

Efectividad de los nuevos antidepresivos frente a los clásicos inhibidores de la recaptación de la serotonina

La depresión mayor afecta a más del 15% de la población adulta en algún momento de su vida y hasta al 25% de las mujeres^{1,2}. Es un síndrome complejo en el que pueden incluirse desde estados de ánimo claramente reactivos a problemas biográficos o a dificultades de interacción con el entorno, hasta trastornos debidos a factores biológicos congénitos con mayor o menor carga genética familiar, o adquiridos a causa de enfermedades intercurrentes o de tratamientos farmacológicos depresógenos. Por tanto, son situaciones clínicas debidas a una amplia variedad de factores etiológicos que responden de forma diferente a los tratamientos. En principio, la respuesta a los tratamientos farmacológicos sería mejor en las depresiones con importantes componentes biológicos y menos clara en las más reactivas².

El tratamiento de la depresión abarca farmacoterapia, psicoterapia y la combinación de ambas. Hasta el momento no hay datos acerca de la superioridad de una de ellas sobre las otras, si bien el tratamiento combinado parece ser el que proporciona la percepción global de mejor respuesta terapéutica². En la mayoría de los casos, la farmacoterapia es el tratamiento más accesible y utilizado por los clínicos. Su objetivo no debe estar enfocado únicamente hacia el tratamiento agudo del episodio inicial, ya que también debe prevenir las recidivas y recurrencias que con frecuencia aparecen en estos trastornos³.

La aparición en la década de los noventa de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), junto con un cambio en el modelo de la atención psiquiátrica, con un mayor contacto con atención primaria, han llevado al incremento constante de la utilización de antidepresivos⁴ comentado recientemente en esta revista. Los mismos autores reflexionaban en otro artículo sobre los factores que incidían directamente en el incremento de la utilización de antidepresivos, como la ampliación del número de indicaciones y del rango de edad de los pacientes, la aparición constante de nuevas moléculas que se acompañan de gran presión comercial, la ampliación de indicaciones que no constituyen una entidad clínica, y la mayor demanda de la población por procesos relacionados con ansiedad y depresión o por disminución del nivel de tolerancia a la frustración, en donde los fármacos se utilizan como solución a los problemas personales y sociales⁵. En este entorno es lógico preguntarse si su aportación en eficacia y tolerabilidad es relevante, y cuál es su lugar en la terapéutica.

Los ISRS y los nuevos antidepresivos se utilizan en la depresión y en algunas variantes del trastorno de ansiedad. Su mecanismo de acción consiste en incrementar la neurotransmisión en el espacio sináptico, principalmente disminuyendo la recaptación de los neurotransmisores, aunque en el caso de mirtazapina el principal mecanismo de acción es la estimulación de la liberación de neurotransmisores al espacio sináptico. Dependiendo de los neurotransmisores afectados, los antidepresivos han sido asignados a diferentes grupos (tabla 1).

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática⁶ sobre la eficacia y la seguridad de los nuevos antidepresivos frente a los ISRS en el trastorno de depresión mayor en la que se han evaluado los resultados primarios, y no sólo los intermedios. De los 894 estudios no duplicados, sólo en 46 la asignación había sido aleatoria, con 52 comparaciones entre fármacos. Cabe destacar que, de la gran cantidad de estudios que se llevan a cabo, muy pocos tienen validez para la toma de decisiones. En este caso, sólo la tienen el 5% de los estudios iniciales.

Duración de los estudios

El tiempo de observación del estudio es fundamental para valorar la aportación de los nuevos antidepresivos pues, aunque bastan períodos de 8-12 semanas para evaluar la remisión del episodio inicial, se necesita más tiempo para comprobar la prevención de recaídas y los resultados en tratamientos de mantenimiento (6 a 12 meses), y todavía más si se tiene en cuenta que el fin último debe ser la remisión completa y la prevención de nuevos eventos en pacientes con episodios recurrentes (más de 12 meses)³. Sin embargo, en la revisión mencionada, un 60% de los estudios tuvo una duración inferior a 12 semanas, y como mucho, fueron de 8 semanas en el caso de los nuevos antidepresivos⁶.

Estudios comparativos entre ISRS

En los diferentes ensayos clínicos realizados en pacientes con depresión mayor en los que se comparan entre sí la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina, no se han encontrado diferencias significativas que apoyen la superioridad clínica de alguno de ellos sobre los demás⁶. A pesar de ello, en uno de los estudios se apuntó una modesta significación estadística a favor de sertralina respecto a la fluoxetina en actividad, y en otro estudio se identificó

TABLA 1
Clasificación de los antidepresivos según los neurotransmisores afectados

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)	Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram
Inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN)	Venlafaxina, duloxetina
Inhibidores de la recaptación de la noradrenalina y dopamina (IRND)	Bupropión
Inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina (ISRNA)	Reboxetina
Modulador de la noradrenalina y serotonina (NaSSA)	Mirtazapina

una mayor rapidez de acción del citalopram respecto a la fluoxetina, pero en ambos casos sin relevancia clínica suficiente.

