumento del colesterol sérico, agitación, convulsiones e irritaciones (rash) de la piel. Los incrementos reversibles de las enzimas hepáticas también han sido observados. La hipotensión ortostática y aumento de la presión arterial, relacionados con la dosis han sido observados. Hubo informes ocasionales de equimosis o trastornos de la coagulación. La activación de la manía o hipomanía ha sido ocasionalmente reportada (*Medicines Compendium* 2002, *PDR* 2003).

La aparición de la mayoría de estos eventos adversos estuvo relacionada con la dosis y la mayoría de ellos disminuyeron en intensidad y frecuencia con el tiempo. Por lo general, no fue necesario la suspensión del tratamiento (*Medicines Compendium* 2002).

En el estudio de dosis múltiple de Troya *et al* (1997a), 19 de los 24 sujetos que recibieron venlafaxina XR experimentaron al menos un evento adverso, sin embargo, la mayoría era leve. Trece sujetos informaron náusea; siete, mareos; siete, faringitis y seis, vómitos (Troy *et al* 1997a).

En el estudio de Cunningham *et al* (1997), controlado con placebo, aleatorizado, de 278 pacientes deprimidos tomando venlafaxina XR, venlafaxina IR o placebo, los eventos adversos fueron la razón principal de la interrupción en el 2% de los sujetos tratados con placebo en comparación con el 11% de los que fueron tratados con venlafaxina XR y el 13% de los que tomaron venlafaxina IR. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla.

Efectos adversos emergentes al tratamiento durante el tratamiento doble ciego con venlafaxina XR o venlafaxina IR (Cunningham *et al* 1997)

Evento adverso	Placebo (n=100)	Venlafaxina XR (n=97)	Venlafaxina IR (n=96)
Náusea	10 (10)	44 (45)	43 (45)
Mareos	6 (6)	28 (29)	34 (35)
Somnolencia	9 (9)	20 (21)	23 (24)
Sequedad en la boca	8 (8)	16 (16)	21 (22)
Sudoración	3 (3)	18 (19)	13 (14)
Estreñimiento	4 (4)	16 (16)	14 (15)
Diarrea	6 (6)	13 (13)	5 (5)
Eyaculación /orgasmo anormal (hombres)	0 (0)	10 (37)	2 (6)

Valores expresados como número (porcentaje)

Las altas tasas de náuseas observadas en los grupos de venlafaxina (45%) se observaron sobre todo en la primera semana y habían disminuido al 12% en la segunda semana de tratamiento. No hubo diferencias significativas en el reporte de eventos adversos entre los dos grupos de pacientes tratados con venlafaxina, a excepción de los niveles más altos de disfunción sexual en los hombres tratados con XR. Esto puede estar relacionado con las concentraciones plasmáticas sostenidas de venlafaxina y metabolitos para esta formulación. No hubo diferencias significativas en los signos vitales entre los tratamientos, en particular, no hubo diferencias en la presión diastólica en posición supina entre los grupos (*Cunningham et al 1997*).

En estudios comparativos, la suspensión secundaria a los eventos adversos fueron del 10% de abandonos para venlafaxina XR, 13% para venlafaxina IR, 8% para la fluoxetina, 16% para paroxetina y 4% de los tratados con placebo. Silverstone y Ravindram (1999) reportaron significativamente más mareos y sudoración en los pacientes que recibieron venlafaxina XR en comparación con los que tomaban fluoxetina ($p<0,05$), mientras que Rudolph y Feiger (1999) reportaron significativamente mayor mareos y náuseas en los pacientes tratados con venlafaxina XR en comparación con los de la fluoxetina ($p<0,05$) (*Silverstone y Ravindram 1999, Rudolph y Feiger 1999*).

2.5.5.2.1. Síndrome de la serotonina

Debido a que la venlafaxina es un potente inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina similar a los SSRIs, tiene el mismo potencial para causar el síndrome de serotonina, que se caracteriza por agitación, confusión, inquietud, mioclonía e inestabilidad autonómica (Perry 2000).

Este síndrome aparece con más frecuencia entre los pacientes que han recibido tratamiento combinado con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOIs) y los fármacos que bloquean la recaptación neuronal de serotonina. El síndrome de la serotonina no se observó en ninguno de los pacientes tratados con venlafaxina durante los ensayos clínicos (Rudolph y Derivan 1996).

Reportes de caso recientes corresponden a pacientes que fueron intercambiados de otros fármacos serotoninérgicos (por ejemplo, fluoxetina, amitriptilina, fenelzina) a la venlafaxina y desarrollaron el síndrome de la serotonina. Ninguno de estos casos involucra hallazgos inesperados, pero ponen en relieve la necesidad de actuar con cautela cuando se cambia la terapia entre los agentes serotoninérgicos (*Gitlin 1997, Bhatara et al 1998, Diamond et al 1998, Perry 2000*). Dougherty *et al* (2002) informó de un caso de síndrome de la serotonina inducida por amitriptilina, meperidina y venlafaxina, 3 agentes conocidos por aumentar la actividad serotoninérgica (*Dougherty et al 2002*). El síndrome de la serotonina también se ha producido después de dosis baja de venlafaxina (*Pan y Shen 2003*), en tratamiento con dosis media de venlafaxina y litio (Mekler y Eoggon 1997), de venlafaxina-fenelzina (Heisler *et al* 1996) y la interacción venlafaxina-tranilcipromina (*Brumacher et al 1996, Hodgman et al 1997*).

Al menos una víctima mortal con características similares al síndrome de la serotonina ha sido reportada durante las experiencias de postcomercialización con venlafaxina. Por lo tanto, no debe administrarse venlafaxina con un MAOI concomitantemente y debe permitirse un período de limpieza adecuado (7 días después del tratamiento con venlafaxina inicial y 14 días después de la terapia inicial IMAO) cuando se suspenda alguno de esos fármacos y el inicio del otro (*Rudolph y Derivan 1996*).

2.5.5.2.2. Síndrome de abstinencia

Los síntomas de abstinencia son comunes durante la interrupción de antidepresivos, particularmente después del uso prolongado de agentes con una vida media corta. Debido a que la venlafaxina es un agonista potente de la serotonina, puede causar un síndrome de abstinencia al interrumpir el tratamiento bruscamente. Los síntomas suelen ser transitorios y leves, especialmente en el caso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la venlafaxina (*Haddad 2001*).

Muchos autores reportaron reacciones de abstinencia tras la interrupción brusca de la venlafaxina (*Benazzi 1996, Farah y Lauer 1996, Louie et al 1996, Agelink et al 1997, Johnson et al 1998, Ricci et al 1998, Dallal y Chouinard 1998, Parker y Blennerhassett 1998, Pinzani et al 2000*). Jacobson y Weiber (1997) informaron de dos casos de posible reacción de abstinencia de venlafaxina con retraso en la aparición de los síntomas (*Jacobson y Weiber 1997*). Van Noorden *et al* (2002) reportaron el caso de un hombre que desarrolló síntomas graves de abstinencia en forma de delirio durante la reducción gradual de la dosificación. Los autores llegaron a la conclusión que, incluso cuando los antidepresivos están siendo retirados con cuidado, uno debe permanecer alerta ante la posible aparición de síntomas graves de abstinencia (*Van Noorden et al 2002*). Raby (1998) describió el caso de un paciente cuyos síntomas somáticos, se creían causados por la interrupción de venlafaxina, fueron manejados con la adición de ondansetrón (*Raby 1998*).

Fava *et al* (1997) compararon la tasa de eventos adversos después de la interrupción del tratamiento con venlafaxina de liberación prolongada con la tasa asociada con la interrupción de la administración de placebo. Los sujetos fueron 20 pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor que habían participado en un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de la eficacia de la nueva formulación de liberación prolongada de venlafaxina. Los resultados del estudio revelaron que, durante los 3 días posteriores a la interrupción del tratamiento con el fármaco del estudio, siete (78%) de los nueve sujetos tratados con venlafaxina y dos (22%) de los nueve pacientes tratados con placebo reportaron la aparición de eventos adversos, una diferencia estadísticamente significativa. Los autores concluyeron que los médicos que suspendan el tratamiento con venlafaxina deben considerar disminuir gradualmente la dosis de la medicación (*Fava et al 1997*).

2.5.5.2.3. Efectos Cardiovasculares

Mientras que el mayor de los estudios clínicos publicados ha informado que la venlafaxina no se encuentra asociada con efectos adversos en el sistema cardiovascular, el fármaco puede causar un aumento modesto en la presión arterial. En los pacientes con enfermedad depresiva, un aumento en la presión arterial diastólica de 5,6 mm Hg vs la línea de base se produjo tras 6 semanas de tratamiento con venlafaxina 375 mg/día (*Schweizer et al 1991*). Otro estudio, también de 6 semanas de duración, reportó aumentos en la presión arterial sistólica que van desde 1,7 hasta 3,4 mm Hg e incrementos en la presión arterial diastólica de 0,4 a 2,6 mm Hg en 72 pacientes tratados con una dosis media de venlafaxina 156-160 mg/día. La frecuencia cardíaca también aumentó (de 1,1 a 4,5 latidos/minuto) y estos cambios fueron estadísticamente significativos en comparación con el placebo (*Cunningham et al 1994*).

Aproximadamente el 3% de los pacientes en los ensayos clínicos desarrollaron hipertensión con menos del 1% retirándose a causa de este evento. La magnitud del incremento medio fue de 2 mm a 225 mg/día y 7,5 mm a 375 mg/día (*Feighner 1994*).

No existe una predicción conocida de hipertensión inducida por venlafaxina. Debido a los criterios de exclusión estándar para muchos ensayos clínicos, ningún paciente con hipertensión inestable participó en ensayos de venlafaxina, por lo que no se sabe si esta condición predispone a la hipertensión inducida por venlafaxina. La hipertensión inducida por venlafaxina puede ser controlada con antihipertensivos. Los pacientes tratados con 225 mg/día o más de venlafaxina deben controlar su presión arterial en cada visita durante los 2 primeros meses de terapia (*Horst y Preskorn 1998*).

Grunder *et al* (1996) compararon el efecto del tratamiento antidepresivo subcrónico con imipramina y venlafaxina sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En este estudio dieciséis pacientes hospitalizados con depresión mayor (tipo melancólica) fueron tratados durante seis semanas con imipramina o venlafaxina en un diseño paralelo, doble ciego, aleatorizado. La presión arterial se controló durante 24 horas antes del tratamiento y en los días 14 y 28 por medio de un sistema portátil de monitoreo automático de la presión sanguínea. Los resultados del estudio revelaron que ambos compuestos bajan la presión arterial sistólica en aproximadamente un 5% como promedio, mientras que la presión diastólica no fue influenciada ni por imipramina ni por venlafaxina. El tratamiento de imipramina resultó en un aumento significativo del 15% en la frecuencia cardíaca tanto en el día 14 como el 28, mientras que la frecuencia cardíaca tendió a disminuir en virtud de la venlafaxina. Cuando se evaluaron los datos de pacientes individuales, un aumento clínicamente significativo de la presión arterial fue evidente en un paciente tratado con venlafaxina, un marcado aumento de la presión arterial, en un paciente tratado con imipramina probó ser reversible con el tratamiento continuado. Sin embargo, estos resultados demuestran que el efecto del incremento de la presión arterial reportado para la venlafaxina desde los primeros estudios clínicos podría ser clínicamente significativo en pacientes individuales (*Grunder et al 1996*).

Feighner (1995) llevó a cabo una búsqueda en MEDLINE de la literatura en el idioma Inglés de los últimos 15 años y la base de datos de la aplicación del fármaco nuevo venlafaxina fue revisado. Los resultados del estudio revelaron que las arritmias o los trastornos de la conducción clínicamente significativos no han sido reportados con venlafaxina, sin embargo, este fármaco no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente. Un aumento dosis-dependiente en la presión arterial media ha sido observado. En estudios controlados con placebo de venlafaxina, se observaron aumentos clínicamente significativos en la presión arterial (aumento de la presión arterial diastólica de ≥ 15 mm Hg y a ≥ 105 mm Hg desde la línea de base) en el 5,5 % de los pacientes en dosis superiores a 200 mg diarios. El incremento medio de la presión arterial diastólica fue de 7 mm Hg después de 6 semanas de tratamiento con dosis de 300 a 375 mg al día. En ensayos comparativos, la incidencia global de incrementos clínicamente significativos de la presión arterial con venlafaxina fue similar a la de los antidepresivos tricíclicos. Los autores concluyeron que, en general, venlafaxina tiene una baja incidencia de aumentos clínicamente significativos de la presión arterial en dosis inferiores a 200 mg diarios. Al igual que con otros antidepresivos que pueden afectar la presión arterial, el médico debe controlar periódicamente la presión arterial en los pacientes tratados con venlafaxina (*Feighner 1995*).

