

Utilidad de desvenlafaxina en dolor crónico

A. Alcántara Montero y A. González Curado

Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz

Alcántara Montero A y González Curado A. Utilidad de desvenlafaxina en dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2016;23(5):256-259.

ABSTRACT

Although evidence of desvenlafaxine in neuropathic pain is scarce, it presents some interesting pharmacokinetic properties, as it is not substrate or have activity on P-glycoprotein, and have a metabolism which practically does not depend on cytochrome P450 system, which limits the risk of pharmacokinetic interactions and potential problems associated tolerability when administered with drugs that are CYP2D6 moderate or potent inhibitors or other substrates of this isoenzyme.

These characteristics make desvenlafaxine a different antidepressant especially useful in some subgroups of patients with chronic pain (as polypharmacy and patients with liver failure), where comorbid depression is frequent.

Key words: Desvenlafaxine, chronic pain, neuropathic pain, diabetic polyneuropathy.

RESUMEN

Aunque la evidencia de la desvenlafaxina en dolor neuropático es escasa, presenta unas características farmacocinéticas interesantes, como son no ser sustrato ni tener actividad sobre la glicoproteína P, y tener un metabolismo que prácticamente no depende del sistema del citocromo P450, lo que limita el riesgo de interacciones farmacocinéticas y los potenciales problemas de tolerabilidad asociados cuando se administra con fármacos

que sean inhibidores moderados o potentes del CYP2D6 o con otros sustratos de esta isoenzima.

Estas características hacen de la desvenlafaxina un antidepresivo distinto y especialmente útil en algunos subgrupos de pacientes con dolor crónico (como polimedicados y pacientes con insuficiencia hepática), donde la depresión comórbida es frecuente.

Palabras clave: Desvenlafaxina, dolor crónico, dolor neuropático, polineuropatía diabética.

INTRODUCCIÓN

La mayor parte de las guías de práctica clínica consultadas coinciden en señalar que los antidepresivos duales o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina -IRSN- (venlafaxina/duloxetina) constituyen un grupo terapéutico de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático periférico (1-8).

La desvenlafaxina es el tercer antidepresivo del grupo de los IRSN comercializado en España, y está indicado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos, siendo el principal metabolito activo de la venlafaxina. La dosis recomendada de desvenlafaxina es de 50 mg administrada una vez al día, con o sin alimentos. El margen de dosis terapéuticas es de 50 a 200 mg una vez al día. Los incrementos de dosis sólo deben realizarse tras evaluación clínica y no deben superar los 200 mg. En caso de que esté indicado un incremento de dosis, éste debe llevarse a cabo de manera gradual y a intervalos de, al menos, 7 días (9). El objetivo de este trabajo es destacar las diferencias farmacológicas más relevantes, aplicadas a la práctica clínica, que la desvenlafaxina presenta con respecto a la venlafaxina y la duloxetina, y buscar bibliografía sobre el uso de la desvenlafaxina en dolor neuropático y en dolor crónico.

ASPECTOS DIFERENCIALES DE DESVENLAFAXINA RESPECTO A VENLAFAXINA Y DULOXETINA

La desvenlafaxina presenta una eficacia antidepresiva similar a la venlafaxina y la duloxetina, y tiene diferencias importantes con respecto a estos dos fármacos en su farmacocinética que hacen de la desvenlafaxina un antidepresivo distinto y especialmente útil en algunos subgrupos de pacientes.

Las principales diferencias farmacocinéticas de la desvenlafaxina, en comparación con la venlafaxina y la duloxetina, son presentar una elevada biodisponibilidad, no ser sustrato ni tener actividad sobre la glicoproteína P, y tener un metabolismo que prácticamente no depende del sistema del citocromo P450, siendo especialmente importantes su mínima actividad sobre el isoenzima 2D6, y el no comportarse como sustrato de dicho isoenzima.

La desvenlafaxina, a diferencia de la venlafaxina y la duloxetina, no es sustrato ni inhibidor relevante del CYP2D6 (10), lo que limita el riesgo de interacciones farmacocinéticas y los potenciales problemas de tolerabilidad asociados cuando se administra con fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP2D6 o con otros sustratos de esta isoenzima. Estas propiedades se traducen en ventajas potenciales en algunos subgrupos de pacientes: Dado que no es sustrato del CYP2D6, el metabolismo de la desvenlafaxina no está sometido a las variaciones dependientes del genotipo metabolizador lento (11) o ultrarápido de dicha isoenzima. En consecuencia, no presentaría las variaciones en la respuesta clínica comunicadas con venlafaxina u otros antidepresivos (12-14) o la necesidad de ajuste de dosis en función del genotipo (15).

