

# Trazodona combinada con ISRS e ISRN en pacientes deprimidos que presentan ansiedad e insomnio

José María Bonete Llàcer<sup>a</sup>, Ricard Gandia i Esplà<sup>b</sup>, José Matarredona Català<sup>c</sup> y Enrique Pérez Martínez<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Salud Mental. Elda. Alicante. España.

<sup>b</sup>Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. Alicante. España.

<sup>c</sup>Unidad de Salud Mental La Fábrica. Alcoy. Alicante. España.

<sup>d</sup>Hospital General de Alicante. Alicante. España.

**INTRODUCCION:** El clorhidrato de trazodona (TZD) es el primer miembro del grupo SARI. Combina la capacidad de bloqueo de la serotonina con su poder antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, sin estimular áreas del sistema nervioso central habitualmente relacionadas con la agitación, la ansiedad y los trastornos del sueño. La TZD ha mostrado ser una molécula eficaz y segura para el tratamiento de la depresión con efectos beneficiosos en el sueño y la ansiedad.

**OBJETIVO:** Con frecuencia los pacientes deprimidos presentan, entre otros síntomas, problemas de sueño. Se ha publicado que la TZD sola o combinada con otros antidepresivos parece mejorar el insomnio. El objetivo del estudio fue evaluar, mediante escalas específicas, varios parámetros clínicos de la asociación.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se ha incluido con intención de tratar a 50 pacientes depresivos, de edad entre 24 y 70 años, en tratamiento con ISRS o ISRN que presentaban trastornos del sueño. La administración simultánea de TZD se llevó a cabo desde el día 0 a dosis variable. Los días 0, 7, 21 y 42 se utilizaron: Calidad de Sueño, HAM-A, SF-12 y ZUNG-D. El día 42 se añadió ICG. La evaluación estadística se llevó a cabo con un programa SPSS.

**RESULTADOS:** Finalizaron el estudio y se evaluó a 38 pacientes. Añadir TZD parece haber resultado beneficioso para la calidad de vida del paciente, pues ha mejorado el sueño, la ansiedad y la depresión. Aumentó el número de horas de sueño, la calidad del sueño inicial, de mantenimiento y la sensación de

sueño profundo, reparador y el descanso. La calidad de vida en su subescala mental mejoró ostensiblemente, mientras que la física no presentó variaciones significativas. En determinados casos fue necesario ajustar las dosis a lo largo del estudio. Sólo 4 de los 50 pacientes incluidos con intención de tratar abandonaron por efectos adversos leves.

**CONCLUSIONES:** Al agregar TZD al tratamiento con ISRS o ISRN de pacientes deprimidos que presentaban problemas residuales de sueño, mejoraron tanto la depresión como el insomnio y la ansiedad. Estos beneficios se acompañaron de una mejor situación emocional y vitalidad que afectaron positivamente a la calidad de vida del paciente. Sin embargo, son necesarios estudios que incluyan a más pacientes y puedan aportar datos estratificados. Por el momento, los disponibles apuntan a un uso beneficioso de la combinación.

*Palabras clave:*

Trazodona. Insomnio. Ansiedad. Depresión. ISRS. ISRN.

## Trazadone associated with SSRIs and SNRIs in depressed patients with anxiety and insomnia

**INTRODUCTION:** Trazodone hydrochloride (TZD) is the first member of the group of serotonin-2 antagonists/reuptake inhibitors (SARI) antidepressants. This drug combines the ability to block serotonin with antagonistic action on the 5-HT<sub>2A</sub> receptors without stimulating the areas of the central nervous system usually associated with agitation, anxiety and sleep disturbances. TZD has been shown to be effective and safe in the treatment of depression, with beneficial effects on sleep and anxiety.

Correspondencia: Dr. J. Matarredona Català.  
C.S. La Fábrica.  
C/ Alcoleja, 4, sótano. 03802 Alcoy. Alicante. España.

Correo electrónico: josematarredona@yahoo.es

**OBJECTIVE:** Depressed patients often have sleep disorders, among other symptoms. TZD alone or in combination with other antidepressants has been reported to improve insomnia. The aim of the present study was to evaluate a number of clinical parameters of these associations, using specific scales.

**MATERIAL AND METHOD:** Fifty depressed patients with sleep disturbances aged 24-70 years old and treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) were enrolled in this study. The coadministration of TZD was carried out from day 0 at a variable dose. On days 0, 7, 21 and 42, Sleep Quality, the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), the 12-Item Short Form Health Survey (SF-12) and the Zung Self-Rating Depression Scale (ZUNG-D) were applied. On day 42, the clinical global impression (CGI) scale was added. The statistical analysis was performed using the SPSS package.

