

Avances y controversias en el tratamiento farmacológico de la depresión

R. Llop Rius, D. Rodríguez Cumplido,
I. Danés Carreras y D. Capellà Hereu

Fundació Institut Català de Farmacología. Barcelona. España.

Introducción

En este artículo se revisan algunos estudios publicados durante los años 2000 y 2001 sobre diferentes aspectos del tratamiento farmacológico de la depresión. Los estudios se identificaron a partir de la base de datos bibliográfica informatizada «Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud» (SIETES), base de datos de información en lengua castellana sobre terapéutica, auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que incluye citas bibliográficas seleccionadas a partir de unas 150 revistas médicas tanto nacionales como internacionales (www.sietes.org). Se realizó una búsqueda con la palabra clave «depresión» durante los años 2000 y 2001. Se seleccionaron artículos originales sobre ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios observacionales analíticos o descriptivos realizados en atención primaria.

Terapéutica Diagnóstico Pronóstico Etiología Prevención

Eficacia de la hierba de San Juan en el tratamiento de la depresión

El *Hypericum perforatum* o hierba de San Juan es una planta aromática perenne, cuyo extracto se utiliza en estados de decaimiento, astenia, pérdida de interés, cansancio y trastornos del sueño. El mecanismo de acción antidepresiva no es bien conocido. Posee hasta 10 sustancias con actividad biológica, de las que las más conocidas son la hipericina, que actúa como débil inhibidor de la MAO, y la hiperforina, que produce un débil efecto inhibidor de la recaptación de serotonina, dopamina,

Correspondencia:
Roser Llop Rius.
Institut Català de Farmacología.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona. España.

Correo electrónico: ed@icf.uab.es

noradrenalina, glutamato y GABA. Aunque los resultados de diversos estudios han mostrado su eficacia frente a placebo y a otros antidepresivos¹, el amplio uso de la hierba de San Juan deriva a menudo del intento de evitar los efectos indeseados derivados del uso de otros antidepresivos. Los ensayos que se presentan a continuación son un ejemplo de la investigación reciente que se realiza con este producto.

Woelk H, for the Remotiv/Imipramine Study Group. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:536-9.

Objetivo. Comparar la eficacia y tolerabilidad de un extracto de hierba de San Juan con la de imipramina en pacientes con depresión leve o moderada.

Método. Se trata de un ensayo clínico con 324 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 75 mg de imipramina dos veces al día o 250 mg una vez al día de un extracto de hierba de San Juan durante 6 semanas. Se evaluaron las puntuaciones en la escala de Hamilton, así como en otras escalas de evaluación clínica global.

Resultados. Entre los 157 pacientes tratados con hipérico, las puntuaciones medias en la escala de Hamilton disminuyeron de 22,4 a 12,0, mientras que en el grupo tratado con imipramina se redujeron de 22,1 a 12,75. Las modificaciones en la escala de valoración clínica global también fueron similares entre los pacientes de los 2 grupos. Ninguna de las diferencias observadas fue significativa excepto para la subescala de ansiedad-somatización de Hamilton, en la que se observó una superioridad significativa en el grupo asignado a hierba de San Juan. Las puntuaciones medias en la escala de tolerabilidad (1-5) fueron significativamente mejores para hipérico (1,67) que para imipramina (2,35). Se presentaron efectos indeseados en un 39% de los pacientes asignados a hipérico y en un 63% de los pacientes tratados con imipramina. Un 3% y un 16%, respectivamente, tuvieron que retirarse del estudio por efectos indeseados.

Conclusiones. Según los autores estos resultados sugieren que el extracto de hipérico es terapéuticamente equivalente a imipramina al cabo de 6 semanas, pero la tolerabilidad es mejor.

Comentario

Este es el ensayo con mayor número de pacientes en el que se ha mostrado una eficacia comparable entre la hierba de San Juan y un antidepresivo de referencia como la imipramina. Sin embargo, ha sido objeto de numerosas críticas, entre las que destaca la corta duración del ensayo (6 semanas), el hecho de que se compararon 6 semanas de tratamiento con hipérico frente a 5 semanas con imipramina, ya que la primera semana fue de escalada de dosis, lo que pudo dar lugar a que no se manifestaran totalmente los efectos terapéuticos de imipramina, y el hecho de que se compara con un antidepresivo tricíclico de los denominados de primera generación (amitriptilina, imipramina), con efectos indeseados más frecuentes que otros antidepresivos. Además de estas consideraciones, al evaluar la importancia clínica de este ensayo debería también tenerse en cuenta que un 58,3% de los pacientes del ensayo se clasificó como de depresión leve. No se sabe si la mejoría clínica es diferente de placebo, ya que no existía un grupo

del ensayo con este tratamiento, lo que hubiera sido muy relevante dado el carácter leve del trastorno depresivo en la mayoría de los pacientes.

Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of Hypericum perforatum (St John's Wort) in major depressive disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1807-14.

Objetivos. Evaluar la eficacia y toxicidad del extracto de hierba de San Juan en el tratamiento de la depresión mayor.

Métodos. Se incluyeron 340 pacientes ambulatorios con depresión mayor moderada (puntuación en la escala de Hamilton de, por lo menos, 20). Los pacientes fueron aleatorizados a hierba de San Juan, placebo o sertralina (como comparador activo) durante 8 semanas. Según la respuesta clínica, la dosis de hipérico podía oscilar en 900-1.500 mg, y la de sertralina en 50-100 mg. Los pacientes que respondieron a la semana 8 mantuvieron el ciego durante 18 semanas más. La variable de eficacia fue el cambio en la puntuación de la escala de Hamilton al cabo de 8 semanas.

Resultados. La edad media fue de 40 años y alrededor de un 75% eran mujeres. Tras completar una semana de placebo, se excluyeron los pacientes con una mejoría superior al 25% en la escala de Hamilton. Ni sertralina ni hipérico fueron significativamente superiores a placebo en las variables de eficacia. El estimador de los cambios en la escala de Hamilton desde el inicio del tratamiento hasta las 8 semanas fue de -9,20 (IC del 95%, -10,5 a -7,89) para placebo frente a -8,68 (IC del 95%, -10,01 a -7,35) para hierba de San Juan ($p = 0,59$), y de -10,53 (IC del 95%, -11,94 a -9,12) para la sertralina ($p = 0,18$). Se obtuvo una respuesta completa en un 31,9% de los pacientes del grupo placebo, en un 23,9% de los pacientes tratados con hierba de San Juan ($p = 0,21$) y en un 24,8% de los asignados a sertralina ($p = 0,26$). La sertralina fue superior al placebo en los cambios de puntuación en la escala de impresión clínica global ($p = 0,02$), que fue una variable secundaria del estudio.

Conclusiones. Los autores concluyen que los resultados de este ensayo no permiten apoyar la eficacia de la hierba de San Juan en pacientes ambulatorios con depresión mayor moderada y ello podría deberse a una baja sensibilidad del ensayo.

Comentario

A la conclusión de los autores podríamos añadir que tampoco la sertralina parece eficaz en pacientes con depresión moderada o, en otras palabras, que la eficacia de sertralina o de hipérico es similar a la de placebo. No se sabe si las dosis utilizadas de hipérico y de sertralina eran comparables ya que no está claramente definida la dosis terapéutica de hipérico, aunque comparando con otros ensayos clínicos parece que la dosis utilizada se encuentra en el límite alto. Por otra parte, la dosis de sertralina utilizada no es la más alta recomendada.

Terapéutica Diagnóstico Pronóstico Etiología Prevención

Seguridad de los antidepresivos

Los efectos indeseados de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) siguen un patrón diferente al de los tricíclicos por su mecanismo de acción. Entre los diversos ISRS no parecen existir diferencias en su eficacia, pero no disponemos de suficiente información

para suponer que presentan un perfil de efectos indeseados similar. Uno de los efectos adversos de frecuente aparición, como es la disfunción sexual, podría no presentarse de la misma manera en todos los fármacos del grupo.

Arias F, Padín JJ, Rivas MT, Sánchez A. Disfunciones sexuales inducidas por los inhibidores de la recaptación de serotonina. *Aten Primaria* 2000;26:389-94.

Objetivos. Valorar la incidencia de disfunción sexual asociada al uso de ISRS y comparar las diferencias entre diferentes antidepresivos ISRS en cuanto a su asociación con este efecto indeseado.

Métodos. Estudio observacional, prospectivo, que incluye 235 pacientes que iniciaron tratamiento con fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram o venlafaxina para cualquier diagnóstico susceptible de tratamiento y que tenían relaciones sexuales habituales con pareja estable. La evaluación se realizó antes de iniciar el tratamiento, al mes del inicio y en cada visita durante los 6 meses posteriores. Esta evaluación consistió en contestar un cuestionario autoadministrado y elaborado específicamente para el estudio que valoraba la disfunción sexual inducida por la enfermedad y por el tratamiento, el tipo de disfunción, la libido, la frecuencia de las relaciones, la satisfacción, la capacidad de alcanzar el orgasmo y, en los varones, la dificultad en la erección o la eyaculación.