Del mismo modo, la desvenlafaxina tampoco sufriría variaciones en su metabolismo en aquellos pacientes que se comporten fenotípicamente como metabolizadores lentos, bien porque reciben fármacos que inhiben el CYP2D6 o que son sustratos de esa isoenzima.

Algunos fármacos, como los opioides, la codeína y el tramadol (utilizados en el tratamiento del dolor) o el antiestrógeno tamoxifeno (utilizado en el tratamiento del cáncer de mama), se comportan como profármacos que requieren ser activados para ejercer su acción terapéutica, y esta activación depende de su metabolismo a través del CYP2D6. En esas patologías la depresión comórbida es frecuente y, por tanto, también lo es la utilización de antidepresivos. El tratamiento concomitante de antidepresivos que inhiban el CYP2D6 y opioides se ha asociado a una reducción de la actividad analgésica del opioide (16). Del mismo modo, la administración de antidepresivos inhibidores del CYP2D6 podría incrementar el riesgo de recaídas en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, por lo que no se recomienda su utilización conjunta (17). Por tanto, la desvenlafaxina, a diferencia de la duloxetina y otros antidepresivos inhibidores

del CYP2D6, sería también especialmente útil en pacientes que reciban estos profármacos.

Debido a la limitada eficacia de los antidepresivos para obtener la remisión de los síntomas, es frecuente en nuestro medio la utilización combinada de varios antidepresivos, con frecuencia un IRSN, o de un antidepresivo con un antipsicótico en pacientes que no responden al tratamiento inicial con un antidepresivo. En esta utilización de los antidepresivos como potenciadores, también juega un papel importante que la desvenlafaxina, a diferencia de la duloxetina, no tenga una actividad inhibitoria relevante sobre el CYP2D6, como han demostrado estudios clínicos de interacciones con otros antidepresivos (10,18) o con antipsicóticos como el aripiprazol (19).

Como se ha comentado anteriormente, es frecuente la asociación de depresión con enfermedades físicas, por lo que en estos pacientes el riesgo de interacciones farmacocinéticas entre los antidepresivos y otros fármacos que pudiera recibir el paciente es más elevado. De acuerdo a las recomendaciones nacionales e internacionales, en este tipo de pacientes es primordial tener en cuenta su perfil de interacciones en la selección del tratamiento antidepresivo. Otro aspecto diferencial de la desvenlafaxina con respecto a la venlafaxina y la duloxetina es que la desvenlafaxina no tiene actividad sobre la glicoproteína P ni es sustrato de este transportador (20), mientras que la venlafaxina se comporta como inductor (21) y la duloxetina como inhibidor del mismo (22).

Finalmente, derivado de su mínimo metabolismo hepático, la desvenlafaxina sería de más fácil manejo y probablemente conllevaría menor riesgo en pacientes con alteraciones de la función hepática, pacientes con alcoholismo o aquellos que reciben fármacos hepatotóxicos. En este sentido, la ficha técnica de desvenlafaxina establece que no es necesario el ajuste de la dosis de desvenlafaxina en pacientes con insuficiencia hepática (9). Por el contrario, la ficha técnica de la venlafaxina recomienda una reducción del 50 % de la dosis del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, dado el aumento de exposición al fármaco en estos pacientes, y utilizarla con precaución considerando una reducción de la dosis incluso superior al 50 % en pacientes con insuficiencia hepática grave (23). La utilización de la duloxetina está contraindicada en pacientes con enfermedades hepáticas que produzcan insuficiencia hepática y se recomienda utilizarla con precaución en pacientes que reciban otros medicamento que puedan causar daño hepático (24).

DESVENLAFAXINA Y DOLOR NEUROPÁTICO

Realizamos una búsqueda bibliográfica en PubMed y Google académico con las palabras clave: "desvenlafaxine and

neuropathic pain". Sólo obtuvimos un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de desvenlafaxina en neuropatía diabética dolorosa (NDD). Se trataba de un estudio de seguridad y eficacia de la desvenlafaxina en el tratamiento de la NDD de 13 semanas de duración, a dosis fija y controlado con placebo en 412 pacientes. Las dosis de desvenlafaxina fueron 50, 100, 200 o 400 mg/día. En la semana 13, el cambio medio en la puntuación del dolor fue significativamente mayor en comparación con el placebo con desvenlafaxina 200 mg y 400 mg/día. El porcentaje de pacientes con una reducción del 50 % o más del valor inicial en la puntuación del dolor fue del 26 % para el grupo placebo, y varió de 32 al 37 % para los grupos de desvenlafaxina, aunque no se alcanzó significación estadística. Las náuseas y los mareos fueron los efectos adversos más comunes. Este estudio concluye que la desvenlafaxina a dosis de 200 mg/día o superiores ha demostrado ser efectiva en la reducción del dolor en NDD (25).