**RESULTS:** Thirty-eight patients completed the study and were analyzed. The addition of TZD appeared to enhance quality of life, improving sleep, anxiety and depression. The number of hours of sleep, the quality of initial and maintenance sleep, and the sensation of deep, reparatory sleep and rest all increased. The mental subscale of quality of life improved considerably, while the physical subscale showed no significant variations. In certain cases dose adjustment proved necessary during the study. Only 4 of the 50 patients included on an intent-to-treat basis dropped out because of mild or moderate adverse effects.

**CONCLUSIONS:** In depressed patients with residual sleep disorders treated with SSRIs or SNRIs, the addition of TZD improved depression, insomnia and anxiety. These benefits were accompanied by an improved emotional state and vitality that positively influenced the patients' quality of life. However, studies involving a larger number of patients that could contribute stratified data are required. For the time being, the available information suggests that the above-mentioned drug combinations are beneficial.

*Key words:*  
Trazodone. Insomnia. Anxiety. Depression. SSRIs. SNRIs.

## INTRODUCCIÓN

El clorhidrato de trazodona (TZD), un derivado triazopiridínico, es el primer miembro del grupo farmaco-

lógico SARI<sup>1</sup>, un potente y selectivo antagonista del receptor 5-HT<sub>2A</sub> postsináptico y un inhibidor moderado de la recaptación de serotonina, con una alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y una moderada afinidad por los receptores 5-HT<sub>1A</sub><sup>1,2</sup>. Por el contrario, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) poseen menor afinidad por los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>, pero inhiben la recaptación de serotonina con mayor potencia que la trazodona.

En el ámbito de la clínica, la TZD ha mostrado su eficacia contra la sintomatología depresiva. Un metaanálisis reciente confirma que la eficacia antidepressiva de la TZD es significativamente superior a placebo<sup>3</sup>. La TZD también ha mostrado ser comparable en eficacia a los antidepressivos más comúnmente utilizados. TZD es al menos tan efectiva como los antidepressivos tricíclicos, como imipramina<sup>4</sup> y amitriptilina<sup>5</sup>, y los ISRS, como fluoxetina<sup>6</sup>, fluvoxamina<sup>7</sup>, paroxetina<sup>8</sup> y sertralina<sup>10</sup>, y su perfil de tolerabilidad aparece como superior al de los antidepressivos tricíclicos y comparable al de los ISRS.

Dicha eficacia se ha corroborado recientemente por un metaanálisis<sup>10</sup> en el que se comparó las respuestas de los pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con TZD y con ISRS. En ese estudio los autores concluyen que la TZD y los ISRS no presentan diferencias en cuanto a su eficacia y tolerabilidad en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

La TZD también ha sido estudiada en niños con sintomatología depresiva<sup>11</sup>, en adultos con ansiedad<sup>12</sup>, en problemas de agitación<sup>13-15</sup>, en el tratamiento de deshabitación de benzodiacepinas<sup>16,17</sup>, en el tratamiento sintomático de los trastornos asociados a las terapias de deshabitación en alcoholismo<sup>18,19</sup> y en disfunción sexual<sup>20-25</sup>. La posibilidad de uso de TZD en estas potenciales indicaciones parece interesante, aunque algunos de los hallazgos reflejados en estas publicaciones precisan de ulterior confirmación.

Quizá su perfil farmacológico diferencial, unido a los hallazgos clínicos provenientes de la numerosa casuística, se ha utilizado la TZD como un antidepressivo de acción eficaz en la esfera del sueño, buscando un mayor control del insomnio en el enfermo deprimido.

Se han publicado numerosos estudios que muestran que la administración de TZD se asocia con una mejoría considerable de los trastornos del sueño y de la ansiedad.

Los trastornos del sueño son una parte integral del trastorno depresivo. El insomnio es una queja particularmente frecuente, y se registra en más del 90% de los pacientes con depresión. Hay evidencia de que las personas con depresión recurrente tienen anomalías más pronunciadas de la neurofisiología del sueño que quienes sufren un episodio único o inicial<sup>26</sup>.