Thase (1998) presentó un meta-análisis de los datos originales de presión arterial, usando tanto análisis de efectos aleatorios como multivariados de supervivencia. La muestra consistió de 3744 pacientes con depresión mayor que fueron estudiados en los ensayos clínicos controlados comparando la venlafaxina con imipramina y/o placebo. Los pacientes fueron tratados durante 6 semanas de terapia de fase aguda, algunos respondedores recibieron hasta 1 año de terapia en la fase de

continuación. Los resultados del estudio revelaron que venlafaxina e imipramina se asociaron con aumentos pequeños, pero estadísticamente significativos, en SDBP durante la terapia de fase aguda. Cuando se comparó con imipramina y placebo, venlafaxina estuvo también asociada con una proporción mayor de elevaciones persistentes de SDBP durante la terapia de continuación. El efecto de la venlafaxina fue altamente dependiente de la dosis y la incidencia de SDBP elevado fue estadística y clínicamente significativa sólo a dosis superiores a 300 mg/día. Venlafaxina no afectó negativamente el control de la presión arterial en pacientes con historial de presión arterial alta o valores basales elevados. Los autores concluyeron que la venlafaxina tiene un efecto dependiente de la dosis sobre SDBP que es clínicamente significativo a dosis altas. La preocupación por los efectos en la presión arterial no debe impedir el uso de primera línea de este antidepresivo eficaz, aunque estudios más amplios de pacientes con enfermedades cardiovasculares continúan siendo necesarios (*Thase 1998*).

Olver *et al* (2004) sugieren que con las concentraciones más bajas de Cmax para XR, es posible que las elevaciones dosis-dependiente en la presión arterial no sean tan severas durante el tratamiento con XR, sin embargo, son necesarios más estudios (*Olver et al 2004*).

2.5.5.2.4. Riesgo de convulsiones

En una revisión reciente de los efectos de fármacos psicotrópicos en el umbral convulsivo, venlafaxina fue clasificado como de riesgo bajo similar a la mayoría de los otros antidepresivos (*Pisani et al 2002*). En un reporte de caso, venlafaxina se asoció con convulsiones en un paciente que también estaba tomando trimipramina (*Schlienger et al 2000*).

2.5.5.2.5. Ganancia de peso

Una ganancia en el peso corporal potencialmente causada por la terapia con antidepresivos plantea una serie de cuestiones importantes para los médicos en la práctica clínica. Una ganancia de peso significativa pone al paciente en riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, hipertensión, diabetes tipo 2, dislipidemia y cáncer, y puede afectar negativamente a la calidad de vida del paciente y la adherencia.

Hay varias variables de confusión al considerar si los medicamentos antidepresivos causan aumento de peso directa o indirectamente. El proceso de ganancia de peso no está bien entendido y comprende factores neurobiológicos, bioquímicos, fisiológicos y psicológicos. Los estudios que analizan el fenómeno del cambio de peso durante la terapia con antidepresivos a menudo sufren de problemas metodológicos. La ganancia de peso puede ser expresada como el número de kilogramos ganados independiente del tamaño del paciente. Más útiles son los estudios que reportan los datos como un cambio en el índice de masa corporal ($IMC = \text{peso en kg} / \text{altura en m}^2$).

Debido a que la pérdida de peso y la anorexia son síntomas comunes de la depresión, es importante para los estudios reportar si el IMC del paciente al inicio del estudio representa el peso durante los períodos de bienestar o el peso durante un episodio depresivo reciente.

Los antidepresivos novedosos, venlafaxina, nefazodona, y bupropión, ocasionalmente producen pérdida de peso. Estos agentes pueden ser considerados como una terapia alternativa para pacientes que experimentan un aumento de peso con otro antidepresivo (*Masand y Gupta, 2002*).

2.5.5.2.6. Disfunción Sexual

La disfunción sexual es muy prevalente en la población en general y es un hallazgo frecuente en los pacientes con trastornos psiquiátricos. El funcionamiento sexual es un fenómeno complejo que puede ser afectado por una variedad de factores, incluyendo el estado de ánimo, el funcionamiento interpersonal, la edad, la salud en general, la enfermedad, la discapacidad y las medicaciones.

Entre individuos con enfermedades psiquiátricas, los estudios publicados han reportado que el 50-90% de los pacientes con depresión unipolar o bipolar reportan un interés reducido en la actividad sexual con o sin tratamiento farmacológico.

Entre pacientes con depresión mayor, el mal funcionamiento sexual puede resultar de síntomas depresivos (por ejemplo, estado de ánimo depresivo, fatiga, baja autoestima), dificultades interpersonales, factores ambientales de estrés o condiciones médicas coexistentes.

Con la terapia antidepresiva, el funcionamiento sexual podría deteriorarse por varias razones, por ejemplo, cuando una mejoría en los síntomas de la depresión desenmascara una disfunción sexual subyacente, conforme las expectativas del funcionamiento sexual incrementa con una mejora en el estado de ánimo o como un efecto secundario de los medicamentos antidepresivos (*Masand y Gupta 2002*).

Kennedy *et al* (2000) evaluaron las alteraciones en el deseo/impulso sexual y la excitación/orgasmo en 107 pacientes que cumplían los criterios para el trastorno depresivo mayor y que recibieron tratamiento con moclobemida, paroxetina, sertralina o venlafaxina. Los autores concluyeron que la disfunción sexual inducida por los antidepresivos se produce en aproximadamente el 30% y el 70% de los pacientes que eran tratados con sertralina o paroxetina. Tasas más bajas se reportaron con moclobemida y venlafaxina (*Kennedy et al 2000*).

Clayton *et al* (2002) realizaron un estudio (1) para estimar la prevalencia de la disfunción sexual entre pacientes tomando antidepresivos nuevos (bupropión de liberación inmediata [IR], bupropión de liberación sostenida [SR], citalopram, fluoxetina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina, venlafaxina y venlafaxina de liberación prolongada [XR]) y (2) para comparar las tasas de prevalencia reportadas por los pacientes con las percibidas por el médico de disfunción sexual asociada por antidepresivos. Este estudio transversal, observacional fue realizado en 1101 clínicas de atención primaria de Estados Unidos. Se enrolaron pacientes ambulatorios adultos (4534 mujeres y 1763 hombres) recibiendo monoterapia antidepresiva. La prevalencia de la disfunción sexual se midió con el Cuestionario de Cambios en el Funcionamiento Sexual. Los resultados del estudio revelaron que en la población en general, bupropión IR (22%) y SR (25%) y nefazodona (28%) se asociaron con un menor riesgo para la disfunción sexual, mientras que los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), mirtazapina y venlafaxina XR, se asociaron con tasas más altas (36%-43%). En una subpoblación definida prospectivamente con pocas probabilidades de tener factores de predisposición para la disfunción sexual, la prevalencia de la disfunción sexual osciló entre el 7% y el 30%, con las probabilidades de tener disfunción sexual de 4 a 6 veces mayor con SSRIs o venlafaxina XR que con bupropión SR. Los médicos subestimaron consistentemente la prevalencia de la disfunción sexual asociada con antidepresivos. Este es el primer estudio para evaluar la disfunción sexual en los antidepresivos más nuevos utilizando una metodología consistente y una escala de calificación validada. Los autores concluyeron que, en general, SSRIs y venlafaxina XR fueron asociados con mayores tasas de disfunción sexual que bupropión o nefazodona. Debido a que la disfunción sexual asociada con

antidepresivos es subestimada considerablemente por los médicos, un mayor reconocimiento y educación son imperativos al prescribir el tratamiento con antidepresivos (*Clayton et al 2002*).

2.5.5.2.7. Riesgo de Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la depresión y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. Una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo debe acompañar a la terapia inicial con fármacos. Las recetas para la venlafaxina deben ser escritas para la menor cantidad de tabletas consistente con la buena gestión de los pacientes con el fin de reducir el riesgo de sobredosis (*Medicines Compendium 2002, PDR 2003*).

Entsua y Cantillon (2001) compararon los efectos de venlafaxina/ venlafaxina XR y SSRIs sobre la ideación suicida entre pacientes deprimidos. Los autores llevaron a cabo un análisis de los datos agrupados de 2000 pacientes en 8 ensayos clínicos, aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego. Los pacientes recibieron venlafaxina/venlafaxina XR (n=851), un SSRI (n=748) o placebo (n=446). Los autores concluyeron que la venlafaxina/venlafaxina XR y SSRIs están relacionados con una mayor mejoría de las puntuaciones de la ideación suicida que el placebo. La aparición de ideación suicida fue más observada con los SSRIs y el placebo que con la venlafaxina /venlafaxina XR (*Entsua y Cantillon 2001*).

Khan et al (2001) evaluó el riesgo de suicidio entre los pacientes tratados con placebo participando en ensayos clínicos de dos antidepresivos recientemente aprobados, venlafaxina ER y citalopram. Entre 23201 pacientes participantes, 32 se suicidaron y 172 intentaron suicidarse. Las tasas de suicidio e intento de suicidio no disminuyeron significativamente entre los grupos tratados con placebo. En base a los años de exposición de los pacientes, las tasas anuales de suicidio fueron 0,5 y 6,7 % con placebo, 0,9 % con el comparador activo (tasas de intento de suicidio no están disponibles) y 0,6 y 6,3% con los antidepresivos en investigación (*Khan et al 2001*).

2.5.5.2.8. Efectos sobre el hígado

La hepatitis aguda desarrollada en una mujer de 44 años de edad, aproximadamente 6 meses después de iniciar la venlafaxina, se recuperó una vez que la venlafaxina fue retirada (*Horsman et al 1999*). En otro reporte, la hepatitis aguda se desarrolló en un hombre de 78 años de edad, cerca de un mes después de que la venlafaxina sea añadida a la terapia. Una vez más, los síntomas se resolvieron cuando el fármaco se suspendió (*Cardona et al 2000*).

2.5.5.2.9. Otros Efectos Secundarios o Adversos

Los estudios de unión al receptor han indicado que la venlafaxina no interactúa significativamente con un número de sitios receptores de neurotransmisores. De hecho, se registraron significativamente menos eventos adversos con venlafaxina en comparación con imipramina y clomipramina. La incidencia de los síntomas anticolinérgicos clásicos de estreñimiento y boca seca fue significativamente menor con venlafaxina en comparación con imipramina en un estudio de tolerabilidad de 12 meses, en los que se administraron ambos fármacos en dosis que van de 75 a 225 mg/día. En el mismo estudio, se observaron significativamente menos eventos

cardiovasculares adversos en el grupo de tratamiento con venlafaxina (*Shrivastava et al 1994*).

Aragona e Inghilleri (1998) reportaron un aumento de la presión ocular en dos pacientes con glaucoma de ángulo estrecho tratados con venlafaxina (Aragona y Inghilleri 1998).

Nimmagadda *et al* (2000) presentó un paciente que desarrolló el síndrome neuroléptico maligno después del tratamiento con una sola dosis de venlafaxina más trifluoperazina (*Nimmagadda et al 2000*).

