

Desvenlafaxina: el viejo truco del metabolito activo y la autorización nacional

Desvenlafaxina es el tercer antidepresivo inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (ISRSN) comercializado en nuestro país. En realidad no es exactamente un nuevo principio activo sino que se trata del principal metabolito activo de venlafaxina. La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día, aunque se puede incrementar a intervalos sin superar la dosis de 200 mg.

El desarrollo de un nuevo fármaco a partir del metabolito activo de un medicamento bajo patente es una estrategia comercial para alargar la explotación en exclusiva. Como es de esperar, el metabolito activo no suele aportar ventajas relevantes respecto a su precursor, pero suele ser promocionado como innovación terapéutica y tener un precio más elevado que el original. Algunos ejemplos son desloratadina, metabolito de loratadina o paliperidona, metabolito de la risperidona.

Inicialmente esta estrategia es la que se pretendía llevar a cabo con desvenlafaxina, pero debido a circunstancias imprevistas, su autorización en Europa se retrasó casi 5 años. En 2008, y teniendo en cuenta que la patente de venlafaxina caducaría en 2010, el laboratorio Wyeth Europa LTD. solicitó a la EMA la autorización de su metabolito activo (Ellefore®) para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos.

Curiosamente, la FDA autorizó desvenlafaxina en 2008, sin embargo, la evaluación provisional realizada por el CHMP de la EMA encontró varias dudas que requerían su justificación. Probablemente, el laboratorio pensó que las respuestas dadas no convencerían al CHMP y el día 166 de la evaluación retiró la solicitud de autorización ([ver aquí](#)), decisión que tuvo consecuencias nefastas para la cotización en bolsa de la compañía. Posteriormente, Pfizer adquirió Wyeth y continuó gestionando su autorización. Finalmente, en 2013, y prácticamente con el mismo desarrollo clínico, esta molécula fue autorizada en España por procedimiento nacional.



¿Qué problemas encontró el CHMP en aquel momento?

El CHMP consideró que la eficacia de desvenlafaxina no quedaba demostrada convincentemente y que su relación beneficio-riesgo no era favorable. Los problemas detectados están recogidos en su [informe](#). Entre los más relevantes, cabe señalar: la falta de evidencia que apoyara la eficacia y seguridad en mayores de 65 años; eficacia a corto plazo insuficiente para el rango de dosis propuesto (50-200 mg); inconsistencia en los resultados obtenidos con las distintas dosis; mantenimiento del efecto no demostrado en el rango de dosis propuesto y además, frente a venlafaxina parecía menos eficaz.

Limitaciones en eficacia

Frente a placebo

En el momento en el que se solicitó la autorización a la EMA, desvenlafaxina disponía de 9 estudios; la mayoría realizados con dosis de 200-400 mg (fijas o flexibles) y solo en dos se evaluaban dosis consistentes con las propuestas en la solicitud de autorización (50-200 mg). En ambos estudios la dosis de 50 mg fue superior a placebo, aunque con relevancia clínica cuestionable, pero a dosis más elevadas los resultados fueron contradictorios ([ver resultados aquí](#)).

Más recientemente, otros ensayos adicionales han concluido que la dosis de 50 mg/día es la mínima eficaz ([Iwata, 2013](#) y [Liebowitz, 2013](#)) sin embargo, a dosis más altas continuamos sin evidencia que avale su utilización.

En cuanto al **mantenimiento del efecto a largo plazo** tampoco hay evidencia para el rango de dosis recomendado. De los dos estudios realizados, el presentado a la EMA utilizó dosis superiores a las habituales (200-400 mg/día), y el otro únicamente evaluó la dosis de 50 mg ([Rosenthal, 2013](#)).

Frente a comparadores

Con respecto a la eficacia frente a otros antidepresivos, dos estudios incluyeron venlafaxina retard como comparador activo. En ninguno de ellos desvenlafaxina (200-400 mg/día) mostró diferencias frente a placebo y venlafaxina solo fue superior a placebo cuando se utilizó a dosis altas (150-225 mg/día). Más información en [ficha técnica](#) e [informe de la EMA](#).

