



# Depresión melancólica, grave o psicótica y dosis altas de venlafaxina

Dres. Sergio Ruiz-Doblado y Angela Ruiz-Arcos.

Desde la utilización de la imipramina por Kuhn en la década de los 50, la investigación psicofarmacológica ha pasado por varias generaciones de antidepresivos. A finales de la década de los 80, se comercializan en España los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), que aportan un perfil de efectos indeseables más favorable que el de los clásicos tricíclicos e IMAO. A mediados de los 90 del pasado siglo aparece como alternativa terapéutica Venlafaxina, primer representante de otra nueva generación de antidepresivos (Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina, IRSN o fármacos duales), con una potencia antidepresiva contrastada y un perfil de efectos secundarios bastante favorable. Abordaremos a lo largo del presente trabajo la necesidad de utilizar dosis altas de Venlafaxina en el tratamiento de las depresiones graves, melancólicas y/o delirantes, presentando los argumentos clínicos y farmacológicos que apoyan este uso de dosis en el rango superior autorizado, por parte de los clínicos.

## A modo de repaso inicial: características farmacológicas y clínicas de Venlafaxina

El mecanismo de acción de Venlafaxina es dependiente de la dosis: inhibición de la recaptación de serotonina (5-HT) hasta dosis aproximadas de 225 mg/d; inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA) desde esa dosis hasta la dosis máxima de ficha técnica, 375 mg/d, y acción también sobre la dopamina en el rango alto de dosis.

Este especial mecanismo de acción le otorga una acción clínica potente y de amplio espectro, a lo que se añade una escasa afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, lo que permite una utilización más segura en población geriátrica (ausencia de hiposialia, disminución de la motilidad intestinal, visión borrosa, retención urinaria, etc.). Presenta, de este modo, una baja tasa de efectos secundarios anticolinérgicos y un potencial de cardiotoxicidad mucho menor que el de los antidepresivos tricíclicos (Ruiz-Doblado, 1997), con una potencia antidepresiva muy superior a la de los ISRS, que actúan predominantemente sobre una única vía de neurotransmisión (5-HT). Tanto venlafaxina como su metabolito O-desmetilvenlafaxina inhiben la recaptación, como hemos señalado, de 5-HT, NA y en menor medida de dopamina.



La absorción oral de venlafaxina es buena, no interferida por la presencia de alimentos, y presenta un metabolismo de primer paso hepático, dando lugar a su principal metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. La unión a proteínas plasmáticas de ambos compuestos es baja (alrededor del 30%), lo que le confiere un bajo índice de interacciones a este nivel producidas por el desplazamiento de otros fármacos. Es ésta una diferencia importante con los ISRS, que se unen en un 80-90% a proteínas plasmáticas.

La relación dosis-concentración plasmática sigue una cinética lineal a dosis comprendidas entre 75 y 375 mg/d. La semivida de eliminación de venlafaxina es de aproximadamente 5 horas, siendo de 11 h la de su metabolito activo. La presentación en forma retardada evita los inconvenientes de esta vida media, permitiendo una administración en dosis única diaria, habitualmente por la mañana, lo que favorece el cumplimiento terapéutico. La vía fundamental de eliminación es la renal, recomendándose efectuar ajuste a la baja (un 50%) en enfermos en hemodiálisis o con insuficiencia renal grave. La administración de Venlafaxina produce una rápida regulación descendente (*down-regulation*) de beta-adrenoceptores de NA, lo que es particularmente interesante en depresiones graves, melancólicas y psicóticas.