Kirby *et al* (2002) determinó la prevalencia de la hiponatremia asociada con el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) y el uso de venlafaxina en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes de edad avanzada sin prescripción para estos fármacos, mientras se controló por edad, sexo, estado de depresión y enfermedades o medicamentos prescritos también asociados con hiponatremia. Los pacientes hospitalizados (199) con una edad media de 74,2 años, de los cuales a 74 se les prescribió un SSRI o venlafaxina se enrolaron en este estudio. Los resultados del estudio revelaron que los pacientes que toman SSRI o venlafaxina eran 5,6 veces más propensos a tener hiponatremia que los pacientes no tratados de ese modo. Treinta y nueve por ciento de los pacientes en un SSRI o venlafaxina tuvieron hiponatremia en comparación con 10% de los controles. Diez de los 14 pacientes en venlafaxina fueron hiponatrémicos. El control de la condición de tiazida no redujo las probabilidades de que estos pacientes tuvieran hiponatremia y tomar un SSRI o venlafaxina fuertemente asociado con hiponatremia después de controlar también por edad, el sexo, el estado de la depresión, el consumo de otras drogas potencialmente causantes de la hiponatremia y la gravedad de la enfermedad médica (Razón de probabilidades (OR) 3,5; $p=0,008$). Los autores concluyeron que el uso de SSRI y de venlafaxina está fuertemente asociado a la presencia de hiponatremia en una población de pacientes psiquiátricos hospitalizados de edad avanzada y la asociación no se debe a la confusión por edad, sexo, estado de depresión, gravedad de la enfermedad médica o consumo de otros fármacos. Los pacientes ancianos que toman SSRIs o venlafaxina deben tener niveles de sodio controlados antes y después del comienzo del tratamiento antidepressivo (*Kirby et al 2002*).

Shang *et al* (2002) presentaron el caso de un hombre deprimido con el síndrome de Gitelman que experimentaron una drástica reducción de la concentración sérica de potasio y magnesio después de la ingesta de venlafaxina (*Shang et al 2002*).

Amsterdam *et al* (1997) examinaron 59 mujeres que recibieron ≥ 2 meses de tratamiento con un SSRI o venlafaxina para los cambios en el tamaño del seno en relación al estado menopáusico, ganancia de peso y la duración de la terapia farmacéutica. Veintitrés de las 59 pacientes (39%) reportaron algún grado de mamoplasia. Significativamente más pacientes con SSRI vs venlafaxina ($p<0,01$) reportaron mamoplasia. Ochenta y cuatro por ciento con mamoplasia tuvieron un aumento de peso frente al 30% sin mamoplasia ($p<0,001$). La tasa de mamoplasia no estaba relacionada con la edad, el estado menopáusico o duración del tratamiento (*Amsterdam et al 1997*).

Schwartz (1999) informó de dos pacientes geriátricos que desarrollaron casos muy similares de inicio retardado, sudoración concurrente y prurito, que se desarrollaron después de muchas semanas de dosificación estable de venlafaxina XR (*Schwartz 1999*).

Un caso de abuso de venlafaxina en un hombre de 38 años de edad, ha sido reportado (*Sattar et al 2003*).

2.5.5.3. SOBREDOSIS

El suicidio a menudo ha sido vinculado con los trastornos depresivos. Por lo tanto, en los pacientes que podrían estar en riesgo de intento de suicidio es importante utilizar un antidepresivo con baja toxicidad durante la sobredosis.

Ellingrod y Perry (1994) reportaron 12 casos de pacientes que intentaron suicidarse tomando venlafaxina. La dosis más alta ingerida fue 2,75 g. En general, la venlafaxina se ingirió en combinación con otros fármacos. Los signos más comunes de sobredosis fueron somnolencia y letargo, pero no hubo muertes. Esta evidencia preliminar sugiere que la sobredosis con venlafaxina tienen un menor potencial de causar la muerte que la sobredosis con antidepresivos típicos. El manejo de una sobredosis de venlafaxina consiste en las medidas de apoyo generales utilizadas para la ingestión de tóxicos de cualquier fármaco (*Ellingrod y Perry, 1994*).

En ensayos clínicos de pre-comercialización, hubo 14 casos reportados de sobredosis con venlafaxina sola o en combinación con otros fármacos y alcohol. Uno de estos pacientes tuvo múltiples convulsiones y prolongación del intervalo QTc. Todos los pacientes, incluidos los que tomaron la dosis más alta de 2,5; 2,75 y 6,75 g, se recuperaron sin secuelas (*Holliday y Benfield 1995, Rudolph y Derivan 1996*).

Langford *et al* (2002) estudiaron la farmacocinética de venlafaxina durante la sobredosis. Los autores reportaron el caso de una mujer de 33 años de edad, de raza caucásica, que ingirió 3,0 g de venlafaxina y 210 mg zolpidem. La paciente permaneció sintomática durante las siguientes 24 horas. El análisis farmacocinético del plasma demostró una vida media de eliminación prolongada de venlafaxina, estimada en 15,3 horas. Los autores postularon que la paciente era una metabolizadora lenta de sustratos para el CYP2D6, una enzima conocida por mostrar polimorfismo (*Langford et al 2002*).

Revisiones recientes de los eventos adversos y la toxicidad de los antidepresivos durante la sobredosis no identificaron que venlafaxina tuviera algún incremento particular del riesgo en relación con otros antidepresivos. Ocurrieron eventos graves raros incluyendo convulsiones y cambios en el ECG (*White et al 1997, Peano y otros 1997, Blythe y Hasckett 1999*), depresión severa del sistema nervioso central (*Fantaskey y Burkhart 1995*), rabdomiolisis (*Peano et al 1997, Oliver et al 2002*) e incluso la muerte (*Parsons et al 1996, Jaffe et al 1999*).

Un análisis de la sobredosis fatales de antidepresivos en el Reino Unido desde 1993 hasta 1999 encontró un riesgo significativamente mayor con venlafaxina en comparación con otros fármacos serotoninérgicos. Cuando se expresó como el número de muertes por millón de prescripciones, el índice de toxicidad fatal de la venlafaxina fue de 13,2, mientras que la mayoría de los SSRIs tuvieron un índice del 0,7 a 1,9. El índice para amitriptilina fue de 38,0; para imipramina, 32,8; para clomipramina, 12,5 y para nortriptilina, 5,5. Los autores sugirieron cautela en el uso de venlafaxina en pacientes con ideación suicida (*Buckley y McManus 2002*).

Whyte *et al* (2003) evaluaron la toxicidad de la sobredosis de venlafaxina y SSRIs en comparación con TCAs, y de la dotiepin en comparación con otros TCAs. Por esta razón, los autores realizaron un estudio de cohorte de los datos colectados de forma prospectiva de la zona de Hunter, NSW, Australia. Los resultados del estudio revelaron que venlafaxina y dotiepin son pro-convulsivos en caso de sobredosis. Es más probable que venlafaxina cause la toxicidad de serotonina, pero es menos probable que cause coma en comparación a los TCAs. Los SSRIs son menos propensos a causar coma, a requerir ingreso en la UCI o a prolongar el QRS, pero son más propensos a causar toxicidad de serotonina. Los antidepresivos distintos a los TCAs o venlafaxina

deben considerarse en pacientes con riesgo de convulsiones o suicidio (Whyte *et al* 2003).

Entre los pacientes incluidos en la evaluación previa a la comercialización de la venlafaxina XR, hubo 2 informes de sobredosis aguda con venlafaxina XR en estudios de depresión, ya sea sola o en combinación con otros medicamentos. Un paciente tomó una combinación de 6 g de venlafaxina XR y 2,5 mg de lorazepam. Este paciente fue hospitalizado, tratado sintomáticamente y se recuperó sin efectos adversos. El otro paciente tomó 2,85 g de venlafaxina XR. Este paciente reportó parestesia en las cuatro extremidades, pero se recuperó sin secuelas.

Hubo 2 casos de sobredosis aguda con venlafaxina XE en ensayos de GAD. Un paciente tomó una combinación de 0,75 g de venlafaxina XR, 200 mg de paroxetina y 50 mg de zolpidem. Este paciente fue descrito como alerta, capaz de comunicarse y con un poco de sueño. Este paciente fue hospitalizado, tratado con carbón activado y se recuperó sin ningún efecto adverso. El otro paciente tomó 1,2 g de venlafaxina XR. Este paciente se recuperó y no se encontraron otros problemas específicos. El paciente tenía mareos moderados, náuseas, las manos y los pies entumecidos y escalofríos 5 días después de la sobredosis. Estos síntomas se resolvieron durante la siguiente semana.

Entre los pacientes incluidos en la evaluación previa a la comercialización con venlafaxina, hubo 14 reportes de sobredosis aguda con venlafaxina, ya sea sola o en combinación con otros fármacos y/o alcohol. La mayoría de los reportes involucró la ingestión en la cual la dosis total de venlafaxina tomada se estimó como no mayor a varias veces la dosis terapéutica habitual. Los 14 pacientes se recuperaron sin secuelas. La mayoría de los pacientes no reportaron síntomas. Entre los restantes pacientes, la somnolencia fue el síntoma más frecuente (PDR 2003).

Según Buckley y Faunce (2003), la formulación más comúnmente prescrita de venlafaxina es la preparación de liberación prolongada, lo que sugiere que la descontaminación gastrointestinal es probable que sea efectiva incluso si la presentación es retrasada. Una sola dosis de carbón activado, seguido por un lavado intestinal total (solución de polietilenglicol) es generalmente apropiado para la sobredosis de preparaciones de liberación controlada de fármacos tóxicos. Sin embargo, esto debe tener en cuenta el alto riesgo de deterioro repentino con convulsiones y posible aspiración.

Los efectos tóxicos pueden ser retrasados en el inicio en la sobredosis de venlafaxina de liberación prolongada, aunque el mayor retraso en el inicio de toxicidad significativa reportada hasta la fecha es solamente 15 horas. Por lo tanto, los pacientes con sobredosis de liberación prolongada deben ser considerados como en riesgo de convulsionar durante al menos 18 horas y mientras permanezcan sintomáticos. Las convulsiones deben ser controladas con una protección de las vías respiratorias y benzodiacepinas. Las convulsiones repetidas son frecuentes, pero no de *status epilepticus*. El uso de fármacos que bloquean los canales de sodio (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina) para controlar las convulsiones podrían contribuir a la cardiotoxicidad y estos fármacos son generalmente ineficaces para las convulsiones inducidas por los fármacos. Por lo tanto, las benzodiazepinas en dosis altas seguidas por los barbitúricos serían los agentes preferidos para las convulsiones refractarias.

La toxicidad serotoninérgica es común y puede responder a cicloheptadina. El uso de otros antagonistas propuestos de la serotonina, que también tienen efectos cardíacos y proconvulsivantes (como el propranolol y la clorpromazina), sería imprudente.

No existe un antídoto específico para las arritmias cardíacas inducidas por venlafaxina, a pesar de que el bicarbonato de sodio y calcio por vía intravenosa

parecieron efectivos en un caso. El bicarbonato de sodio parecería el agente preferido debido a que tiene una toxicidad mucho menor, menos contraindicaciones y es aceptado como eficaz en el tratamiento de muchos otras fármacos que bloquean los canales de sodio (*Buckley y Faunce 2003*).

2.5.5.4. EMBARAZO

El uso de venlafaxina en mujeres embarazadas con depresión no se encuentra bien estudiado. En estudios preclínicos, la venlafaxina no causó malformaciones en la descendencia de animales de laboratorio, sin embargo, cuando se inició la exposición durante el embarazo del animal y continuó hasta el destete, hubo descensos en el peso de la descendencia, un aumento de muertes fetales y muertes. Estas ADR's estuvieron asociadas con 10 veces la dosis máxima humana diaria (en miligramos de venlafaxina por kilogramo de peso corporal) y ocurrieron durante los primeros cinco días de lactancia. No se sabe si estas muertes pueden ser atribuidas a la venlafaxina.

No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos que evalúen el potencial de teratogenicidad de venlafaxina. Sin embargo, se reportaron 15 embarazos durante los ensayos clínicos de Fase II y III. Diez de estas mujeres estaban recibiendo venlafaxina, tres estaban recibiendo imipramina, una recibía trazodona y una estaba recibiendo placebo. La exposición fetal a la venlafaxina fue de 10 a 60 días. Las puntuaciones normales de Apgar fueron analizadas. En base a los resultados de estos cuatro embarazos, el patrocinador y la FDA concluyeron que la exposición a la venlafaxina en el primer trimestre del embarazo no tuvo efectos adversos sobre el feto o en el embarazo en general. Sin embargo, debido a la pobre correlación entre los estudios en animales y los estudios en humanos, venlafaxina fue asignada a riesgo de embarazo de categoría C. Por lo tanto, la venlafaxina debe ser administrada a mujeres embarazadas sólo si los beneficios potenciales a la mujer justifican el potencial riesgo para el feto (*Ellingrod y Perry 1994*).