Se cree que la estimulación de los receptores 5-HT<sub>2</sub> causa el insomnio y los cambios en la estructura del sueño. Por otro lado, los fármacos antidepresivos con propiedades de bloqueo de 5-HT<sub>2</sub>, como la TZD, alivian el insomnio y mejoran la estructura del sueño. Los antidepresivos con propiedades preferentes de bloqueo de 5-HT<sub>2</sub> son, por tanto, una buena opción de tratamiento para los pacientes con depresión con insomnio marcado<sup>26</sup>.

Neurofisiológicamente, el efecto sedante de TZD fue comunicado ya en el año 1982, utilizando electroencefalogramas (EEG)<sup>27</sup>, y lo confirmaron Yamadera et al<sup>28</sup>, gracias a la polisomnografía.

En la clínica, existen estudios que evalúan el efecto de TZD en la estructura del sueño tanto en voluntarios sanos<sup>29,30</sup> como en pacientes con depresión<sup>31,32</sup>.

Publicaciones más recientes siguen apoyando los efectos beneficiosos de la TZD en las alteraciones del sueño<sup>27,33-37</sup>.

En conjunto, TZD demuestra tener un claro efecto positivo en la estructura del sueño y es capaz de mejorar la calidad del sueño en pacientes con depresión. Estos efectos se consiguen con rapidez y pueden ser particularmente útiles para proporcionar una esperanza psicológica en los pacientes con depresión al inicio del tratamiento.

En general, la TZD ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la depresión con efectos beneficiosos en los principales síntomas de la depresión: ansiedad e insomnio<sup>37</sup>.

En la práctica clínica diaria es posible encontrar pacientes deprimidos tratados con ISRS o ISRN que presentan problemas de sueño<sup>38-41</sup>.

Una revisión retrospectiva de 30.000 pacientes deprimidos mostró que un tercio de los pacientes tratados con ISRS o clomipramina utilizaron una medicación secundaria para el insomnio y la ansiedad. El uso de TZD como agente secundario fue del 7,7%<sup>42</sup>.

En un estudio llevado a cabo por Bertschy et al<sup>43</sup>, se añadió TZD a pacientes deprimidos previamente tratados con venlafaxina cuyos síntomas distímicos habían mejorado pero el insomnio había empeorado tras la primera semana de tratamiento. Este estudio mostró que añadir TZD al tratamiento de estos pacientes mejoró el insomnio considerablemente, con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control.

Basándose en lo expuesto anteriormente, se creyó oportuno diseñar un estudio cuyo objetivo principal fuera valorar el efecto de combinar TZD con ISRS e ISRN en pacientes deprimidos que presentaban trastornos del sueño y ansiedad.

Como objetivo secundario se valoró la eficacia antidepresiva de la combinación.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se planteó llevar a cabo un estudio naturalístico de casos consecutivos incidentes y longitudinal, para medir, con escalas validadas, la eficacia y la tolerabilidad de TZD combinada con ISRS e ISRN en uso e indicación habituales, a dosis flexibles según la práctica clínica. Se incluyó a 50 pacientes diagnosticados por un cuadro depresivo (CIE-10) y en tratamiento con ISRS o ISRN que presentaban ansiedad e insomnio. Los pacientes procedían de 4 centros diferentes.

Una vez incluidos en el estudio, se respetó el antidepresivo y se añadió tratamiento con TZD a dosis flexibles por la noche, dentro del rango habitual, y se valoró la respuesta de forma longitudinal durante 6 semanas.

Se estableció una valoración basal a la inclusión en el estudio, y tres valoraciones posteriores: la primera a los 7 días de iniciar el tratamiento conjunto con TZD. Una valoración posterior a las 3 semanas (21 días) de la visita basal y una última a las 6 semanas de ésta (42 días).

El día de inclusión en el estudio se recogieron datos demográficos, se especificó el tipo de depresión mediante CIE-10 y se relacionó su tratamiento antidepresivo actual (principio activo, dosis y duración), así como otros tratamientos concomitantes. Para el diagnóstico y la medición del cuadro depresivo se utilizó la escala de Depresión de Zung (ZUNG-D). Las alteraciones del sueño se evaluaron con un cuestionario del sueño. En él se consideraron 3 partes, una primera para valorar la calidad del sueño (calidad del inicio y mantenimiento del sueño, la sensación de sueño profundo y la sensación de reparación y de descanso), una segunda parte que evidenciaría las horas de sueño nocturno y una tercera que mediría la presencia de paronirias. Para el análisis de la ansiedad se utilizó la Escala de Hamilton para la Ansiedad (HAM-A). La calidad de vida del paciente se midió utilizando las puntuaciones del Cuestionario de Calidad de Vida SF-12, que evalúa el nivel de calidad de vida relacionada con la salud física y mental.