Resultados. Ciento cuarenta y siete pacientes (62,6%) comunicaron algún tipo de disfunción sexual durante el seguimiento. Las situaciones más frecuentes fueron retraso en el orgasmo o anorgasmia (111 pacientes), disminución de la libido (106 pacientes), descenso en la frecuencia de las relaciones (102 pacientes), alteración en la fase de excitación (90 pacientes) y dificultades en la erección o eyaculación retardada (46 pacientes). En un 78,2% de los pacientes la alteración persistió o empeoró durante el seguimiento. Un 38,8% de los pacientes valoró que la disfunción sexual había interferido en su relación de pareja en un grado moderado-grave. Los pacientes tratados con paroxetina, sertralina y venlafaxina mostraron mayor afectación (75-80%) que los que recibieron citalopram o fluoxetina (29-39%).

Conclusiones. Los autores concluyen que la disfunción sexual es uno de los efectos indeseados más frecuentes asociados a la administración de antidepresivos ISRS. Por este motivo es necesario tenerlo en cuenta en el seguimiento de los pacientes sexualmente activos.

Comentario

En nuestro mercado farmacéutico disponemos de numerosos antidepresivos ISRS. Entre éstos no parece que haya muchas diferencias de eficacia, por lo que su perfil de toxicidad podría ser un elemento a tener en cuenta para seleccionar un principio activo de este grupo farmacológico. Las diferencias entre ellos en la capacidad de producir disfunción sexual podrían condicionar su selección en determinados pacientes. Sin embargo, las diferencias detectadas en este estudio se han de interpretar con cautela, ya que su diseño no permite evaluar diferencias entre los fármacos utilizados. Probablemente esto explicaría la discordancia respecto a los resultados de otra publicación².

Terapéutica Diagnóstico Pronóstico Etiología Prevención

Tratamiento de la distimia

Según el DSM-III, la distimia es un trastorno depresivo de naturaleza crónica y de menor gravedad que la depresión mayor. Aunque los sínto-

mas de distimia son menos graves que los de la depresión mayor, pueden comportar un cierto grado de disfunción social que lleve a los pacientes a solicitar tratamiento, aunque algunos pacientes pueden mantenerse sin tratamiento muchos años y otros, incluso con tratamiento, pueden presentar una respuesta parcial. Dada la prevalencia de esta entidad, y considerando que se asocia a un elevado uso de recursos médicos y sociales, queda claro que es necesario un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado, básicamente desde el ámbito de la atención primaria.

Williams JW, Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care. A randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000;284:1519-26.

Objetivos. Comparar la eficacia del tratamiento farmacológico (paroxetina) con la psicoterapia en pacientes de edad avanzada con depresión menor o distimia según la escala de Hamilton.

Métodos. Ensayo clínico, doble ciego; 415 pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos de tratamiento: *a*) paroxetina a dosis inicial 10 mg/d hasta un máximo de 40 mg/d; *b*) psicoterapia, y *c*) placebo. El seguimiento fue de 11 semanas. Se evaluó la mejoría de los síntomas mediante una escala de 20 ítems (HSCL-20) con puntuaciones entre 0 y 4.

Resultados. Se incluyeron 415 pacientes. La edad media era de 71 años y un 41,5% eran mujeres. La mitad de los pacientes fueron diagnosticados de distimia y la otra mitad de depresión menor. Al inicio del ensayo la puntuación media de la escala de Hamilton fue de 13 y de 1,4 en la HSCL-D-20. Además presentaban una media de 3,4 enfermedades crónicas no psiquiátricas. Durante las 11 semanas de tratamiento todos los pacientes mejoraron. La disminución de los síntomas según la escala HSCL-D-20 fue de 0,61 para paroxetina (estadísticamente superior a placebo), 0,52 para psicoterapia (sin diferencias estadísticamente significativas respecto a paroxetina y placebo) y 0,40 para placebo. La tasa de remisión (puntuación < 7 en la escala de Hamilton) sólo se presenta para los pacientes que atendieron 4 o más de las 6 sesiones previstas de tratamiento y no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de tratamiento (40-50%).

Conclusiones. Los resultados de este ensayo clínico comparativo entre paroxetina y psicoterapia en pacientes geriátricos con depresión menor sugieren que la primera tiene un efecto moderado sobre los síntomas depresivos y la función cognitiva. Los efectos beneficiosos de la psicoterapia fueron menores, de inicio más lento, y más sujetos a variabilidad.

Comentario

El beneficio que aporta el tratamiento farmacológico, aunque es mayor que el de placebo y la psicoterapia, es muy discreto, por lo que a pesar de que las diferencias son estadísticamente significativas la relevancia clínica es dudosa. A pesar de que el número de pacientes incluidos es pequeño, un análisis de subgrupos indica que los resultados pueden ser diferentes según la función mental de los pacientes y si el diagnóstico es de distimia o de depresión menor.