Incluso después de 10 años, existen pocos datos sobre su uso en mujeres embarazadas o sus riesgos comparativos en relación con otros fármacos antidepresivos. Un ensayo multicéntrico, prospectivo, controlado se llevó a cabo en 7 centros de asesoramiento del embarazo para determinar si la venlafaxina aumenta el riesgo de malformaciones mayores. Los datos de 150 mujeres que estuvieron expuestas a la venlafaxina durante el primer trimestre del embarazo se compararon con los datos de otras 150 mujeres que habían recibido SSRIs y 150 mujeres que habían recibido fármacos no teratogénicos. Aunque el número de pacientes no tenía suficiente valor estadístico para detectar defectos raros o incluso un riesgo 2 veces mayor de malformaciones más comunes, los autores concluyeron que la venlafaxina no conllevó a un mayor riesgo de defectos mayores por encima de la tasa del 1% al 3% de malformaciones de origen natural (*Einarson et al 2001*).

2.5.5.5. LACTANCIA

Ilett *et al* (1998 y 2002) caracterizaron la proporción leche/plasma y dosis en infantes, para la venlafaxina y su metabolito O-desmetil, en mujeres dando de lactar tomando venlafaxina para el tratamiento de la depresión y se determinó la concentración plasmática y los efectos de estos medicamentos en sus hijos. Los resultados de este estudio revelaron que las concentraciones de venlafaxina y su metabolito O-desmetil en la leche materna fueron 2,5 y 2,7 veces las del plasma materno. La exposición media total de fármacos (como equivalentes de venlafaxina) de los lactantes alimentados con

leche materna fue 6,4% (5,5 a 7,3%), que está por debajo del 10% del nivel nocional de preocupación. No hubo efectos adversos en ninguno de los infantes. Los datos apoyan el uso de venlafaxina en lactantes. No obstante, dado que concentraciones bajas del metabolito O-desmetil fueron detectadas en el plasma de cuatro de los siete infantes estudiados, los autores recomiendan vigilar de cerca a los infantes lactantes. Cada decisión de amamantar debe hacerse como un análisis de riesgo/beneficio individual (*Ilett et al 1998 y 2002*).

Hendrick *et al* (2001) describe los resultados obtenidos por dos pares de madres-infantes donde las madres estaban tomando venlafaxina durante la lactancia. Los resultados del estudio mostraron que el metabolito venlafaxina estaba presente en concentraciones bajas pero detectables en los infantes expuestos a venlafaxina durante la lactancia. La presencia del metabolito sugiere que los bebés son capaces de desmetilar el fármaco original. Es alentador que no experimentaran efectos adversos debido a la exposición a través de la leche materna de venlafaxina y que su desarrollo a lo largo del primer año pareciera ser normal (*Hendrick et al 2001*).

El uso de venlafaxina durante el embarazo ha aumentado en la última década relacionado con la acumulación de datos sobre la seguridad reproductiva; sin embargo, los datos sistemáticos sobre la venlafaxina durante la lactancia siguen siendo escasos. Newport *et al* (2009) caracterizaron el nivel y los factores determinantes de las concentraciones de venlafaxina y desvenlafaxina en la leche materna y en el plasma de los lactantes de 13 mujeres y sus infantes lactantes, proporcionando 106 muestras de leche materna. La relación media de leche/plasma fue de 275,3%. Hubo cursos de tiempo de excreción estadísticamente significativos de venlafaxina, desvenlafaxina, y venlafaxina/desvenlafaxina combinadas, con las concentraciones más altas de venlafaxina y desvenlafaxina en la leche materna produciéndose 8 horas después de la ingestión materna. Las concentraciones plasmáticas infantiles para venlafaxina/desvenlafaxina combinadas fueron el 37,1% de las concentraciones plasmáticas maternas. La dosis teórica infantil de venlafaxina/desvenlafaxina fue 0,208 mg/kg/día y la dosis relativa infantil de venlafaxina/desvenlafaxina fue del 8,1%. Las dosis teóricas y relativas infantiles para desvenlafaxina fueron 197% y 224% mayores, respectivamente, que las de la venlafaxina. Ningún evento adverso fue observado ni reportados en los lactantes (*Newport et al 2009*).

2.5.5.6. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS

Aunque venlafaxina ha demostrado no afectar el desempeño psicomotor, cognitivo o del comportamiento complejo en voluntarios sanos (*O'Hanlon et al 1998*), cualquier psicofármaco puede alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Por lo tanto los pacientes deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria peligrosa (*Medicines Compendium 2002*).

Riesgos

2.5.6. CONCLUSIONES DE LOS BENEFICIOS Y RIESGOS

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de venlafaxina después de la administración de dosis individuales o múltiples de venlafaxina XR 75 y 150 mg ha sido estudiada en voluntarios sanos (*Patat et al 1998, Troy et al 1997a y b*). Venlafaxina XR proporciona una duración prolongada de la absorción en comparación con la formulación IR, pero con un grado similar de absorción del fármaco. La biodisponibilidad absoluta de la venlafaxina XR es aproximadamente 45% en voluntarios sanos (*Patat et al 1998*) y no se ve afectada por la comida o el tiempo de administración (*Troy et al 1997b y c*). Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\max}$) de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina (ODC) se produjeron aproximadamente en 5,5 y 9 horas ($t_{\max}$), respectivamente, tras la administración de venlafaxina XR, que da lugar a concentraciones plasmáticas máximas más bajas en comparación con la formulación de liberación inmediata (concentración plasmática máxima alcanzada en 2 h). El grado de absorción no varía significativamente entre las dos formulaciones y el cambio al producto de liberación prolongada se puede completar mediante la selección de la dosis diaria equivalente más cercana (mg/día). Las fluctuaciones en la concentración plasmática se reducen cuando se cambia a la formulación de liberación prolongada mejorando la tolerabilidad del producto. Por lo tanto, los efectos secundarios relacionados a la concentración plasmática máxima, como náuseas, se minimizan con esta estrategia. El perfil farmacocinético favorable de la venlafaxina de liberación prolongada cuando se usa en una dosis inicial de 37,5mg/día, con un aumento a 75-150mg/día, resultó en una tolerancia extremadamente favorable y una tasa baja o efectos secundarios tempranos (*Ereshefsky y Dugan 2000*).

Los parámetros farmacocinéticos de la venlafaxina XR y O-desmetilvenlafaxina (ODC) en voluntarios sanos son presentados en la siguiente tabla.

Parámetros farmacocinéticos de la venlafaxina XR y O-desmetilvenlafaxina (ODC) en voluntarios sanos (Wellington y Perry 2001)

Parámetro	Venlafaxina XR	ODV
F (%)	45	NA
$C_{\max}$ (µg/L)	150	260
$t_{\max}$ (horas)	5,5	9
Vss (L/kg)	7,5	5,7
AUC _{24h} (µg/L.h)	1877	4331
Unión a proteínas plasmáticas (%)	27	30
Principales vías metabólicas	CYP2D6	
Excreción urinaria (% de la dosis)	87	NA
CL (L/h/kg)	1,3	0,4
$T_{1/2\beta}$ (h)	5	11

EFICACIA

Depresión

Venlafaxina inhibe la recaptación presináptica de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) y noradrenalina (norepinefrina).

Venlafaxina XR ha sido investigada en pacientes con depresión en ensayos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos. Una respuesta terapéutica en pacientes con depresión mayor se puso de manifiesto en la semana 2 de tratamiento con venlafaxina XR de 75 a 225mg/día en un ensayo controlado con placebo. En la semana 4 el fármaco fue significativamente más efectivo que el placebo en la reducción tanto de la puntuación total de la Escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D) y la Escala para la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) (*Thase et al 1997, Rudolph et al 1999*). Por otra parte, las tasas de recaída acumuladas fueron más bajas entre los que recibieron venlafaxina XR de 75 a 225mg/día que entre los que recibieron placebo a los 3 y 6 meses en otro ensayo (*Simon et al 2004*).

Venlafaxina XR de 75 a 150mg/día fue significativamente más eficaz que la venlafaxina de liberación inmediata (IR) de 75 a 150mg/día o placebo durante un estudio de 12 semanas. Las reducciones desde la línea de base en los 4 parámetros de eficacia (HAM-D, MADRS, punto del estado de ánimo deprimido de la HAM-D y la gravedad de la enfermedad de la escala de la Impresión Clínica Global) fueron significativamente mayores entre los pacientes tratados con venlafaxina XR que con venlafaxina IR o placebo en la semana 12 (*Cunningham et al 1997*). Venlafaxina IR y XR también pueden ser eficaces en pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor que no respondieron o tuvieron una respuesta no sostenida a SSRI (*Kaplan 2002*).

Venlafaxina XR también ha sido comparada con nortriptilina (*Gasto et al 2003*) y amitriptilina (*Saner et al 2003*). Los resultados de estos estudios confirmaron la eficacia de la venlafaxina XR en el tratamiento de la depresión y el perfil de seguridad más favorable de esta formulación en comparación con los comparadores.

Venlafaxina XR de 75 a 225mg/día se comparó con fluoxetina de 20 a 60mg/día en pacientes con depresión mayor en 2 estudios controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego y multicéntricos. Las tasas de remisión fueron significativamente favorables para los tratados con venlafaxina XR en un estudio (*Rudolph y Feiger 1999*) y en el otro estudio, la venlafaxina XR y la fluoxetina tuvieron una eficacia comparable (*Silverstone y Ravindran 1999*). *Entsuah y Gorman (2002)* utilizaron el análisis de beneficio-riesgo global (GBR) de los datos clínicos del estudio anterior de forma retrospectiva para comparar la venlafaxina XR y la fluoxetina. Los autores llegaron a la conclusión de que las evaluaciones de GBR en la respuesta y remisión favorecieron significativamente a la venlafaxina XR (*Entsuah y Gorman 2002*).

Dos estudios aleatorios, doble ciego, presentados como resumen, compararon la venlafaxina XR 75 mg con paroxetina 20 mg, una vez al día, en pacientes con depresión. Los resultados de estos estudios revelaron que ambos fármacos fueron terapéuticamente equivalentes (*McPartlin et al 1997, Casabona et al 2002*).

De acuerdo con los resultados de 2 meta-análisis, la venlafaxina XR se asocia con una tasa promedio de éxito significativamente mayor en comparación con algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o ciertos antidepresivos tricíclicos (*Einarson et al 1999, Stahl et al 2002*).

Con la remisión completa en lugar de la respuesta como medida de los resultados, la venlafaxina/venlafaxina XR demostró tener una eficacia antidepresiva más robusta que la de los antidepresivos SSRI y el placebo. Estos hallazgos sugieren que la venlafaxina/venlafaxina XR es una terapia apropiada como estándar de atención para el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor (*Rudolph 2002*).

Los beneficios potenciales de la formulación XR sobre venlafaxina IR incluyen un mayor cumplimiento y comodidad del paciente, y una mejor proporción beneficio a

riesgo (*Entsuañ y Chitra 1997, Cunningham et al 1997, Feighner et al 1998, Entsuañ y Gorman, 2002*).

Trastorno de ansiedad generalizada

Venlafaxina XR ahora permite una dosificación una vez al día y la mayoría de los ensayos de la eficacia del trastorno de ansiedad generalizada ha utilizado esta nueva formulación. Se ha demostrado la eficacia para el trastorno de ansiedad generalizada en dosis diarias de 75, 150 y 225 mg pero no es efectiva a dosis diarias de 37,5 mg (*Rickels et al 2000, Gelenberg et al 2000, Allgulander et al 2001*).