Todos estos datos fueron obtenidos en la visita basal y en las sucesivas visitas: días 7, 21 y 42 con respecto a la visita basal. En la última visita, se evaluó además los datos subjetivos sobre el tratamiento mediante la escala de Impresión Clínica Global (ICG). En todo momento se requirió información a los pacientes acerca de la tolerabilidad del tratamiento.

Los datos obtenidos se han analizado estadísticamente utilizando el paquete estadístico SPSS, estableciéndose una primera parte descriptiva con respecto a los datos de los pacientes que completaron el estudio y también descriptivas de las valoraciones en los diferentes cortes del estudio longitudinal.

En un segundo nivel de análisis, se compararon los resultados de las valoraciones mediante prueba de comparación de medias (prueba de la t de Student para datos apareados) para establecer la significación de los cambios observados. Se comprobó la pertinencia de esta prueba estimando adecuación a ley normal mediante establecimiento de asimetría y kurtosis de las distribuciones de los diferentes instrumentos.

## RESULTADOS

De los 50 sujetos incluidos con intención de tratar, 38 finalizaron el estudio, mientras que los 12 restantes lo

**TABLA 1. Puntuación en el cuestionario del sueño (calidad sueño y horas de sueño), HAM-A, ZUNG-D, SF-12 Mental**

	Día 0	Día 7	Día 21	Día 42
Cuestionario de sueño				
Escala calidad (n = 38)	10,95 ± 1,69	7,05 ± 2,43*	5,31 ± 2,24*	4,87 ± 2,37*
Horas de sueño (n = 38)	5,33 ± 1,59	6,78 ± 1,32*	7,47 ± 1,05*	7,58 ± 0,96*
HAM-A	25,26 ± 7,78*	21,35 ± 8,06*	16,5 ± 7,83*	14 ± 9,21*
ZUNG-D	59,45 ± 6,58	57,29 ± 6,95	50,81 ± 7,48*	45,55 ± 9,88*
SF-12 Mental	27,09 ± 9,43*	30,99 ± 9,39*	38,78 ± 9,91*	46,84 ± 10,2*

\*p < 0,0001. Las cifras expresan la media ± desviación estándar.

HAM-A: escala de Hamilton para la ansiedad; SF-12: cuestionario calidad de vida; ZUNG-D: escala de Zung para la depresión.

hicieron prematuramente (pérdida de seguimiento, 6; efectos adversos, 4; mejoría pero sin interés en continuar el estudio, 2).

La muestra de la población del estudio se componía de 35 mujeres y 15 varones. La edad, media ± desviación estándar (intervalo), fue de 46,93 ± 10,6 (24-70) años, sin diferencias de edad valorables entre ambos sexos.

En relación con los pacientes que terminaron el estudio, el diagnóstico inicial (según CIE-10) fue, de mayor a menor frecuencia: depresión recurrente, 16 (42,1%); distimia, 13 (34,2%); depresión con episodio aislado, 7 (18,4%), y trastorno bipolar, 2 (5,2%).

El tratamiento previo con ISRS y con ISRN se distribuyó de la siguiente manera: 12 casos con paroxetina; 7 casos con fluoxetina; 6 casos con venlafaxina; 7 casos con escitalopram; 2 casos con duloxetina; 2 casos con citalopram; 1 con sertralina y 1 con fluvoxamina.

Las dosis de ISRS o ISRN utilizadas en el tratamiento de estos pacientes estaban dentro del rango habitual en uso. En la visita basal no se alteró la dosis del antidepresivo utilizado y se añadió TZD a dosis ajustadas según criterio clínico. Los días de tratamiento previos a la administración de TZD fueron de media 151,6 (10-750) días.

La dosis de TZD administrada en la visita basal se distribuyó de la siguiente forma: 23 pacientes, 100 mg/día; 14 pacientes, 50 mg/día, y 1 paciente, 150 mg/día. En visitas sucesivas y según respuesta clínica, se ajustaron las dosis de la combinación.

Con respecto a los 12 pacientes que no acabaron el estudio, su diagnóstico inicial según CIE-10 fue el siguiente: episodio depresivo aislado, 5 (41,5%); distimia, 4 (33,3%), y depresión recurrente, 3 (25%).