En cuanto a los efectos indeseables, muchos son derivados de su acción serotoninérgica (náuseas, vómitos, intolerancia digestiva) y

similares por tanto a los de los ISRS, siendo usualmente leves y autolimitándose a los pocos días, lo que raramente obliga al abandono del tratamiento. La titulación lenta puede minimizarlos, y no suelen presentarse con mayor intensidad en el rango de dosis altas (Ruiz-Doblado, 2008). Debe vigilarse la tensión arterial a dosis altas, sobre todo el incremento de la diastólica. No obstante, hemos tenido ocasión de utilizar venlafaxina a dosis altas y muy altas (fuera de ficha técnica u “*off label*” con el consentimiento del paciente) sin observar incrementos clínicamente significativos de la tensión arterial con monitorización estrecha (Ruiz-Doblado, 2008), observación coincidente con lo referido por otros trabajos (Thase, 1998; Harrison, 2004; Thase, 2006). No obstante, parece razonable monitorizar la tensión arterial en pacientes con dosis en el rango de 225-375 mg/d, pacientes previamente hipertensos y población geriátrica. En estos subgrupos y en nuestra opinión, el fármaco es seguro en depresiones graves a dosis altas, no observándose una mayor tasa de abandonos ni un incremento reseñable de los efectos adversos (Ruiz-Doblado, 2008; Vermeiden, 2013).

Los polimorfismos genéticos del CYP2D6 resultan en variedad de fenotipos a la hora de metabolizar el fármaco: metabolizadores pobres, intermedios, rápidos y ultrarrápidos. En un estudio realizado por Rolla y cols. (2014), con 47 pacientes, se observó, tras el genotipado del CYP2D6, la existencia de un paciente

metabolizador pobre, 3 intermedios, 42 rápidos y uno ultrarrápido. Los metabolizadores rápidos pueden ser numerosos y requerir dosis en el rango alto, sin desarrollar más efectos indeseables. La falta de respuesta a dosis estándar y la ausencia de efectos secundarios digestivos y sobre la tensión arterial podrían ser así excelentes marcadores del subtipo de metabolización, útiles para el clínico a la hora de optimizar las dosis. Debe recordarse también que algunos muy recientes estudios han señalado que sólo un 7% de los pacientes de raza caucásica son metabolizadores pobres (Pratt, 2020), por lo que los metabolizadores moderados, rápidos y ultrarrápidos predominarían en nuestras poblaciones clínicas, lo que indica que apurar las dosis en el rango alto puede ser necesario para obtener una remisión completa de la patología afectiva mayor.

Finalmente, un reciente estudio (Gorska, 2018), que revisa los datos de seguridad de múltiples antidepresivos en pacientes epilépticos, incluye a Venlafaxina entre los de primera línea junto a otros grupos de antidepresivos (ISRS), al no disminuir significativamente el umbral convulsivo. Por lo que su utilización es segura en este subgrupo de pacientes, aportando mayor potencia antidepresiva en relación a los ISRS.

### Depresiones graves, melancólicas y psicóticas: una actualización de estudios realizados con Venlafaxina a dosis altas

El estudio de Thase y cols., (2006) reclutaron 232 pacientes con depresión mayor utilizando como tratamiento Venlafaxina de acción retardada, dividiendo a éstos en dos subgrupos: dosis estándar (119 enfermos, dosis media 148 mg/d) y dosis altas (113 enfermos, dosis media 309 mg/d). Los pacientes fueron evaluados en su respuesta clínica a la 8ª semana. Entre las semanas 8 y 12, los no respondedores a dosis estándar recibieron dosis altas (rango 300-375 mg/d). Como conclusión, los pacientes que recibieron estas dosis altas presentaron una respuesta clínica más rápida de la sintomatología, con una tasa de efectos secundarios ligeramente superior no obstante. Los autores recomiendan una lenta titulación al alza para minimizar estos efectos indeseables. Los efectos secundarios de las dosis altas, si aparecen, pueden monitorizarse en pacientes hospitalizados (las depresiones melancólicas, graves o psicóticas suelen requerir ingreso hospitalario). Shelton y cols. (2019) inciden también en una mayor eficacia y potencia de Venlafaxina a dosis altas en relación con los ISRS.

Por nuestra parte (Ruiz-Doblado, 2008), obtuvimos una excelente respuesta con dosis altas en una serie de casos (melancolías simples y melancolías delirantes, incluyendo un síndrome de Cotard con delirios nihilistas), que incluía algunos pacientes con hipertensión previa (controlada). No se observaron elevaciones clínicamente significativas de la tensión arterial con monitorización estrecha, siendo el fármaco bien tolerado, y con una respuesta clínica buena

(21-30 puntos de reducción en la puntuación de la escala de Beck) o muy buena (reducción > 30 puntos en dicha escala), en todos los casos, siempre que se trate de muestras de depresivos graves, melancólicos o delirantes.