En comparación con duloxetina, en el análisis por intención de tratar de 615 pacientes no se observaron diferencias significativas en la tasa de respondedores con ninguna dosis de desvenlafaxina 50 mg (39%) y 100 mg (49%), ni tampoco con duloxetina 60 mg (47%) frente a placebo (38%) ([Tourian, 2009](#)).

Incertidumbres sobre desvenlafaxina

1. ¿Es seguro y eficaz utilizar desvenlafaxina a dosis altas?

Las mayores incertidumbres sobre esta molécula están relacionadas con la eficacia a distintas dosis. En los estudios presentados a la EMA, se observó inconsistencia en los resultados obtenidos con la dosis de 100 mg y mayores. Aunque se ha realizado algún estudio adicional, la mayoría han utilizado dosis de 50 mg/d, por lo que continua existiendo una **falta clara de evidencia a dosis superiores**. No obstante, el rango de dosis autorizado es de 50 a 200 mg.

2. ¿Aporta ventajas frente a venlafaxina?

La **eficacia** de desvenlafaxina parece ser **inferior** a venlafaxina cuando esta se utiliza a dosis que activan el mecanismo noradrenérgico (150-225 mg/día). Su perfil de tolerabilidad y seguridad parecen ser similares.

Teóricamente, el potencial de interacciones farmacocinéticas de desvenlafaxina podría ser menos relevante ya que se metaboliza, por el citocromo P450 (isoenzima CYP3A4), en menor medida que venlafaxina. En cuanto a las interacciones farmacodinámicas son las mismas que las de su precursor.

En su metabolismo apenas interviene la ruta metabólica de CYP2D6 por lo que su farmacocinética es similar en individuos con fenotipo metabolizador lento y rápido.

3. ¿Por qué la mayoría de estudios usaron dosis de 200-400 mg y la dosis autorizada es 50-200 mg?

Según datos farmacocinéticos casi la totalidad de venlafaxina (80%) se transforma en su metabolito activo. Por lo tanto, y dado que las dosis autorizadas de venlafaxina eran de 75-375 mg, era lógico utilizar dosis de desvenlafaxina equipotentes. Debido a la inconsistencia de los resultados a dosis de 200-400 mg y los problemas de tolerabilidad, finalmente se solicitó la autorización de dosis más bajas. En su evaluación de 2009 la EMA ya mencionó, que **las dosis de desvenlafaxina** que se pretendían autorizar (50, 100 y 200 mg) **no eran equivalentes a las dosis de venlafaxina recomendadas** (75-375 mg).

4. ¿Qué dosis hay que utilizar para conseguir efecto noradrenérgico?

Los fármacos ISRSN tienen un efecto dual (serotoninérgico y noradrenérgico). En el caso de venlafaxina el efecto noradrenérgico no se alcanza hasta dosis superiores a 150 mg. Con desvenlafaxina no se sabe cuál sería esta dosis. Es de esperar que, en base a los datos farmacocinéticos, esto suceda a 120 mg, dosis equipotente a 150 mg de venlafaxina, sin embargo esto es algo que de momento se desconoce.

5. ¿Qué ocurre si la dosis administrada de desvenlafaxina no activa el mecanismo noradrenérgico?

Si empleamos desvenlafaxina a dosis insuficientes su efecto será únicamente como ISRS, pero probablemente con peor perfil de seguridad y un coste más elevado que los ya conocidos ISRS (paroxetina, sertralina, citalopram, etc.). Los fármacos de efecto dual ISRSN están recomendados como segunda línea de tratamiento en pacientes que no toleran o no responden a los ISRS (ver [Sacylite nº1, 2014](#)).

En definitiva, la opinión provisional desfavorable que el CHMP publicó en 2009 sobre desvenlafaxina no ha logrado frenar su autorización y, a pesar de todos los problemas, está disponible y financiada en España. El desarrollo clínico de este nuevo ISRSN presenta demasiadas incertidumbres que no han sido resueltas y que deben ser tenidas en cuenta para realizar una adecuada selección



Autoras: Belén Calabozo Freile. Diana Viñuela Álvarez. Dirección de Técnica de Farmacia