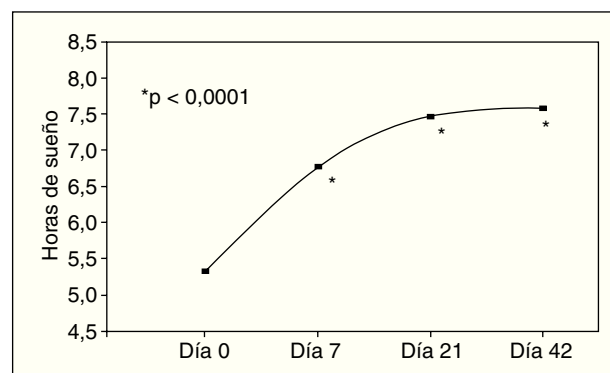
El tratamiento con ISRS y con ISRN se distribuyó de la siguiente manera: 4 casos con paroxetina; 3 con escitalopram; 2 con fluoxetina; 2 con venlafaxina, y 1 con sertralina. Los días de tratamiento previo a la asociación con ISRS e ISRN fueron de media 136,1 (15-510) días.

La dosis de TZD administrada en la visita basal fue en 10 pacientes con 50 mg/día y en 2, con 100 mg al día.

Se detectó una mejoría en los trastornos del sueño referida por los pacientes incluidos en el estudio, mediante el cuestionario del sueño. Con respecto a la calidad del sueño, todos los parámetros analizados (calidad del inicio y mantenimiento del sueño, la sensación de sueño profundo y la sensación de reparación y de descanso) mejoraron desde los primeros días del inicio del tratamiento asociado con TZD. El análisis estadístico de la calidad del sueño nos indicó una mejoría estadísticamente significativa con respecto a la visita basal en todos los controles analizados (p < 0,0001) (tabla 1). En cuanto a las paronirias, no hubo mejoría significativa.

Es preciso destacar que el número de horas de sueño nocturno aumentó con la administración de TZD; concretamente, los pacientes pasaron de una media de 5 a 7,5 h el día 42. Este aumento en las horas de sueño se detectó ya los primeros días del tratamiento y fue progresivo, según queda reflejado en la figura 1 y la tabla 1. Todos los cambios observados fueron estadísticamente significativos (p < 0,0001).

El análisis de las puntuaciones obtenidas mediante la escala de HAM-A indica que el tratamiento combinado con TZD mejoró la ansiedad, que pasó de moderada/grave a leve en la última visita. Sin embargo,



**Figura 1. Cuestionario de sueño. Horas totales de sueño nocturno desde el día 0 hasta el día 42 (fin del estudio) (n = 38).**

en todas las visitas se mostró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la visita basal ( $p < 0,0001$ ) en todos los casos (tabla 1).

La depresión también se analizó como variable secundaria. Las puntuaciones medias obtenidas con la escala de ZUNG-D se muestran en la tabla 1. Se puede observar que, tras el tratamiento combinado con TZD, aparece una mejoría en las medias de los valores de los trastornos depresivos. Los pacientes presentaron una reducción en la puntuación de la escala de ZUNG-D en los días 7, 21 y 42 con respecto a la visita basal. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$  con la prueba de la *t* de Student) los días 21 y 42. Los pacientes pasaron de una situación de depresión media al principio del tratamiento asociado a una subclínica con variantes normales en la visita del día 21 (puntos de corte según validación española)<sup>44</sup>.

Respecto al análisis de los datos aportados por el cuestionario SF-12 sobre la calidad de vida física del paciente, no sufrió variaciones tras el tratamiento combinado con TZD. Sin embargo, se puede observar que la calidad de vida mental de los pacientes ha aumentado considerablemente tras la administración de TZD, ya que pasamos de una puntuación de 27 en la visita basal a 46,8 puntos en la última visita del paciente; las diferencias fueron estadísticamente significativas en todos los días analizados, comparados con la visita basal (tabla 1).

La valoración final (ICG), realizada el día 42, mostró que todos los individuos que participaron en el estudio presentaron alguna mejoría, que variaba de ligeramente mejor en el 31% de los pacientes, bastante mejor en el 42,1% y mucho mejor en el 26,3% restante. No ha habido ningún paciente que presentara un empeoramiento clínico general.

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio corroboran la eficacia de la TZD en el tratamiento de los trastornos del sueño. El alivio en la sintomatología del insomnio ocurre al poco tiempo de empezar el tratamiento. En el primer día que se analiza dicho trastorno (día 7) ya hay una diferencia estadísticamente significativa con respecto al día basal ( $p < 0,0001$ ).