CONCLUSIONES

Aunque la evidencia de la desvenlafaxina en el dolor neuropático es escasa, presenta unas características farmacocinéticas interesantes, como son no ser sustrato ni tener actividad sobre la glicoproteína P, y tener un metabolismo que prácticamente no depende del sistema del citocromo P450, lo que limita el riesgo de interacciones farmacocinéticas y los potenciales problemas de tolerabilidad asociados cuando se administra con fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP2D6 o con otros sustratos de esta isoenzima.

Estas características hacen de la desvenlafaxina un antidepresivo distinto y especialmente útil en algunos subgrupos de pacientes con dolor crónico (como polimedicados y pacientes con insuficiencia hepática), donde la depresión comórbida es frecuente.

CORRESPONDENCIA:
Antonio Alcántara Montero
a.alcantara.montero@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE Guidelines, March 2010 (consultado el 20 de diciembre 2015). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG96>
2. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152:14-27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031
3. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17:1010-8. doi: 10.1111/j.1468_1331.2010.02969
4. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S3-14. doi: 10.4065/mcp.2009.0649
5. González-Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16:445-67.
6. Martínez-Salio A, Gómez A, Ribera MV, Montero J, Blanco E, Collado A, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin(Barc)*2009;133:629-36.
7. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014;19:328-35.
8. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73. doi: 10.1016/S1474/4422(14)70251-0
9. Desvenlafaxina MedPEU-FT (Internet)(consultado el 20 de diciembre 2015). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75560/FT_75560.pdf
10. Preskorn SH, Nichols AI, Paul J, Patroneva AL, Helzner EC, Guico-Pabia CJ. Effect of desvenlafaxine on the cytochrome P450 2D6 enzyme system. *J Psychiatr Pract* 2008;14:368-78.
11. 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;31:155-67. doi: 10/2165/11586630-000000000-00000
12. Lobello KW, Preskorn SH, Guico-Pabia CJ, Jiang Q, Paul J, Nichols AI, et al. Cytochrome P450 2D6 phenotype predicts antidepressant efficacy of venlafaxine: A secondary analysis of 4 studies in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1482-7. doi: 10/4088/JCP.08m04773blu
13. Preskorn SH. Understanding outliers on the usual dose-response curve: Venlafaxine as a way to phenotype patients in terms of their CYP 2D6 status and why it matters. *J Psychiatr Pract* 2010;16:46-9. doi: 10.1097/01-pra.0000367777.96012.83
14. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerlauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, et al. CYP2D6 genotype: Impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants-a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:386-93.
15. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: The contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9:442-73.
16. Laugesen S, Enggaard TP, Pedersen RS, Sindrup SH, Broesen K. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:312-23.
17. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: A population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693. doi: 10.1136/bmj.c693

18. Patroneva A, Connolly SM, Fatato P, Pedersen R, Jiang Q, Paul J, et al. An assessment of drug-drug interactions: The effect of desvenlafaxine and duloxetine on the pharmacokinetics of the CYP2D6 probe desipramine in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 2008;36:2484-91.
19. Nichols AI, Lubaczewski S, Liang Y, Matschke K, Braley G, Ramey T. An Open-Label Evaluation of the Effect of Coadministering Desvenlafaxine 100 mg on the Pharmacokinetics of Aripiprazole in Healthy Subjects. *J Bioequiv Availab* 2013;5:253-9.
20. Oganesian A, Shilling AD, Young-Sciame R, Tran J, Watanyar A, Azam F, et al. Desvenlafaxine and venlafaxine exert minimal in vitro inhibition of human cytochrome P450 and P-glycoprotein activities. *Psychopharmacol Bull* 2009;42:47-63.
21. Bachmeier CJ, Beaulieu-Abdelahad D, Ganey NJ, Mullan MJ, Levin GM. Induction of drug efflux protein expression by venlafaxine but not desvenlafaxine. *Biopharm Drug Dispos* 2011;32:233-44. doi: 10.1002/bdd.753
22. Ruike Z, Junhua C, Wenxing P. In vitro and in vivo evaluation of the effects of duloxetine on P-gp function. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:553-9. doi: 10.1002/hup.1152
23. Venlafaxina MedP EU-FT (Internet)(consultado el 20 de diciembre 2015). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62401/FT_62401.pdf
24. Duloxetina MedP EU-FT (Internet)(consultado el 20 de diciembre 2015). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000573/WC500058157.pdf
25. Allen R, Sharma U, Barlas S. Clinical experience with desvenlafaxine in treatment of pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Res* 2014;7:339-51. doi: 10.2147/JPR.555682