La eficacia y seguridad de venlafaxina XR, una vez al día, en la GAD han sido estudiadas en dos ensayos a corto y largo plazo, controlados con placebo (*Allgulander et al 2001, Davidson et al 1999, Gelenberg et al 2000, Rickels et al 2000*). En dos estudios de 8 semanas en pacientes ambulatorios con GAD, pero sin trastorno depresivo mayor, venlafaxina (75, 150 o 225 mg/día) ha demostrado ser más eficaz que el placebo (*Davidson et al 1999, Rickels et al 2000*). En un período más largo, un estudio de búsqueda de dosis de 24 semanas en 541 pacientes ambulatorios con GAD mostró que la venlafaxina fue más efectiva que el placebo. La diferencia fue evidente a partir de la semana 2, sin embargo, sólo las dos dosis más altas (75 y 150 mg/día) se mantuvieron a lo largo del estudio (*Allgulander et al 2001*). Otro estudio a largo plazo (28 semanas) demostró la eficacia de venlafaxina (75, 150 o 225 mg/día) en comparación con el placebo en 251 pacientes ambulatorios con GAD. Los eventos adversos emergentes al tratamiento en este estudio incluyeron náuseas, somnolencia y sequedad de boca (*Gelenberg et al 2000*).

Las dosis diarias no han superado los 225 mg en ensayos de eficacia del trastorno de ansiedad generalizada. El análisis de cinco ensayos clínicos pivotaes de 8 semanas y dos ensayos de 24 semanas encontró tasas de respuesta del trastorno de ansiedad generalizada de venlafaxina XR vs placebo del 67% y 44% ($P<0,001$), respectivamente, en los pacientes más jóvenes, y del 66% vs 41% ($P<0,01$), respectivamente, en los pacientes con edad >60 años (*Katz et al 2002*).

Una serie de estudios de eficacia de trastornos de ansiedad generalizada han abordado, recientemente, la necesidad de demostrar la remisión de los síntomas. Las tasas de remisión con venlafaxina XR fueron del 35% en la semana 8 en una cohorte menos gravemente enferma (CGI basal <4) y el 30% en una cohorte más gravemente enferma (CGI basal ≥ 4), en comparación con las tasas de remisión con placebo de 20% y 8%, respectivamente. A los 6 meses, las tasas de remisión respectivas alcanzaron el 45% y el 43% para cada cohorte tomando venlafaxina XR, mientras que las tasas del placebo fueron sólo el 22% y el 14%. Estos hallazgos sugieren que la venlafaxina XR tiene una eficacia sustancial a largo plazo para lograr la remisión en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (*Hackett, 2000*).

En un análisis específico de dos ensayos, de 6 meses, con control de respuesta y remisión, comparando venlafaxina XR y placebo, el 61% de los pacientes que fueron respondedores, pero no remitentes con venlafaxina mostraron subsecuentemente la remisión al final de 6 meses (*Montgomery et al, 2002b*). Las puntuaciones de la escala de ansiedad de los remitentes de venlafaxina continuaron mejorando con el tratamiento, con los respondedores iniciales volviéndose remitentes en el segundo tratamiento (*Sheehan 2001*). Estos hallazgos sugieren que puede ser necesario un tratamiento a largo plazo en algunos pacientes para lograr y mantener la remisión del trastorno de ansiedad generalizada.

Otros usos

Venlafaxina XR es también un fármaco útil para el tratamiento de los síndromes de dolor crónico (*Sumpton y Moulin 2001, Adelman et al 2000, Bradley et al 2003, Rubén et al 2004, Gálvez et al 2004*), el trastorno de ansiedad social (*Mallick et al 2002, Mangano 2002*), y los sofocos (*Loprinzi et al 2000*).

CONCLUSIÓN DE SEGURIDAD

Depresión

Las tasas de interrupción debido a una respuesta clínica insatisfactoria fueron similares entre los pacientes tratados con venlafaxina XR, fluoxetina o paroxetina. Los eventos adversos relacionados al sistema digestivo (náuseas, sequedad de boca), nervioso (mareos, somnolencia, insomnio) y urogenital (eyaculación anormal), así como, la sudoración fueron los eventos adversos más frecuentes durante 8 a 12 semanas de tratamiento en 3 ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego. Los estudios comparativos con fluoxetina y paroxetina demostraron un perfil de efectos adversos similar a la venlafaxina XR (*Wellington y Perry, 2001*).

Venlafaxina XR es bien tolerada en pacientes de edad avanzada (*Cervera-Enguix et al 2004*), así como en niños y adolescentes (*Kunz et al 2002*).

Venlafaxina XR, una vez al día, puede ofrecer ventajas en la tolerabilidad sobre la formulación de venlafaxina convencional (*Hackett et al 1997*) en la depresión y parece ser un agente seguro y tolerable para los pacientes deprimidos médico o quirúrgico hospitalizados (*Schwartz et al 2004*).

Trastorno de ansiedad generalizada

Venlafaxina XR fue igualmente bien tolerada por los pacientes de mayor edad y los más jóvenes. Los abandonos totales del estudio, los eventos adversos emergentes al tratamiento y los eventos adversos provocando la interrupción del tratamiento no mostraron diferencias significativas en los 2 grupos de edad, los eventos emergentes al tratamiento que afectan el cuerpo en su conjunto, así como al sistema digestivo, cardiovascular, nervioso, respiratorio y urogenital, fueron menos comunes en los pacientes de más edad. Un análisis de supervivencia de ensayos de eficacia a corto y largo plazo encontró que los retiros de los pacientes debido a la falta de eficacia varió de 34% a 47% en los grupos de placebo, en comparación con 14% y 15% en los grupos de venlafaxina ($P < 0,003$ y $P = NS$ para la dosis de 150 y 75 mg/día, respectivamente, en comparación con el placebo). Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron mayores en los grupos de venlafaxina pero no estadísticamente significativos en comparación con el grupo placebo (*Katz et al 2002*). Una relación dosis-respuesta también fue encontrada, con la menor tasa de abandono del estudio vista en la dosis más alta de venlafaxina XR (*Montgomery et al, 2002b*).

2.5.7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdelmawla AH, Langley RW, Szabadi E et al (1999): Comparison of the effects of venlafaxine, desipramine, and paroxetine on noradrenaline- and methoxamine-evoked constriction of the dorsal hand vein; *Br J Clin Pharmacol*, 48, 345-354.

Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R et al (2000): Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting; *Headache*, 40, 572-580.

Agelink MW, Zitzelsberger A, Klieser E (1997): Withdrawal syndrome after discontinuation of venlafaxine; *Am J Psychiatry*, 154, 1473-1474.

Aguiar L, Derivan AT et al (1997): Once daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression; *Biol Psychiatry*, 42, 244S.

Ahokas A, Bradweju J, Emilien G et al (2003): Treatment of panic disorder with venlafaxine XR; *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(Suppl 4), S377.

Albano D, Amchin J (1995): Clarification of venlafaxine chemistry, pharmacology, and pharmacokinetics; *Am J Health-System Pharmacy*, 52, 1573-1574.

Albers LJ, Reist C, Vu RL et al (2000): Effect of venlafaxine on imipramine metabolism; *Psychiatry Res*, 96, 235-243.

Alfaro CL, Lam YWF, Simpson J et al (2000): CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: Intraindividual variability and plasma concentration correlations; *J Clin Pharmacol*, 40, 58-66.

Allgulander C, Hackett D, Salinas E (2001): Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study; *Br J Psychiatry*, 179, 15-22.

Altamura AC, Pioli R, Vitto M et al (1999): Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor non-responders; *Int Clin Psychopharmacol*, 14, 239-245. (Abstract)

Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP et al (1999a): Effect of venlafaxine on CYP1A2-dependent pharmacokinetics and metabolism of caffeine; *J Clin Pharmacol*, 39, 252-259.

Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP et al (1999b): Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone; *J Clin Pharmacol*, 39, 297-309.

Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Goodman D et al (1997): Breast enlargement during chronic antidepressant therapy; *J Affect Disord*, 46, 151-156.

Aragona M, Inghilleri M (1998): Increased ocular pressure in two patients with narrow angle glaucoma treated with venlafaxine; *Clin Neuropharmacol*, 21, 130-131 (Abstract).

Augustin BG, Cold JA, Jann MW (1997): Venlafaxine and nefazodone, two pharmacologically distinct antidepressants; *Pharmacotherapy*, 17, 511-530.

Baca E, Cervera S (2003): Quality of life, in depressed patients in Primary Health Care setting. Effectiveness and safety of venlafaxine extended release; *Actas Espanolas De Psiquiatria*, 31, 331-338. (Abstract)

Baldwin DS (1999): Venlafaxine; *Prescriber's J*, 39, 243-247.

- Ball S, Ahern D, Kao J et al (1996): Venlafaxine: effects on CYP2D6 dependent imipramine and desipramine (DMI) 2-hydroxylation; comparative studies with fluoxetine (Flu) and effects on CYP1A2, CYP3A4 and CYP2C9; *Clin Pharmacol Ther*, 59, 170.
- Ball SE, Ahern D, Scatina J et al (1997) : Venlafaxine: in vitro inhibition of CYP2D6 dependent imipramine and desipramine metabolism; comparative studies with selected SSRIs, and effects on human hepatic CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2.; *Br J Clin Pharmacol*, 43, 619-626.
- Ballenger JC (1996): Clinical evaluation of venlafaxine; *J Clin Psychopharmacol*, 16(Suppl 2), 29S-35S.
- Ballenger JC (2001): Overview of different pharmacotherapies for attaining remission in generalized anxiety disorder; *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 19), 11-19.
- Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y et al (2001): Consensus statement on generalized anxiety disorder from the international consensus group on depression and anxiety; *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 11), 53-58.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al (2002): World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive stress disorders; *World J Biol Psychiatry*, 3, 171-199.(Abstract)
- Barlow DH (2000): Venlafaxine for hot flushes; *Lancet*, 356, 2025-2026.
- Barman Balfour JA, Jarvis B (2000): Venlafaxine extended-release: a review of its clinical potential in the management of generalised anxiety disorder; *CNS Drugs*, 14, 483-503.
- Benazzi F (1996): Venlafaxine withdrawal symptoms; *Can J Psychiatry*, 41, 481.
- Bhatara VS, Magnus RD, Paul KL et al (1998): Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine: a case study in polypharmacy and potential pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms; *Ann Pharmacother*, 32, 432-436.
- Bitsios P, Szabadi E, Bradshaw CM (1999): Comparison of the effects of venlafaxine, paroxetine and desipramine on the pupillary light reflex in man; *Psychopharmacology*, 143, 286-292.
- Blier P (2001): Possible neurobiological mechanisms underlying faster onset of antidepressant action; *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 4), 7-11.
- Blythe D, Hackett LP (1999): Cardiovascular and neurological toxicity of venlafaxine; *Human Exp Toxicol*, 18, 309-313.
- Boyer P, Mahe V, Hackett D et al (2000): Efficacy of venlafaxine ER in social adjustment in patients with generalized anxiety disorder; *Eur Neuropsychopharmacol*, 10(Suppl 3), S336.
- Bradley RH, Barkin RL, Jerome J et al (2003): Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder; *Am J Ther*, 10, 318-323.
- Brubacher JR, Hoffman RS, Lurin MJ (1996): Serotonin syndrome from venlafaxine-tranylcypromine interaction; *Vet Hum Toxicol*, 38, 358-361.(Abstract)

- Buckley NA, McManus PR (2002): Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data; *Br Med J*, 325, 1332-1333.
- Buckley NA, Faunce TA (2003): "Atypical" antidepressants in overdose; *Drug Safety*, 26, 539-551.
- Burnett FE, Dinan TG (1998): Venlafaxine. Pharmacology and therapeutic potential in the treatment of depression; *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 13, 153-162.
- Cardona X, Avila A, Castellanos P (2000): Venlafaxine-associated hepatitis; *Ann Intern Med*, 132, 417.
- Casabona GM, Silenzi V, Guazzelli M et al (2002): A randomised, double blind, comparison of venlafaxine ER and paroxetine in outpatients with moderate to severe major depression; *Eur Neuropsychopharmacol*, 12(Suppl 3), S208.
- Casciano J, Arikian S, Tarride JE et al (1999): A pharmacoeconomic evaluation of major depressive disorder (Italy); *Epidemiol Psich Soc*, 8, 220-231.(Abstract)
- Casciano J, Doyle J, Arikian S et al (2001): The health economic impact of antidepressant usage from a payer's perspective: A multinational study; *Int J Clin Pract*, 55, 292-299.
- Cervera-Enguix S, Baca-Baldomero E, Garcia-Calvo C et al (2004): Depression in primary care: effectiveness of venlafaxine extended-release in elderly patients: Observational study; *Arch Gerontol Geriatrics*, 38, 271-280.
- Chial HJ, Camilleri M, Burton D et al (2003): Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health; *Am J Physiol*, 284, G130-G137.
- Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al (2002): Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants; *J Clin Psychiatry*, 63, 357-366.
- Clement EM, Odontiadis J, Franklin M (1998): Simultaneous measurement of venlafaxine and its major metabolite, oxydemethylvenlafaxine, in human plasma by high-performance liquid chromatography with coulometric detection and utilisation of solid-phase extraction; *J Chromatogr B Biom Sci Appl*, 705, 303-308.
- Cunningham LA, Borison RL, Carman JS et al (1994): A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression; *J Clin Psychopharmacol*, 14, 99-106.
- Cunningham LA for the venlafaxine XR 208 study group (1997): Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Venlafaxine XR 208 Study Group; *Ann Clin Psych*, 9, 157-164.
- Daffner-Bugia C, Laakmann G, Voderholzer U et al (1996): The neuroendocrine effects of venlafaxine in healthy subjects; *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 11, 1-9.(Abstract)
- Dallal A, Chouinard G, (1998): Withdrawal and rebound symptoms associated with abrupt discontinuation of venlafaxine; *J Clin Psychopharmacol*, 18, 343-344.
- Danjou P, Hackett D (1995): Safety and tolerance profile of venlafaxine; *Int Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl 2), 15-20 (Abstract).
- Davidson JR (2001): Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder; *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 11), 46-50.