Diversas hipótesis farmacocinéticas y farmacodinámicas apoyan el uso de dosis altas en pacientes depresivos graves: el efecto de primer paso hepático puede dar lugar a una amplia variabilidad individual en las concentraciones plasmáticas a dosis idénticas. La acción sinérgica de la inhibición dual 5-HT y NA es mayor que la de ambos neurotransmisores aislados (el denominado efecto "1+1=3"), potenciándose ambas vías neuroquímicas, y dando lugar a una más rápida desensibilización de beta-adrenoreceptores y receptores 5-HT, lo que induce una activación de los canales de calcio y un incremento en la transcripción al núcleo vía segundos mensajeros.

Los polimorfismos fenotípicos del CYP2D6 y la subdivisión en metabolizadores pobres, medios, rápidos y ultrarrápidos es otro hecho que apoya el uso a dosis altas en no respondedores o enfermos graves (Rolla, 2014; Pratt 2020). Por último, diversos estudios naturalísticos realizados en condiciones de práctica clínica real (González-Pinto, 2002; Harrison, 2004; Thase, 2006; Debonnel, 2007; Ruiz-Doblado, 2008; Rolla, 2014; Wathra, 2020) refrendan la necesidad del uso de dosis altas en enfermos graves, con un margen de seguridad bastante razonable. Como ya hemos señalado en el apartado previo, el pronunciado efecto primer paso hepático de Venlafaxina administrada por vía oral puede dar lugar a una alta variabilidad en las concentraciones plasmáticas del principio

activo: el coeficiente de variabilidad dosis/concentración plasmática puede situarse en un 166% para Venlafaxina, un 60% para el metabolito O-desmetilvenlafaxina, y un 151% para N-desmetilvenlafaxina (Reis, 2002; Thase, 2006), lo que obligaría a un ajuste fino de dosis.

### ¿Está el éxito terapéutico en la correcta selección del paciente?

Sin lugar a dudas podemos afirmar que sí, que una correcta selección del paciente mejora el éxito terapéutico. Aunque Venlafaxina ha demostrado ser útil en todo tipo de depresiones y en diversos trastornos de ansiedad, es frecuente que los clínicos usen las dosis en el rango serotoninérgico (<225 mg/d) en las depresiones no melancólicas, incluyéndose aquí un conjunto de condiciones clínicas diversas como las depresiones crónicas, distimias con síntomas oscilantes y cambiantes, desórdenes adaptativos, depresiones neuróticas sobre una base de trastornos de la personalidad, disforias histeroides en el sentido de Klein, etc. Todas estas entidades nosológicas comparten la no existencia de síntomas somáticos, "corporalizados", "vitalizados" o melancólicos (pérdida constante de apetito, peso, libido, variación circadiana del humor, despertar precoz, tristeza persistente y generalizada, anhedonia completa) que caracterizan a las depresiones endogenomorfas o melancólicas en el sentido psicopatológico clásico (recuérdese la triada schneideriana de tristeza vital, inhibición psicomotriz e inhibición del pensamiento). El retraso psicomotor en el sentido de Parker y la inhibición generalizada del pensamiento, lenguaje y psicomotricidad