De hecho, el alivio inicial del insomnio en los pacientes con depresión, junto con el alivio de otros síntomas, puede aumentar el seguimiento del tratamiento y aumentar el rendimiento durante el día y el funcionamiento general, mientras que el alivio completo del insomnio puede mejorar el pronóstico<sup>26</sup>.

Las subescalas del sueño mostraron mejoría clínica significativa en todos los parámetros analizados: calidad

de inicio y mantenimiento del sueño, la sensación de sueño profundo y la sensación de reparación y descanso. Las horas de sueño también presentaron esta misma tendencia, concretamente los pacientes pasaron de dormir 5 h de media a 7,5 h el último día del estudio. El hecho de que la TZD haya mostrado efectos beneficiosos en los patrones del sueño, objetivo y subjetivo, y en la calidad de los despertares ya había sido referido<sup>26</sup>.

Aunque los parámetros primarios de evaluación fuesen el insomnio y la ansiedad, la cual remitió con significación estadística, la combinación con TZD también ha evidenciado una mejoría estadísticamente significativa en la escala de ZUNG-D en el día 21. Este dato puede tener una explicación en que la TZD, como los demás antidepresivos, empieza a mostrar sus efectos en la depresión a partir de los primeros 10-15 días. Posiblemente la combinación evidencie su efecto antidepresivo a partir de entonces.

La calidad de vida, en su subescala física, muestra que el paciente no ha sufrido variaciones significativas tras el tratamiento con TZD. A este respecto, cabe manifestar que el punto de partida, en general, en la visita basal no evidenciaba una marcada alteración en esta subescala. Por otro lado, se puede observar que la subescala de calidad de vida mental aumentó considerablemente tras los 42 días de administrar TZD. Estos datos indican que la depresión estaba debidamente controlada con el tratamiento inicial y que la mejoría del sueño aportada por la TZD provocó una apreciación positiva en los parámetros de las escalas de medición de la depresión y ansiedad. Los componentes emocional y de sensaciones vitales, valorado por la subescala de calidad de vida mental, también evolucionaron positivamente al añadir TZD al tratamiento con ISRS o ISRN.

Una valoración final mediante la escala ICG planteó mejorías en todos los pacientes. No ha habido ningún paciente que presentara un empeoramiento clínico general.

La introducción de TZD se ha hecho progresivamente, iniciándose habitualmente con 100 mg por la noche. Aunque en muchos casos se utilizó una medida más conservadora con dosificaciones iniciales de 50 mg. Sólo en un caso la dosis inicial fue de 150 mg. Con respecto a la evolución de las posologías durante los días de tratamiento, éstas fueron dispares y acordes con la evolución clínica del tratamiento. En determinados casos, hubo reducción de la dosis de ISRS o ISRN a partir de la visita del día 21. Por lo que respecta a la TZD, los ajustes de dosis no fueron uniformes y hubo casos en que se la incrementó a partir del día 7 y se mantuvo hasta los 42 días o se redujo. No es posible extraer alguna conclusión con respecto a cierta uniformidad en pautas posológicas.

Es conocido que la TZD presenta un perfil de seguridad favorable. Los efectos adversos con trazodona pu-

blicados fueron generalmente leves o moderados, los más frecuentes: somnolencia, seguidos por aturdimiento, mareos y cefalea. La incidencia de al menos un efecto adverso varió en éstos desde un mínimo del 8%, en pacientes que comunicaron somnolencia<sup>45</sup>, a un máximo del 64% de pacientes que informaron de náuseas como el principal efecto secundario<sup>46</sup>.

En otros estudios, la incidencia de efectos adversos fue variable: aturdimiento en un 12%<sup>47</sup>, efectos “antico-linérgicos” en un 19%, comparable con el grupo placebo (22%)<sup>48</sup>, somnolencia/sedación en un 55%<sup>49</sup>, sedación, aturdimiento y cefalea en un 34%<sup>50</sup>, mareos en un 25-35% y cansancio/somnolencia en un 21-26%<sup>51</sup>, somnolencia (13-18%), cefalea (5-7%) y aturdimiento (1-6%)<sup>52,53</sup>.

En un estudio<sup>47</sup>, se informó de que ninguno de los tratamientos con TZD o placebo incrementó las constantes cardíacas o mostró efectos significativos en el ECG en pacientes deprimidos geriátricos, mientras el tratamiento con imipramina incrementó los valores cardíacos y se asoció con mayores complicaciones aisladas del ECG.