Davidson JR, DuPont RL, Hedges D et al (1999): Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder; *J Clin Psychiatry*, 60, 528-535.

Davidson JRT, Lipschitz A, Musgnung J (2003): Venlafaxine XR and sartraline in PTSD: A placebo-controlled study; *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(Suppl 4), S380.

Derivan A, Entsuaeh AR, Kikta D (1995): Venlafaxine: Measuring the onset of antidepressant action; *Psychopharmacol Bull*, 31, 439-447. (Abstract)

Dewan MJ, Anand VS (1999): Evaluating the tolerability of the newer antidepressants; *J Nervous Mental Dis*, 187, 96-101.

Diamond S, Pepper BJ, Diamond ML et al (1998): Serotonin syndrome induced by transitioning from phenelzine to venlafaxine: Four patient reports; *Neurology*, 51, 274-276.

Dierick M (1997): A review of the efficacy and tolerability of venlafaxine; *Eur Psychiatry*, 12(Suppl 4), 307s-313s.

Dougherty JA, Young H, Shafi T (2002): Serotonin syndrome induced by amitriptyline, meperidine, and venlafaxine; *Ann Pharmacother*, 36, 1647-1648.

DTB (1996): Three new antidepressants; *DTB*, 34, 65-68.

Dufour A, Van Hautegehem D, Slachmuylders P et al (2001): Clinical acceptability of venlafaxine extended release and paroxetine in outpatients treated for depression by general practitioners; *Eur Neuropsychopharmacol*, 11(Suppl 3), S224.

Eap CB, Bertel-Laubscher R, Zullino D et al (2000): Marked increase of venlafaxine enantiomer concentrations as a consequence of metabolic interactions: a case report; *Pharmacopsychiatry*, 33, 112-115. (Abstract)

Eap CB, Lessard E, Baumann P et al (2003): Role of CYP2D6 in the stereoselective disposition of venlafaxine in humans; *Pharmacogenetics*, 13, 39-47.

Einarson TR, Arikian SR, Casciano J et al (1999): Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials; *Clin Ther*, 21, 296-308.

Einarson A, Fatoye B, Sarkar M et al (2001): Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: A multicenter prospective controlled study; *Am J Psychiatry*, 158, 1728-1730.

Ellingrod VL, Perry PJ (1994): Venlafaxine: a heterocyclic antidepressant; *Am J Hosp Pharm*, 51, 3033-3046.

Enggaard TP, Klitgaard NA, Gram LF et al (2001): Specific effect of venlafaxine on single and repetitive experimental painful stimuli in humans; *Clin Pharmacol Ther*, 69, 245-251.

Entsuaeh R, Chitra R (1997): A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression; *Psychopharmacol Bull*, 33, 671-676. (Abstract)

Entsuaeh R, Cantillon M (2001): Effects of venlafaxine/venlafaxine XR and selective serotonin reuptake inhibitors on suicidal ideation; *Eur Neuropharmacol*, 11(Suppl 3), S188.

Entsuh R, Gorman JM (2002): Global benefit-risk assessment of antidepressants: venlafaxine XR and fluoxetine; *J Psych Res*, 36, 111-118.

Entsuh AR, Rudolph RL, Hackett D et al (1996): Efficacy of venlafaxine and placebo during long-term treatment of depression: a pooled analysis of relapse rates; *Int Clin Psychopharmacol*, 11, 137-145 (Abstract).

Entsuh R, Derivan A, Kikta D (1998): Early onset of antidepressant action of venlafaxine: pattern analysis in intent-to-treat patients; *Clin Ther*, 20, 517-526.

Entsuh AR, Huang H, Thase ME (2001): Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo; *J Clin Psychiatry*, 62, 869-877.

Ereshefsky L (1996): Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on venlafaxine; *J Clin Psychopharmacol*, 16(Suppl 2), 37S-50S.

Ereshefsky L, Dugan D (2000): Review of the pharmacokinetics, pharmacogenetics, and drug interaction potential of antidepressants: focus on venlafaxine; *Depr Anx*, 12(Suppl 1), 30-44.

Fantaskey A, Burkhart KK (1995): A case report of venlafaxine toxicity; *J Toxicol Clin Toxicol*, 33, 359-361 (Abstract).

Farah A, Lauer TE (1996): Possible venlafaxine withdrawal syndrome; *Am J Psychiatry*, 153, 576.

Fava M, Mulroy R, Alpert J et al (1997): Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine; *Am J Psychiatry*, 154, 1760-1762.

Feighner JP (1994): The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy; *J Clin Psychiatry*, 55(Suppl A), 62-68.

Feighner JP (1995): Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine; *J Clin Psychiatry*, 56, 574-579.

Feighner JP, Entsuh AR, McPherson MK (1998): Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients; *J Affect Dis*, 47, 55-62.

Fukuda T, Yamamoto I, Nishida Y et al (1999): Effect of the CYP2D6*10 genotype on venlafaxine pharmacokinetics in healthy adult volunteers; *Br J Clin Pharmacol*, 47, 450-453.

Fukuda T, Nishida Y, Zhou Q et al (2000): The impact of the CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine pharmacokinetics in a Japanese population; *Eur J Clin Pharmacol*, 56, 175-180.

Galvez R, Caballero J, Atero M et al (2004): Venlafaxine extended release for the treatment of chronic pain. A series of 50 cases; *Actas Espan Psiquiatria*, 32, 92-97. (Abstract)

Gasto C, Navarro V, Marcos T et al (2003): Single-blind comparison of venlafaxine and nortriptyline in elderly major depression; *J Clin Psychopharmacol*, 23, 21-26.

Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL et al (2000): Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalised anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial; *JAMA*, 283, 3082-3088.

- Gex-Fabry M, Rudaz S, Balant-Gorgia A et al (2002): Steady-state concentration of venlafaxine enantiomers: model-based analysis of between-patient variability; *Eur J Clin Pharmacol*, 58, 323-331.
- Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun;69(6):572-9.
- Gitlin MJ (1997): Venlafaxine, monoamine oxidase inhibitors, and the serotonin syndrome; *J Clin Psychopharmacol*, 17, 66-67.
- Goldberg RJ (1997): Antidepressant use in the elderly. Current status of nefazodone, venlafaxine and moclobemide; *Drugs Aging*, 11, 119-131.
- Golden RN, Nicholas L (2000): Antidepressant efficacy of venlafaxine; *Depr Anx*, 12(Suppl 1), 45-49.
- Gorman JM (2003): Treating generalized anxiety disorder; *J Clin Psychiatry*, 64(Suppl 2), 24-29.
- Gorman JM, Papp LA (2000): Efficacy of venlafaxine in mixed depression-anxiety states; *Depr Anx*, 12(Suppl 1), 77-80.
- Grunder G, Wetzel H, Schlosser R et al (1996): Subchronic antidepressant treatment with venlafaxine or imipramine and effects on blood pressure and heart rate: assessment by automatic 24-hour monitoring; *Pharmacopsychiatry*, 29, 72-78 (Abstract).
- Guelfi JD, White C, Hackett D et al (1995): Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalised for major depression and melancholia; *J Clin Psychiatry*, 56, 450-458.
- Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY (2003): Venlafaxine: A 2003 update; *Clin Ther*, 25, 2138-2154.
- Hackett D (2000): Venlafaxine XR in the treatment of anxiety; *Acta Psychiatr Scand (Suppl)*, 30-35.
- Hackett D for the Venlafaxine XR Study Group (1997): Tolerability of a once-daily formulation of venlafaxine; *Biol Psychiatry*, 42, 244S.
- Hackett D, Desmet A, White E et al (1998): Comparative efficacy of once-daily venlafaxine XR and fluoxetine in depressed patients with concomitant anxiety; *Eur Psychiatry*, 13(Suppl 4), 271s.
- Hackett D, Haudiquet V, Salinas E (2003a): A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder; *Eur Psychiatry*, 18, 182-187.
- Hackett D, Liebowitz M, Mangano R (2003b): Efficacy and safety of venlafaxine XR and paroxetine in the short-term treatment of SAD; *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(Suppl 4), S381.
- Hackett D, Stein MB, Mangano R et al (2003c): Long-term treatment of generalised social anxiety disorder with venlafaxine XR; *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(Suppl 4), S380.
- Haddad PM (2001): Antidepressant discontinuation syndromes; *Drug Safety*, 24, 183-197.

- Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH (2000): Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine; *Arch Gen Psychiatry*, 57, 503-509.
- Heisler MA, Guidry JR, Arnecke B (1996): Serotonin syndrome induced by administration of venlafaxine and phenelzine; *Ann Pharmacother*, 30, 84.
- Hemmeter U, Bruderlin U, Hatzinger M et al (1998): Effects of venlafaxine on REM sleep after short term and long term application in patients with major depression; *Eur Neuropsychopharmacol*, 8(Suppl 2), 196.
- Hendrick V, Altshuler L, Wertheimer A et al (2001): Venlafaxine and breast-feeding; *Am J Psychiatry*, 158, 2089-2090.
- Hicks DR, Wolaniuk D, Russell A et al (1994): A high-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of venlafaxine and O-demethylvenlafaxine in biological fluids; *Ther Drug Monit*, 16, 100-107. (Abstract)
- Higano CS (2003): Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity; *Urology*, 61(Suppl 2A), 32-38.
- Hodgman MJ, Martin TG, Krenzelok EP (1997): Serotonin syndrome due to venlafaxine and maintenance tranylcypromine therapy; *Hum Exp Toxicol*, 16, 14-17.
- Holliday SM, Benfield P (1995): Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression; *Drugs*, 49, 280-294.
- Horsmans Y, De Clercq M, Sempoux C (1999): Venlafaxine-associated hepatitis; *Ann Intern Med*, 130, 944.
- Horst WD, Preskorn SH (1998): Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion; *J Affect Disord*, 51, 237-254.
- Howell SR, Husbands GE, Scatina JA et al (1993): Metabolic disposition of ¹⁴C venlafaxine in mouse, rat, dog, rhesus monkey and man; *Xenobiotica*, 23, 349-359. (Abstract)
- Huang X, Li C, Luo YL, Wang B, Ji JL. Efficacy of venlafaxine extended-release monotherapy for first-episode depression with painful physical symptoms. *Neuroreport*. 2013 May 8;24(7):364-9.
- Iglesias García C, Ocio León S, Ortigosa Digón JC, Merino García MJ, Alonso Villa MJ, Fernández Palicio L, Alonso Rionda JL, García Fernández F, Rodríguez Colubi L, Toimil Iglesias A. Comparison of the effectiveness of venlafaxine in peri- and postmenopausal patients with major depressive disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010 Nov-Dec;38(6):326-31.
- Ilett KF, Hackett LP, Dusci LJ et al (1998): Distribution and excretion of venlafaxine and O-demethylvenlafaxine in human milk; *Br J Clin Pharmacol*, 45, 459-462.
- Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP et al (2002): Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants; *Br J Clin Pharmacol*, 53, 17-22.
- Jacobson N, Weiber R (1997): Possible delayed venlafaxine withdrawal reaction: two case reports; *Eur Psychiatry*, 12, 372-373.

