

¿Venlafaxina o Desvenlafaxina?

Juan Gibert Rahola.

Muchos clínicos se plantean la duda de prescribir venlafaxina o desvenlafaxina. Presentamos un resumen de las características de ambos antidepresivos, de sus similitudes y diferencias.

Venlafaxina

Es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina y, a dosis más altas elevadas, de dopamina. A diferencia de los tricíclicos, carece de acción sobre los receptores de diferentes neurotransmisores. Esta acción es “flexible” ya que la proporción entre la inhibición de la recaptación de los tres neurotransmisores implicados es variable dependiendo de la dosis administrada. A dosis bajas (75 mg/d) predomina la acción serotoninérgica, pero si incrementamos la dosis a 150 mg/d se manifiesta ya más claramente la inhibición de la recaptación de noradrenalina, y a 225 mg/d se le suma una discreta acción dopaminérgica.

Clínicamente se caracteriza por tener un elevado perfil de eficacia incluso en depresiones resistentes. Aunque la dosis más utilizada es de 150 mg/d, en atención primaria se acostumbra a iniciar el tratamiento con 75 mg/d. Si es necesario, permite un incremento rápido de dosis y cuando se administra a dosis elevadas (> 250 mg/d) parece que el inicio de la acción se produce más rápidamente que con otros antidepresivos, pero estas dosis solo deben ser prescritas por el psiquiatra.

Tiene una farmacocinética lineal, baja fijación proteica (27-30%), su vida media de eliminación es de 5 h. y la de su metabolito activo (O-desmetilvenlafaxina) 11 h. Tiene acción mínima o nula sobre las isoenzimas del citocromo P450, pero su metabolismo puede verse alterado por los fármacos que inhiban o induzcan el 2D6 o el 3A4 (O-desmetilvenlafaxina) ya que son sus vías de metabolización. En los metabolizadores ultrarrápidos hay un incremento significativo de la metabolización, mientras que los ultralentos la tienen significativamente disminuida, con lo que pueden aumentar los efectos adversos.

El perfil de seguridad de la formulación de liberación prolongada es similar al de los ISRS y sus efectos adversos más frecuentes se presentan a nivel gastrointestinal. Teóricamente, puede producir un incremento de la tensión arterial. En primer lugar, debemos diferenciar lo que es aumento de la tensión arterial de hipertensión, ya que este último término siempre tiene una connotación patológica mientras que el primero es un mero hecho observacional. El incremento de la tensión arterial lo pueden producir muchos antidepresivos, pero con la venlafaxina hay muchos datos que apoyan su seguridad y de todos ellos se puede concluir que el incremento tensional inducido por la venlafaxina era dosis dependiente y solo era significativa en algunos pacientes tratados con dosis superiores a 300 mg/d. Es uno de los antidepresivos con mayor riesgo de síndrome de discontinuación, por lo que la retirada del medicamento se ha de hacer lentamente.

Por otra parte, la ficha técnica aprobada por la FDA en el 2000 se indica que la venlafaxina de liberación prolongada a dosis de 75-225 mg/d produce un incremento medio de la sistólica de 1,2 mm de Hg., cifra que es clínicamente insignificante. Por

este motivo, se puede decir que la administración de las dosis habituales de 75 a 150 mg/d son seguras en este aspecto.

Desvenlafaxina

Es la O-desmetilvenlafaxina, metabolito de la venlafaxina y, al igual que la venlafaxina, es un inhibidor de la recaptación de la 5HT y NA y mucho menos de la DA. Su acción sobre la recaptación de la 5HT es 10 veces mayor que sobre la NA. La relación de inhibición de la recaptación 5HT/NA es de 9 para la duloxetina, 11 para la desvenlafaxina y 30 para la venlafaxina. Al contrario que la venlafaxina, la proporción entre la inhibición de la recaptación de la 5HT y NA es igual a todas las dosis.

La desvenlafaxina tiene una biodisponibilidad del 80% tras la administración oral y su unión a proteínas es del 30%. Se metaboliza inicialmente por conjugación y luego una pequeña proporción es oxidada por el citocromo 3A4. No es sustrato de la glicoproteína P. Se administra a dosis de 50-100 mg/día. Los principales efectos indeseables son náuseas y mareos y, con menor frecuencia, insomnio, disminución el apetito, somnolencia, cansancio, estreñimiento, hiperhidrosis, vómitos y visión borrosa. Puede incrementar la tensión arterial, pero con menor intensidad que la venlafaxina.