En el presente estudio la TZD fue bien tolerada. Sólo 4 de los 50 pacientes incluidos con intención de tratar abandonaron el estudio por efectos adversos. Éstos fueron efectos adversos leves (sedación y mareos). De los demás abandonos, 8 lo fueron por falta de seguimiento.

Por lo tanto, estos 12 pacientes no han sido incluidos en el estudio, por no completarlo, ya que la mayoría acudió únicamente a la visita basal y en algunos casos a las primeras 2 visitas.

Los datos epidemiológicos y el diagnóstico inicial, así como los ISRS e ISRN empleados en el estudio y las dosis utilizadas de TZD, no presentaron diferencias entre los casos incluidos con intención de tratar y los que finalmente se ha podido analizar.

Con independencia de los resultados comentados, debemos pensar que el tamaño de la muestra analizada es pequeño (38 pacientes) para sacar conclusiones, teniendo en cuenta además la metodología y el tipo de estudio diseñado. El tratamiento previo con diferentes antidepresivos, distintas dosis y distintos tiempos también introducen elementos de posible distorsión. Por lo que son necesarios estudios que incluyan a más pacientes y puedan aportar datos estratificados.

Los datos obtenidos hasta el momento apuntan a que combinar TZD con otros antidepresivos como los ISRS y los ISRN en pacientes deprimidos es beneficioso y mejora tanto la depresión como el insomnio y la ansiedad. No ha sido objeto de este estudio analizar las posibles causas del insomnio que presentaban los pacientes deprimidos previamente tratados, que se podría atribuir a síntomas residuales de la depresión.

En general, estos resultados apuntan a que, en la práctica clínica diaria, el insomnio que presentan los pacien-

tes deprimidos tratados con ISRS e ISRN puede llegar a ser controlado con TZD, y se puede reducir el uso de otros fármacos de prescripción en estos casos, como benzodiacepinas y determinados hipnóticos que suelen inducir habituación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stahl SM. Essential psychopharmacology Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
2. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 4:5-24.
3. Furlan PM, Picci RL, Lazaarini R, et al. Trazodone: metanalisi dei dati di efficacia nel trattamento della depressione e nuove prospettive terapeutiche. Proceedings of the Congress “Farmaci Innovativi: gli Antidepressivi”. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003.
4. Patten SB. The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression. *Can Med Assoc J*. 1992;146:1177-82.
5. Goldberg HL, Finnerty RJ. Trazodone in the treatment of neurotic depression. *J Clin Psychiatry* 1980;41:430-4.
6. Beasley CM Jr, Dornself BE, Pultz JA, et al. Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects. *J Clin Psychiatry*. 1991;52:294-9.
7. Namiki M, Eiji M, Minemoto H, et al. A clinical phase III study of SME3110 (fluoxetine maleate) in depressed patients at the Department of Internal Medicine. A double blind, comparative study with trazodone hydrochloride. *J Clin Psychiatry*. 1996;12:651-77.
8. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, et al. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1139-46.
9. Tsutsui SA, Okuse S, Sasaki D, et al. A clinical evaluation of sertraline hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of depression and depressive state. *Jpn J Neuropsychopharmacol*. 1997;19:549-68.
10. Papakostas G, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry*. 2007;22:444-7.
11. Levi G. Depressive disorder in pre-adolescence: comorbidity or different clinical subtypes? (A pharmacological contribution). *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1997;34:187-94.
12. Rickels K. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:884-95.
13. Stella S. L'uso del trazodone per via endovenosa: uno studio clinico. *Rivista di Psichiatria*. 2001;35:1-7.
14. Sulzer DL. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997;5:60-9.
15. Zubietta JK. Acute and chronic administration of trazodone in the treatment of disruptive behavior disorders in children. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12:346-51.
16. Ansseau M. Trazodone in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry*. 1993;54:189-91.
17. Rickels K. Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;141:1-5.
18. Janiri L. Adjuvant trazodone in the treatment of alcoholism: an open study. *Alcohol Alcohol*. 1998;33:362-5.