- Jaffe PD, Batziris HP, van der Hoeven P et al (1999): A study involving venlafaxine overdoses: comparison of fatal and therapeutic concentrations in postmortem specimens; *J Forens Sci*, 44, 193-196.(Abstract)
- Johnson H, Bouman WP, Lawton J (1998): Withdrawal reaction associated with venlafaxine; *Br Med J*, 317, 787.
- Kalin NH, Davidson RJ, Irwin W (1997): Functional magnetic resonance imaging studies of emotional processing in normal and depressed patients: Effects of venlafaxine, *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 16), 32-39.
- Kaplan EM (2002): Efficacy of venlafaxine in patients with major depressive disorder who have unsustained or no response to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, uncontrolled study; *Clin Ther*, 24, 1194-1200.
- Katona C, Livingston G (2002): How well do antidepressants work in older people? A systemic review of Number Needed to Treat; *J Affect Disord*, 69, 47-52.
- Katz IR, Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS et al (2002): Venlafaxine ER as a treatment for generalized anxiety disorder in older adults: pooled analysis of five randomized placebo-controlled clinical trials; *J Am Geriatr Soc*, 50, 18-25.
- Kaufman J, Charney D (2000): Comorbidity of mood and anxiety disorders; *Depr Anx*, 12(Suppl 1), 69-76.
- Kelsey JE (1995): Venlafaxine in social phobia; *Psychopharmacol Bull*, 31, 767-771. (Abstract)
- Kelsey JE (2001): Clinician perspective on achieving and maintaining remission in depression; *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 26), 16-21.
- Kelsey JE (2002): Treatment strategies in achieving remission in major depressive disorder; *Acta Psychiatr Scand*, 196(Suppl 415), 18-23.
- Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE et al (2000): Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine; *J Clin Psychiatry*, 61, 276-281.
- Kent JM (2000): SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression; *Lancet*, 355, 911-918.
- Khan A, Fabre LF, Rudolph R (1991): Venlafaxine in depressed outpatients; *Psychopharmacol Bull*, 27, 141-144.
- Khan A, Khan SR, Leventhal RM et al (2001): Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database; *Int J Neuropsychopharmacol*, 4, 113-118.
- Kienke AS, Rosenbaum JF (2000): Efficacy of venlafaxine in the treatment of severe depression; *Depression Anx*, 12(Suppl 1), 50-54.
- Kirby D, Harrigan S, Ames D (2002): Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit; *Int J Ger Psychiatry*, 17, 231-237.
- Klamerus KJ, Maloney K, Rudolph RL et al (1992): Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite; *J Clin Pharmacol*, 32, 716-724.

Klamerus KJ, Parker VD, Rudolph RL et al (1996): Effects of age and gender on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine pharmacokinetics; *Pharmacotherapy*, 16, 915-923.

Kristina A. Coleman, Vanessa Y. Xavier, Trish L. Palmer, James V. Meaney, Libby M. Radalj and Louise M. Canny (2012). An indirect comparison of the efficacy and safety of desvenlafaxine and venlafaxine using placebo as the common comparator. *CNS Spectrums*, 17, pp 131-141.

Kunz NR, Goli V, Entsuaah R et al (2000): Diabetic neuropathic pain management with venlafaxine extended release; *Eur Neuropsychopharmacol*, 10(Suppl 3), S389.

Kunz NR, Khan A, Lamm LW (2002): Efficacy and safety of venlafaxine extended release in children and adolescents with generalised anxiety disorder; *Eur Neuropsychopharmacol*, 12(Suppl 3), 358.

Langford NJ, Martin U, Ruprah M et al (2002): Alternative venlafaxine kinetics in overdose; *J Clin Pharm Ther*, 27, 465-467.

Lenox-Smith AJ, Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008 May;23(3):113-9.

Lepola U, Pollack M, Emilien G et al (2003): Venlafaxine XR and paroxetine in the short-term treatment of panic disorder; *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(Suppl 4), S378.

Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA et al (1999): Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans; *Pharmacogenetics*, 9, 435-443 (Abstract).

Lessard E, Yessine M, Hamelin BA et al (2001): Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans; *J Clin Psychopharmacol*, 21, 175-184.

Levin GM, Nelson LA, DeVane CL et al (2001): A pharmacokinetic drug-drug interaction study of venlafaxine and indinavir; *Psychopharmacol Bull*, 35, 62-71. (Abstract).

Loprinzi CL, Pisansky TM, Fonseca R et al (1998): Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of "hot flashes" in cancer survivors; *J Clin Oncol*, 16, 2377-2381.

Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al (2000): Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial; *Lancet*, 356, 2059-2063.

Loprinzi CL, Barton DL, Rhodes D (2001): Management of hot flashes in breast-cancer survivors; *Lancet Oncol*, 2, 199-204.

Louie AK, Lannon RA, Kirsch MA et al (1996): Venlafaxine withdrawal reactions; *Am J Psychiatry*, 153, 1652.

Luisi S, Castrogiovanni A, Ciani V, Pacchierotti C, Capua AD, Pasquini R, Lazzeri L, Petraglia F. Use of venlafaxine in psychiatric disorders and climacteric syndrome: is a therapeutic bridge? *Gynecol Endocrinol*. 2012 Jan;28(1):68-71.

Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N et al (1996): A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression; *Psychopharmacol Bull*, 32, 637-646.(Abstract)

- Lydiard RB (2000): An overview of generalized anxiety disorder: disease state - appropriate therapy; *Clin Ther*, 22(Suppl A), A3-A24.
- Mahe VJ, Haudiquet V, Hackett D et al (1999): An assessment of the efficacy of venlafaxine extended-release in elderly patients with generalized anxiety disorder; *Eur Neuropsychopharmacol*, 9(Suppl 5), S316.
- Mallick R, Mangano R, Shrivastava RK et al (2002): Improvement in functionality with treatment of generalised social anxiety disorder: Venlafaxine vs placebo; *Eur Neuropsychopharmacol*, 12(Suppl 3), S356-S357.
- Mangano RM (2002): Treating social anxiety disorder with venlafaxine extended release; *Eur Neuropsychopharmacol*, 12(Suppl 3), S358.
- Masand PS, Gupta S (2002): Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIS, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine; *Ann Clin Psychiatry*, 14, 175-182.
- McPartlin GM, Reynolds A, Anderson C et al (1997): A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice; *Eur Neuropsychopharmacol*, 7(Suppl 2), S161.
- Medicines Compendium (2002): Efexor; Efexor XL; Medicines Compendium Datapharm Communications Ltd; p. 647-651.
- Mehtonen OP (2002): A double-blind, randomised study of the efficacy and safety of venlafaxine extended release (ER) versus fluoxetine in outpatients with major depression; *Eur Neuropsychopharmacol*, 12(Suppl 3), S253.
- Mekler G, Woggon B (1997): A case of serotonin syndrome caused by venlafaxine and lithium; *Pharmacopsychiatry*, 30, 272-273.(Abstract)
- Meoni P, Salinas E, Brault Y et al (2001): Pattern of symptom improvement following treatment with venlafaxine XR in patients with generalised anxiety disorder; *J Clin Psychiatry*, 62, 888-893.
- Meoni P, Hackett D, Lader M (2004): Pooled analysis of venlafaxine XR efficacy on somatic and psychic symptoms of anxiety in patients with generalised anxiety disorder; *Depression Anx*, 19, 127-132.
- Montgomery SA, Mahe V, Haudiquet V et al (2002a): Effectiveness of venlafaxine, extended release formulation, in the short-term and long-term treatment of generalized anxiety disorder: results of a survival analysis; *J Clin Psychopharmacol*, 22, 561-567.
- Montgomery SA, Sheehan DV, Meoni P et al (2002b): Characterization of the longitudinal course of improvement in generalized anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine XR; *J Psych Res*, 36, 209-217.
- Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J (2004): A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder; *Neuropsychobiology*, 50, 57-64. (Abstract)
- Morrow TJ (2001): The pharmacoeconomics of venlafaxine in depression; *Am J Managed Care*, 7(Suppl), S386-S392. (Abstract)
- Morton WA, Sonne SC, Verga MA (1995): Venlafaxine: a structurally unique and novel antidepressant; *Ann Pharmacother*, 29, 387-395.

- Nathan PJ, Sitaram G, Stough C et al (2000): Serotonin, noradrenaline and cognitive function: a preliminary investigation of the acute pharmacodynamic effects of a serotonin versus a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor; *Behav Pharmacol*, 11, 639-642.
- Newport DJ, Ritchie JC, Knight BT, Glover BA, Zach EB, Stowe ZN. Venlafaxine in human breast milk and nursing infant plasma: determination of exposure. *J Clin Psychiatry*. 2009 Sep;70(9):1304-10
- Nierenberg AA (2001): Do some antidepressants work faster than others?; *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 15), 22-25.
- Nierenberg AA, Wright EC (1999): Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression; *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 22), 7-11.
- Nimmagadda SR, Ryan DH, Atkin SL (2000): Neuroleptic malignant syndrome after venlafaxine; *Lancet*, 354, 289-290.
- Ninan PT (2000): Use of venlafaxine in other psychiatric disorders; *Depr Anx*, 12(Suppl 1), 90-94.
- Nutt DJ (2001): Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder; *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 11), 22-27.
- Nutt DJ, Ballenger JC, Sheehan D et al (2002): Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment; *Int J Neuropsychopharmacol*, 5, 315-325.
- O'Hanlon JF, Robbe HW, Vermeeren A (1998): Venlafaxine's effects on healthy volunteers' driving, psychomotor, and vigilance performance during 15-day fixed and incremental dosing regimens; *J Clin Psychopharmacol*, 18, 212-221.
- Oliver JJ, Kelly C, Jarvie D et al (2002): Venlafaxine poisoning complicated by a late rise in creatine kinase: two case reports; *Hum Exp Toxicol*, 21, 463-466.
- Olver JS, Burrows GD, Norman TR (2004): The treatment of depression with different formulations of venlafaxine: a comparative analysis; *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 19, 9-16.
- Otton SV, Ball SE, Cheung SW et al (1996): Venlafaxine oxidation in vitro is catalysed by CYP2D6; *Br J Clin Pharmacol*, 41, 149-156.
- Owen JR, Nemeroff CB (1998): New antidepressants and the cytochrome P450 system: focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine; *Depr Anx*, 7(Suppl 1), 24-32.
- Pan JJ, Shen WW (2003): Serotonin syndrome induced by low-dose venlafaxine; *Ann Pharmacother*, 37, 209-211.(Abstract)
- Parker G, Blennerhassett J (1998): Withdrawal reactions associated with venlafaxine; *Austr NZ J Psychiatry*, 32, 291-294. (Abstract)
- Parsons AT, Anthony RM, Meeker JE (1996): Two fatal cases of venlafaxine poisoning; *J Anal Toxicol*, 20, 266-268.
- Pary R, Matuschka PR, Lewis S et al (2003): Generalized anxiety disorder; *S Med J*, 96, 581-586.
- Patat A, Troy S, Burke J et al (1998): Absolute bioavailability and electroencephalographic effects of conventional and extended-release formulations of venlafaxine in healthy subjects; *J Clin Pharmacol*, 38, 256-267.

PDR (2003): Effexor; Effexor XR; Physicians' Desk Reference, 57th Ed, p.3392-3402.

Peano C, Leikin JB, Hanashiro PK (1997): Seizures, ventricular tachycardia, and rhabdomyolysis as a result of ingestion of venlafaxine and lamotrigine; *Ann Emerg Med*, 30, 704-708.