## CUADRO 1 Argumentos farmacológicos y clínicos que apoyan el uso de dosis altas de Venlafaxina:

- La cinética dosis/concentración plasmática es lineal en el rango de dosis de 75-375 mg/d.
- En depresivos graves, melancólicos o delirantes debe optimizarse la dosis para conseguir una remisión completa, objetivo final del tratamiento.
- Actuación sobre las tres vías neuroquímicas fundamentalmente implicadas en la depresión (5-HT, NA y DA) en el rango de dosis elevadas. Dosis <225 mg/d actuarían como un ISRS y no como un antidepresivo dual.
- Acción sinérgica de la inhibición de la recaptación 5-HT y NA, al potenciar y retroalimentar diferentes vías neuroquímicas (denominada "1+1=3")
- Los recientes estudios sobre variantes fenotípicas en los polimorfismos del CYP2D6 muestran que un número no desdeñable de pacientes caucásicos podrían ser metabolizadores medios, rápidos o ultrarrápidos. Sólo un 7% del total de caucásicos son metabolizadores lentos.
- Los efectos indeseables que aparecen en el rango alto de dosis pueden monitorizarse con facilidad (síntomas serotoninérgicos digestivos, incrementos de tensión arterial diastólica), no aparecen siempre en estudios realizados con muestras clínicas y pueden atenuarse o minimizarse con las formas de acción retardada y una titulación prudente al alza de las dosis.
- El fármaco no presenta acción anticolinérgica muscarínica, cardiotoxicidad y es seguro en pacientes epilépticos, por lo que puede ser utilizado con relativa seguridad en enfermos con patología somática concomitante y en población geriátrica.

## CUADRO 2

## Caracterización nosológica de las depresiones melancólicas versus no melancólicas:

- Tristeza persistente y generalizada, con hiporreactividad ambiental del humor y anhedonia completa en el sentido de Klein (anticipatoria y consumatoria).
- La tristeza está frecuentemente "vitalizada" o "corporalizada", y una vez instaurada se hace "autónoma" de los estresores, evolucionando según su curso natural o la respuesta a antidepresivos de alta potencia o TEC.
- Patrón estacional.
- Frecuentes AF de monopolaridad.
- Posible debut puerperal en la mujer.
- La inhibición psicomotriz marcada es altamente sugestiva de melancolía.
- Síntomas somáticos (anorexia, pérdida de peso, apetito y libido). Empeoramiento matutino.
- Tristeza vital, inhibición psicomotriz e inhibición del pensamiento (triada schneideriana).
- Retraso psicomotor en el sentido de Parker (enlentecimiento generalizado en motricidad, con hipocinesia, y enlentecimiento de los procesos del pensamiento con bradipsiquia, hipoprosexia, fácil fatigabilidad atencional).
- Curso episódico, y no crónico con oscilaciones/altibajos.
- Marcadores biológicos presentes como TSD no supresor, disminución de la latencia REM, respuesta alterada de TSH a TRH, etc.
- Insomnio de predominio medio o distal (despertar precoz).
- Buena respuesta a tratamientos biológicos (antidepresivos de alta potencia, TEC) y buen pronóstico.

caracterizan de forma clara a este tipo de depresiones como una entidad uniforme, homogénea, grave y descrita ya desde la época clásica (melancolía). Si la melancolía es aún más grave o evoluciona durante un tiempo más prolongado sin tratamiento, pueden aparecer síntomas delirantes o psicóticos. Son frecuentes, en este tipo de depresión grave, el debut puerperal en la mujer, los antecedentes familiares de monopolaridad y el patrón de recaídas estacionales. Pocos clínicos con experiencia dudan hoy del carácter diferente y homogéneo de la melancolía como un tipo de depresión frente a otros constructos. Su respuesta al tratamiento es buena, y es aquí donde, a nuestro juicio, son más útiles las dosis en el rango alto de 300-375 mg/d en el episodio agudo, actuándose así sobre las tres vías de neurotransmisión implicadas, lo que perseguiría la recuperación completa con *restitutio ad integrum* (la melancolía es una enfermedad episódica), y no la simple respuesta o mejoría incompleta.

En este sentido y con la correcta selección del paciente, las presentaciones de acción retardada de 75, 150, 225 y 300 mg (esta última recientemente introducida en el mercado español) pueden facilitar la titulación de dosis al alza sin demasiadas oscilaciones y favoreciéndose el cumplimiento terapéutico (dosis única diaria). Deben vigilarse y monitorizarse las tensiones arteriales y los efectos serotoninérgicos digestivos, aunque ya hemos recogido que estos secundarismos no aparecen,

según algunos estudios ya mencionados, con mayor frecuencia que a dosis más bajas con las formulaciones de acción retardada, titulando al alza lentamente y seleccionando bien al tipo de depresivo. En este grupo de pacientes mencionado y a nuestro juicio, debe tenerse respeto y monitorizar los potenciales efectos adversos, aunque no miedo, ya que los beneficios terapéuticos obtenidos con dosis en el rango alto suelen superar a los riesgos.