19. Le Bon O. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23:377-83.
20. Fink HA. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2003;92:441-6.
21. Gartrell N. Increased libido in women receiving trazodone. *Am J Psychiatry.* 1986;143:781-2.
22. Kurt U. The efficacy of anti-serotonergic agents in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol.* 1994;152:407-9.
23. Montorsi F. Effect of yohimbine-trazodone on psychogenic impotence: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology.* 1994;44:732-6.
24. Sáenz de Tejada I. Pathophysiology of prolonged penile erection associated with trazodone use. *J Urol.* 1991;145:60-4.
25. Ware JC. The acute effects of nefazodone, trazodone and buspirone on sleep and sleep-related penile tumescence in normal subjects. *Sleep.* 1994;17:544-50.
26. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 17:28-31.
27. Saletu B. Pharmacologic profiles of typical and atypical antidepressants. En: Costa E, Racagni G, editores. *Typical and atypical antidepressants; clinical practice.* New York: Raven Press; 1982. p. 257-68.
28. Yamadera H, Nakamura S, Suzuki H, et al. Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;52:439-43.
29. Montgomery I, Oswald I, Morgan K, Adam K. Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16:139-44.
30. Walsh JK, Erman M, Erwin CW, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1998;13:191-8.
31. Mouret J, Lemoine P, Minuit MP, et al. Effect of trazodone on the sleep of depressed subjects – a polygraphic study. *Psychopharmacology.* 1988;95 Suppl:S37-43.
32. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1069-72.
33. Brunello N, Armitage R, Feinberg I, et al. Depression and sleep disorders: Clinical relevance, economic burden and pharmacological treatment. *Neuropsychobiology.* 2000;42:107-19.
34. Oberndorfer S, Saletu-Zyhlarz G, Saletu B. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on objective and subjective sleep quality. *Neuropsychobiology.* 2000;42:69-81.
35. Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, et al. Insomnia related to dysthymia: Comparison with normal controls and acute therapeutic trials with trazodone. *Neuropsychobiology.* 2001;44:139-49.
36. Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, et al. Insomnia in depression: Differences in objective and subjective sleep and awakening quality normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26:249-60.
37. Saletu-Zyhlarz GM, Anderer P, Arnold O, Saletu B. Confirmation of the neurophysiologically predicted therapeutic effects of trazodone on its target symptoms depression, anxiety and insomnia by postmarketing clinical studies with a controlled-release formulation in depressed outpatients. *Neuropsychobiology.* 2003;48:194-208.
38. Doogan DP. Tolerability and safety of sertraline: experience world-wide. *Int Clin Psychopharmacol.* 1991;6 Suppl 2:47-56.
39. Falk WE, Rosenbaum JF, Otto MW, et al. Fluoxetine versus trazodone in depressed geriatric patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1989;2:208-14.
40. Murdoch D, McTavish D. Sertraline a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs.* 1992;44:604-24.
41. Newhouse PA, Krishnan KRR, Doraiswamy PM, et al. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:559-68.
42. Rascertti K. Drug utilization review of concomitant use of specific serotonin reuptake inhibitors or clomipramine with antianxiety/sleep medications. *Clin Ther.* 1995;17:786-90.
43. Bertschy G, Ragama-Pardos E, Muscivico M, et al. Trazodone addition for insomnia in venlafaxine-treated depressed inpatients: a semi-naturalistic study. *Pharmacol Res.* 2005;51:79-84.
44. Conde V, Escriba JA, Izquierdo J. Evaluación estadística y adaptación castellana de la escala autoaplicada para la depresión de Zung. *Arch Neurobiol.* 1970;33:185-206.
45. Feighner JP. Maintenance antidepressant therapy: a double-blind comparison of Trazodone and imipramine. *J Clin Psychopharmacol.* 1981;1 Suppl 6:45-8.
46. Blacker R. The drug treatment of depression in general practice: a comparison of nocturnal administration of Trazodone with mianserin, dothiepin and amitriptyline. *Psychopharmacology.* 1988;95:S18-24.
47. De Wilde J. Trazodone versus amitriptyline. A multicentre, double-blind trial in patients hospitalized for depression. *Acta Therapeutica.* 1987;13:439-53.
48. Gershon S. Evaluation of Trazodone in the treatment of endogenous depression: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Psychopharmacol.* 1981;1 Suppl 6:39-44.
49. Fabre LF. Trazodone efficacy in depression: a double-blind comparison with imipramine and placebo in day-hospital type patients. *Curr Ther Res.* 1979;25:827-34.
50. Perry PJ. A comparative trial of fluoxetine versus Trazodone in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry.* 1989;50:290-4.
51. Moon CAL. Efficacy and tolerability of controlled-release Trazodone in depression: a large multicentre study in general practice. *Curr Med Res Opin.* 1990;12:160-8.
52. Wheatley D. Trazodone in depression. *Int Pharmacopsychiatry.* 1980;15:240-46.
53. Wheatley D. Trazodone: alternative dose regimens and sleep. *Pharmacotherapeutica.* 1983;3:607-12.