Terapéutica Diagnóstico Pronóstico **Etiología** Prevención

Comorbilidad entre enfermedades crónicas y depresión

Los trastornos depresivos son frecuentes entre los pacientes que presentan una enfermedad de carácter físico y crónica, sobre todo

cuando ésta puede poner en peligro la vida o condiciona una alteración importante en la calidad de vida de los pacientes. Además la asociación de la depresión con ciertas enfermedades físicas puede modificar el pronóstico de éstas, incluso condicionar un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Esta asociación plantea a los clínicos la cuestión de iniciar o no tratamiento farmacológico. Es necesario disponer de información sobre la relación real entre la depresión y la enfermedad de carácter físico, así como de la eficacia del tratamiento farmacológico y de aspectos tan importantes como cuándo se ha de considerar el tratamiento, cuándo se ha de iniciar y cuál ha de ser su duración.

Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, Bagiella E, Sloan RP. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1766-71.

Objetivos. Evaluar el efecto de la depresión sobre los episodios cardíacos y no cardíacos en pacientes que se someten a una intervención quirúrgica de *bypass* aortocoronario.

Métodos. En un estudio prospectivo, se siguió durante un año a 207 varones y 102 mujeres sometidos a cirugía de *bypass* coronario. La depresión se evaluó mediante entrevista con un cuestionario estructurado (pauta de entrevista diagnóstica) y un cuestionario (inventario de depresión de Beck) antes del alta hospitalaria. Los episodios cardíacos fueron angina o insuficiencia cardíaca que requerían ingreso hospitalario, IAM, paro cardíaco, angioplastia coronaria transluminal percutánea, repetición de la cirugía de cortocircuito y mortalidad cardíaca. Los episodios no cardíacos fueron todas las demás causas de reingreso o de mortalidad.

Resultados. Sesenta y tres pacientes (20%) cumplían los criterios diagnósticos de enfermedad depresiva mayor según el DSM-IV. Al cabo de 12 meses, 17 de estos pacientes (27%) habían presentado un episodio cardíaco, comparado con 25 de 246 (10%) de los que no presentaban depresión al inicio ($p < 0,0008$). Cinco variables mostraron una asociación univariada significativa con el riesgo de episodios cardíacos: sexo, vivir solo, baja fracción de eyeción ($< 0,35$), duración de la estancia hospitalaria y depresión. En un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluía estas 5 variables más otras 2 indicativas de la gravedad de la enfermedad cardíaca, la enfermedad depresiva mayor (RR, 2,3; IC del 95%, 1,17-4,56), la baja fracción de eyeción (RR, 2,3; IC del 95%, 1,07-5,03) y el sexo femenino (RR, 2,4; IC del 95%, 1,24-4,44) se asociaron de manera significativa con el riesgo de episodios adversos.

Conclusiones. Hay una asociación entre depresión y presentación de episodios cardíacos en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de *bypass* aortocoronario. Sin embargo, no se observó que la depresión fuera un factor predictivo de la mortalidad ni de la tasa de ingresos hospitalarios.

Comentario

Hasta ahora, la asociación entre depresión e incremento de los episodios adversos cardiovasculares ha sido investigada en estudios de cohortes, en pacientes sometidos a cateterización o en pacientes que han presentado un IAM. Este estudio muestra que la depresión es un importante factor de riesgo independiente de episodios cardíacos en los pacientes tratados con cirugía de *bypass* coronario.

Bibliografía

1. Linde K, Ramírez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996;313: 253-8.
2. Ekselius L, Von knorring L. Effect on sexual function of long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients treated in primary care. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:154-60.

Conclusiones

- Son necesarios estudios que evalúen la eficacia de la hierba de San Juan en diferentes subgrupos de pacientes, de manera que podamos determinar con mayor precisión su lugar en terapéutica.
- Sólo estudios comparativos sobre la eficacia y la toxicidad de los diferentes ISRS nos pueden ayudar a la adecuación del tratamiento con los diferentes fármacos de dicho grupo.
- En el abordaje terapéutico de la distimia es necesario precisar el diagnóstico para poder ajustar el tratamiento.
- La comorbilidad entre las enfermedades crónicas y la depresión es un área de trabajo interesante para el médico que trabaja en atención primaria, que podría ayudar no sólo a mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas, sino incluso a mejorar el pronóstico de dichas enfermedades.

Fe de errores

En la revista ATENCIÓN PRIMARIA 2002;30:655-61, en el artículo «El Proyecto BIFAP: Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria», se omitió por error el nombre de uno de los componentes del Comité Científico, el Dr. M. Merino, representante en el Comité de la Asociación de Pediatría de Atención Primaria.