Pernia A, Mico JA, Galderon E et al (2000): Venlafaxine for the treatment of neuropathic pain; *J Pain Symptom Manage*, 19, 408-410.

Perry NK (2000): Venlafaxine-induced serotonin syndrome with relapse following amitriptyline; *Post Med J*, 76, 254-256.

Pinzani V, Ginies E, Robert L et al (2000): Venlafaxine withdrawal syndrome: report of six cases and review of the literature; *Rev Med Interne*, 21, 282-284.

Pisani F, Oteri G, Costa C et al (2002): Effects of psychotropic drugs on seizure threshold; *Drug Safety*, 25, 91-110.

Plesnicar BK. Efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder. *Psychiatr Danub*. 2010 Sep;22(3):413-7.

Pollack MH, Meoni P, Otto M et al (2003): Predictors of outcome following venlafaxine extended-release treatment of DSM-IV generalized anxiety disorder: a pooled analysis of short- and long-term studies; *J Clin Psychopharmacol*, 23, 250-259.

Porter RJ, McAllister-Williams RH, Young AH (1999): Acute effects of venlafaxine and paroxetine on serotonergic transmission in human volunteers; *Psychopharmacology*, 146, 194-198.

Preskorn SH (1995): Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine; *J Clin Psychiatry*, 56(Suppl 6), 12-21.

Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J et al (1999): Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer; *J Urol*, 162, 98-102.

Raby NW (1998): Treatment of venlafaxine discontinuation symptoms with ondansetron; *J Clin Psychiatry*, 59, 621-622.

Reuben SS, Makari-Judson G, Lurie SD (2004): Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome; *J Pain Symptom Manage*, 27, 133-139.

Ricci M, Amore M, Papalini A (1998): Venlafaxine withdrawal syndrome; *Eur Neuropsychopharmacol*, 8(Suppl 2), 196-197.

Rickels K, Rynn M (2001): What is generalized anxiety disorder; *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 11), 4-12.

Rickels K, Rynn M (2002): Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder; *J Clin Psychiatry*, 63(Suppl 14), 9-16.

Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV et al (2000): Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalised anxiety disorder; *Am J Psychiatry*, 157, 968-974.

Roseboom PH, Kalin NH (2000): Neuropharmacology of venlafaxine; *Depr Anx*, 12(Suppl 1), 20-29.

- Rotzinger S, Bourin M, Akimoto Y et al (1999): Metabolism of some "second"- and "fourth"-generation antidepressants: iprindole, viloxazine, bupropion, mianserin, maprotiline, trazodone, nefazodone, and venlafaxine; *Cell Mol Neurobiol*, 19, 427-442.
- Rudolph RL (2002): Achieving remission from depression with venlafaxine and venlafaxine extended release: a literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors; *Acta Psych Scand, Suppl*, 24-30.
- Rudolph RL, Derivan AT (1996): The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database, *J Clin Psychopharmacol*, 16(Suppl 2), 54S-59S.
- Rudolph RL, Feiger AD (1999): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression; *J Affect Dis*, 56, 171-181.
- Saletu B, Grunberger J, Anderer P et al (1992): Pharmacodynamics of venlafaxine evaluated by EEG brain mapping, psychometry and psychophysiology; *Br J Clin Pharmacol*, 33, 589-601.(Abstract)
- Salinas E for the venlafaxine XR study (1997): Dose-response effects of once-daily extended release (XR) venlafaxine in outpatients with major depression; *Biol Psychiatry*, 42, 244S.
- Salin-Pascual R, Galicia-Polo L (1997): Effects of venlafaxine in sleep of narcoleptic patients; *Biol Psychiatry*, 42, 116S-117S.
- Salin-Pascual RJ, Galicia-Polo L, Drucker-Colin R (1997): Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers; *J Clin Psychiatry*; 58, 348-350.
- Sattar SP, Grant KM, Bhatia SC (2003): A case of venlafaxine abuse; *N Engl J Med*, 348, 764-765.
- Sauer H, Huppertz-Helmhold S, Dierkes W (2003): Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity; *Pharmacopsychiatry*, 36, 169-175. (Abstract)
- Schlienger RG, Klink MH, Eggenberger C et al (2000): Seizures associated with therapeutic doses of venlafaxine and trimipramine; *Ann Pharmacother*, 34, 1402-1405.
- Schwartz TL (1999): Diaphoresis and pruritus with extended-release venlafaxine; *Ann Pharmacother*, 33, 1009.
- Schwartz T, Jindal S, Virk S et al (2004): Safety and tolerability of extended-release venlafaxine in severe medical and surgical illness; *Psychosomatics*, 45, 217-219. (Abstract)
- Schweizer E, Weise C, Clary C et al (1991): Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression; *J Clin Psychopharmacol*, 11, 233-236.(Abstract)
- Scott MA, Shelton PS, Gattis W (1996): Therapeutic options for treating major depression, and the role of venlafaxine; *Pharmacotherapy*, 16, 352-365.
- Semlitsch HV, Anderer P, Saletu B et al (1993): Acute effects of the novel antidepressant venlafaxine on cognitive event-related potentials (P300), eye blink rate and mood in young healthy subjects; *Int Clin Psychopharmacol*, 8, 155-166.(Abstract)

Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA et al (2002): Pathophysiology and treatment of hot flashes; *Mayo Clin Proc*, 77, 1207-1218.

Shang CY, Soong WT, Lin HN (2002): Hypokalemia with venlafaxine; *J Clin Psychiatry*, 63, 1049-1050.

Sheehan DV (1999): Venlafaxine extended release (XR) in the treatment of generalized anxiety disorder; *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 22), 23-28.

Sheehan DV (2001): Attaining remission in generalized anxiety disorder: venlafaxine extended release comparative data; *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 19), 26-31.

Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J et al (1994): Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression; *J Clin Psychopharmacol*, 14, 322-329.

Silverstone PH, Ravindran A (1999): Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group; *J Clin Psychiatry*, 60, 22-28.

Silverstone PH, Salinas E (2001): Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder; *J Clin Psychiatry*, 62, 523-529.

Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR et al (2004): Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder; *J Psych Res*, 38, 249-257.

Smith D, Dempster C, Glanville J et al (2002): Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis; *Br J Psychiatry*, 180, 396-404.

Songer DA, Schulte H (1996): Venlafaxine for the treatment of chronic pain; *Am J Psychiatry*, 153, 737.

Sramek JJ, Zarotsky V, Cutler NR (2002): Generalised anxiety disorder: Treatment options; *Drugs*, 62, 1635-1648.

Staab JP, Evans DL (2000): Efficacy of venlafaxine in geriatric depression; *Depression Anx*, 12(Suppl 1), 63-68.

Stahl SM (1999): Why settle for silver, when you can go for gold? Response vs recovery as the goal of antidepressant therapy; *J Clin Psychiatry*, 60, 213-214.

Stahl SM, Nierenberg AA, Gorman JM (2001): Evidence of early onset of antidepressant effect in randomised controlled trials; *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 4), 17-23.

Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL (2002): Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression; *Biol Psychiatry*, 52, 1166-1174.

Staner L, Luthringer R, Macher JP (1999): Effects of antidepressant EEG in patients with major depression; *CNS Drugs*, 11, 49-60.

Sumpton JE, Moulin DE (2001): Treatment of neuropathic pain with venlafaxine; *Ann Pharmacother*, 35, 557-559.

Taft DR, Iyer GR, Behar L et al (1997): Application of a first-pass effect model to characterize the pharmacokinetic disposition of venlafaxine after oral administration to human subjects; *Drug Metab Disp*, 25, 1215-1218.

Tasmuth T, Hartel B, Kalso E (2002): Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer; *Eur J Pain*, 6, 17-24.

Thase ME (1996): Antidepressant options: venlafaxine in perspective; *J Clin Psychopharmacol*, 16(Suppl 2), 10S-18S.

Thase ME (1998): Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients; *J Clin Psychiatry*, 59, 502-508.

Thase ME for the venlafaxine XR 209 study group (1997): Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. The Venlafaxine XR 209 Study Group; *J Clin Psychiatry*, 58, 393-398.

Thase ME, Howland RH, Friedman ES (1998): Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: An overview; *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 5), 5-12.

Thase ME, Friedman ES, Howland RH (2000): Venlafaxine and treatment-resistant depression; *Depress Anxiety*, 12(Suppl 1), 55-62.

Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL (2001): Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors; *Br J Psychiatry*, 178, 234-241.

Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK et al (2003): Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder; *J Clin Psychopharmacol*, 23, 78-86.

Troy SM, Schultz RW, Parker VD et al (1994): The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine; *Clin Pharmacol Ther*, 56, 14-21.

Troy SM, Lucki I, Peirgias AA et al (1995): Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and diazepam; *J Clin Pharmacol*, 35, 410-419.

Troy SM, Parker VD, Hicks DR et al (1996): Pharmacokinetic interaction between multiple-dose venlafaxine and single-dose lithium; *J Clin Pharmacol*, 36, 175-181.

Troy SM, Dilea C, Martin PT et al (1997a): Bioavailability of once-daily venlafaxine extended release compared with the immediate-release formulation in healthy adult volunteers; *Curr Ther Res*, 58, 492-503.

Troy SM, Dilea C, Martin PT et al (1997b): Pharmacokinetics of once-daily venlafaxine extended release in healthy volunteers; *Curr Ther Res*, 58, 504-514.

Troy SM, Parker VP, Hicks DR et al (1997c): Pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of orally administered venlafaxine; *J Clin Pharmacol*, 37, 954-961.

Troy SM, Turner MB, Unruh M et al (1997d): Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and ethanol; *J Clin Pharmacol*, 1073-1081.

Troy SM, Rudolph R, Mayersohn M et al (1998): The influence of cimetidine on the disposition kinetics of the antidepressant venlafaxine; *J Clin Pharmacol*, 38, 467-474.(Abstract)

Van Noorden MS, Vergouwen ACM, Koerselman GF (2002): Delirium during withdrawal of venlafaxine; *Nederl Tijds Geneeskunde*, 146, 1236-1237 (Abstract).

Veefkind AH, Haffmans PMJ, Hoencamp E (2000): Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype; *Ther Drug Monit*, 22, 202-208.

- Von Moltke LL, Duan SX, Greenblatt DJ et al (1997): Venlafaxine and metabolites are very weak inhibitors of human cytochrome P450-3A isoforms; *Biol Psychiatry*, 41, 377-380.
- Vu RL, Helme D, Albers L et al (1997): Rapid determination of venlafaxine and O-demethylvenlafaxine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection; *J Chromatogr B*, 703, 195-201.
- Wan GJ, Crown WH, Berndt ER et al (2002a): Healthcare expenditure in patients treated with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors for depression and anxiety; *Int J Clin Pract*, 56, 434-439.
- Wan GJ, Crown WH, Berndt ER et al (2002b): Treatment costs of venlafaxine and selective serotonin-reuptake inhibitors for depression and anxiety; *Managed Care Interface*, 15, 24-30.(Abstract)
- Wang CP, Howell SR, Scatina J et al (1992): The disposition of venlafaxine enantiomers in dogs, rats, and humans receiving venlafaxine; *Chirality*, 4, 84-90 (Abstract).
- Weller EB, Weller RA, Davis GP (2000): Use of venlafaxine in children and adolescents: a review of current literature; *Depr Anx*, 12(Suppl 1), 85-89.
- Wellington K, Perry CM (2001): Venlafaxine extended-release: a review of its use in the management of major depression; *CNS Drugs*, 15, 643-669.
- White CM, Gailey RA, Levin GM et al (1997): Seizure resulting from a venlafaxine overdose; *Ann Pharmacother*, 31, 178-180.
- Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA (2003): Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants; *QJM*, 96, 369-374.
- Wymenga ANM, Sleijfer DT (2002): Management of hot flashes in breast cancer patients; *Acta Oncol*, 41, 269-275.
- Yu-Isenberg KS, Fontes CL, Wan GJ et al (2004): Acute and continuation treatment adequacy with venlafaxine extended release compared with fluoxetine; *Pharmacotherapy*, 24, 33-40.(Abstract)