### Resumen y discusión final. Conclusiones:

Venlafaxina, un Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina, y en menor medida de Dopamina en el rango elevado de dosis, es seguro y eficaz a las dosis más altas autorizadas (225-375 mg/d), y puede considerarse por tanto como un antidepresivo potente y de amplio espectro. En depresiones melancólicas, graves, delirantes y resistentes se convierte así en una excelente alternativa de primera línea, como señalan diversos estudios realizados en condiciones de práctica clínica real. Acompañado con un perfil de efectos secundarios aceptable si éstos son cuidadosamente monitorizados (tensión arterial, efectos digestivos derivados de su acción 5-HT). Todo lo anterior resulta en un balance beneficio-riesgo satisfactorio a nuestro juicio.

La titulación cuidadosa al alza de las dosis es necesaria para minimizar los efectos secundarios, con lo que las presentaciones de acción retardada de 75, 150, 225 y 300 mg

pueden resultar en una excelente alternativa para el clínico.

Finalmente, se precisan estudios adicionales (ensayos clínicos, estudios de casos-controles, estudios "naturalísticos" en condiciones de práctica clínica real) para profundizar en los efectos y respuesta de los depresivos melancólicos en el rango de dosis altas de venlafaxina.

**Dr.Sergio Ruiz-Doblado y Angela Ruiz-Arcos.** *Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Merced, Osuna (Sevilla). Servicio Andaluz de Salud.*

### Referencias

1. Debonnel, G; Saint-André, E; Hebert, C; et al: Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007, 10: 51-61.
2. González-Pinto, A; Gutiérrez, M; González, N; et al: Efficacy and safety of venlafaxine-ECT combination in treatment resistant depression. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2002, 14: 206-9.
3. Gorska, N; Skupski, J; Cubala, WJ; et al: Antidepressants in epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2018, 52: 657-61.
4. Harrison, CL; Ferrier, N; Young, AH;: Tolerability of high-dose venlafaxine in depressed patients. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2004, 18: 200-4.
5. Pratt, VM; Scout, SA; Pirmohamed, M; et al: Venlafaxine therapy and CYP2D6R Genotype. In: *Medical Genetics Summaries (Internet)*, Bethesda (MD), National Center for Biotechnology Information (US), updated 2020 Jun 29.
6. Reis, M; Lundmarck, J; Bjork, H; et al.: Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in aq everyday clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002, 24: 545-53.
7. Rolla, R; Gramaglia, C; Dalo, V; et al: An observational study of Venlafaxine and CYP2D6 in clinical practice. *Clin Lab* 2014, 60: 225-31.
8. Ruiz-Doblado, S. Hacia una nueva generación de antidepresivos: Venlafaxina. *Farmacoterapia* 1997; 14: 13-20.
9. Ruiz-Doblado, S; Rueda-Villar, T; Casillas-Lara, ML: High-dose venlafaxine in delusional and severely depressed patients. *J Psychopharmacol (Oxford)*, 2008; doi: 10.1177/0269881108091589.
10. Shelton, RC: Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol* 2019, 250: 145-80.
11. Thase, ME: Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 502-8.
12. Thase, ME; Shelton, RC; Khan, A: Treatment with venlafaxine extended release after SSRI non-response or intolerance: a randomized comparison of standard and higher-dosing strategies. *J Clin Psychopharmacol* 2006, 26: 250-8.
13. Vermeiden, M; Mulder, PG; van den Broek WW; et al: A double-blind randomized study comparing plasma level-targeted dose imipramine and high-dose venlafaxine in depressed inpatients. *J Psychiatr Res* 2013, 47: 1337-42.
14. Wathra, R; Mulsant, BE; Thomson, L, et al: Hypertension and orthostatic hypotension with venlafaxine treatment in depressed older adults. *J Psychopharmacol (Oxford)* 2020, 34: 1112-8.