Mecanismo de acción

Aunque ambos son antidepresivos duales (inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina), la acción de la venlafaxina depende de la dosis administrada, ya que a dosis de 75 mg/día únicamente inhibe la recaptación de serotonina y es a partir de 150 mg/día cuando también inhibe la de noradrenalina. Por el contrario, la desvenlafaxina inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina a partir de 50 mg/ día y la proporción de la inhibición es constante, mientras que con la venlafaxina depende de la dosis administrada.

Indicaciones aprobadas

Venlafaxina:

Indicaciones aprobadas:

- Depresión mayor. Prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores. Además, las formas de liberación prolongada en trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social y trastorno de pánico con o sin agorafobia.

Indicaciones no aprobadas:

- Trastorno de estrés postraumático

Desvenlafaxina: Depresión mayor.

Indicaciones no aprobadas:

- Las mismas aprobadas para la venlafaxina.
- Aunque parece que tiene una especial eficacia en las mujeres, no está aceptada la indicación específica.

CONCLUSIONES

Aunque se trata de dos medicamentos de características muy parecidas, las diferencias más importantes son:

- La desvenlafaxina presenta menos interacciones medicamentosas por:
 - No es sustrato de la glucoproteína P.
 - Alrededor de 45% de desvenlafaxina se excreta sin cambio por la orina. Desvenlafaxina se excreta primordialmente metabolizada por conjugación (mediada por isoformas UGT, incluidas UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15 y UGT2B17) y en menor grado a través del metabolismo oxidativo. Alrededor de 19% de la dosis administrada se excreta como el metabolito glucurónido y <5% como el metabolito oxidativo (N,O-didesmetilvenlafaxina) en la orina. CYP3A4 es la isoenzima predominante del citocromo P450 que media el metabolismo oxidativo (N-demetilación) de desvenlafaxina.
- La proporción entre la inhibición del transportador de serotonina es constante a todas las dosis, mientras que es variable y dependiente de la dosis en el caso de la venlafaxina.
- La desvenlafaxina parece tener especial eficacia en mujeres.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Boyer P, Montgomery S, Lepola U, Germain JM, Brisard C, Ganguly R, Padmanabhan SK, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxina 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008 Sep;23(5):243-53.
- Coleman KA, Xavier VY, Palmer TL, Meaney JV, Radalj LM, Canny LM. An indirect comparison of the efficacy and safety of desvenlafaxine and venlafaxine using placebo as the common comparator. *CNS Spectr*. 2012 Sep;17(3):131-41.
- Kandasamy M, Srinivas P, Subramaniam K, Ravi S, John J, Shekar R, Srinivas N, Thangam S. Differential outcomes from metabolic ratios in the identification of CYP2D6 phenotypes--focus on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Sep;66(9):879-87.
- Kornstein SG, Clayton AH, Bao W, Guico-Pabia CJ. A pooled analysis of the efficacy of desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015 Apr;24(4):281-90.
- Laoutidis ZG, Kioulos KT. Desvenlafaxine for the acute treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2015 Sep;48(6):187-99.
- Macaluso M, Nichols AI, Preskorn SH. How the Probability and Potential Clinical Significance of Pharmacokinetically Mediated Drug-Drug Interactions Are Assessed in Drug Development: Desvenlafaxine as an Example. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015 Mar 19;17(2). doi: 10.4088/PCC.14r01710. eCollection 2015.
- Misri S, Swift E, Abizadeh J, Shankar R. Overcoming functional impairment in postpartum depressed or anxious women: a pilot trial of desvenlafaxine with flexible dosing. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016 Aug;6(4):269-76.
- Nichols AI, Focht K, Jiang Q, Preskorn SH, Kane CP. Pharmacokinetics of venlafaxine extended release 75 mg and desvenlafaxine 50 mg in healthy CYP2D6 extensive and poor metabolizers: a randomized, open-label, two-period, parallel-group, crossover study. *Clin Drug Investig*. 2011;31(3):155-67

- Perry R, Cassagnol M. Desvenlafaxine: a new serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of adults with major depressive disorder. *Clin Ther.* 2009 Jun;31 Pt 1:1374-404.
- Stubbs C, Mattingly L, Crawford SA, Wickersham EA, Brockhaus JL, McCarthy LH.
Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. *J Okla State Med Assoc.* 2017 May;110(5):272-274.
- Reddy S, Kane C, Pitrosky B, Musgnung J, Ninan PT, Guico-Pabia CJ. Clinical utility of desvenlafaxine 50 mg/d for treating MDD: a review of two randomized placebo-controlled trials for the practicing physician. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jan;26(1):139-50. doi: 10.1185/03007990903408678.