El escitalopram (isómero S de citalopram) se ha comparado con el citalopram, sin que se haya demostrado de forma consistente su superioridad. Pese a ello, desde su comercialización su uso se ha incrementado de forma considerable, lo que podría corresponder más a una estrategia comercial ante la pérdida de la patente de citalopram y la aparición de su genérico que a una superior eficacia⁷.

Hasta este momento, ninguno de los ISRS ha demostrado una superioridad respecto a los otros para el tratamiento de la depresión más prevalente en atención primaria, por lo que cualquiera de ellos puede ser una elección adecuada en estos pacientes. Sin embargo, para pacientes depresivos hospitalizados se mantendrían como primera elección los antidepresivos clásicos o tricíclicos⁸, y especialmente la amitriptilina⁹.

Estudios comparativos entre los nuevos antidepresivos

La venlafaxina se ha comparado con la paroxetina, la fluoxetina, la sertralina y el escitalopram. En comparación con la fluoxetina, mostró un mejor resultado en la escala de HAM-D en 2 ensayos clínicos, pero no en otros 5. Fue superior a la sertralina en el único ensayo que los comparaba. En un estudio de 24 semanas de observación, no presentó diferencias significativas frente a la paroxetina.

La duloxetina, de reciente comercialización en nuestro país, se ha comparado frente a la fluoxetina y la paroxetina en estudios de corta duración (8 semanas), sin que se hayan demostrado ventajas. No hay ensayos clínicos que investiguen las diferencias en la eficacia y la tolerabilidad frente a la venlafaxina, probablemente su comparador lógico, pues su mecanismo de acción es similar.

El bupropión y la mirtazapina no han mostrado diferencias significativas al compararlos con paroxetina, fluoxetina y sertralina⁶.

Por lo tanto, se puede concluir que tampoco en el caso de estos nuevos antidepresivos se ha demostrado una clara superioridad respecto a los demás.

Calidad de vida y rapidez de acción

Ante esta situación, se ha buscado que las nuevas moléculas se diferencien en aspectos como la calidad de vida o el

inicio de la acción. En 9 ensayos se examinaron las diferencias en calidad de vida, sin que se observaran diferencias significativas para ningún ISRS. La calidad del sueño fue mejor con fluvoxamina que con fluoxetina⁶. La mirtazapina comenzó su acción antes que la fluoxetina, la sertralina o la paroxetina, aunque sin diferencias en su eficacia a los 12 meses.

Seguridad y tolerabilidad

Finalmente, es frecuente que los aspectos relacionados con la seguridad y la tolerabilidad sean los principales motivos de elección del fármaco. A pesar de ello, únicamente en el 13% de los estudios se utilizó un método estándar para evaluar los efectos adversos⁶. La venlafaxina se ha relacionado con incrementos de la presión arterial, por lo que se debe ser muy prudente al utilizarla en ancianos. La mayor incidencia de diarrea se observó con sertralina, los vértigos con venlafaxina, la cefalea y el insomnio con bupropión, y las náuseas con fluvoxamina y sertralina. En cuanto a la disfunción sexual, la mayor incidencia se produjo con paroxetina, sertralina y mirtazapina, y la menor, con bupropión. Los pacientes que registraron mayor incremento de peso tomaban paroxetina o mirtazapina, y los que menos, fluoxetina.

El riesgo de suicidio y autolesiones está incrementado *per se* en la depresión. La MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) no ha hallado datos suficientes para asociar el uso de antidepresivos en adultos con un incremento en la tasa de suicidios, aunque sí con una mayor incidencia de autolesiones¹⁰.

Limitaciones de los estudios

Las limitaciones de los estudios con los nuevos antidepresivos son básicamente tres: *a)* publicaciones incompletas que hace imposible realizar un análisis cuantitativo para muchas comparaciones entre medicamentos; *b)* calidad inadecuada de las publicaciones, y *c)* sesgos de publicación, debido a que la mayoría de los estudios están esponsorizados por compañías farmacéuticas⁶.

Guías, revisiones y posición de agencias de evaluación

La Agencia Sueca de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SBU) ha realizado una revisión sistemática del tratamiento de los trastornos de ansiedad con antidepresivos, y no

han encontrado datos suficientes que permitan comparar la eficacia de los nuevos antidepresivos frente a los ISRS¹¹. La Guía de Práctica Clínica de la universidad de Michigan¹², NICE¹³ o recientes revisiones¹⁴ concluyen que ningún antidepresivo es superior a otro en términos de eficacia o tiempo de respuesta, y que la selección del antidepresivo debe basarse en el perfil de tolerabilidad, la comorbilidad psiquiátrica y el coste.

Las futuras investigaciones en farmacoterapia en pacientes con depresión deberían incluir estudios de mayor duración y calidad en los que las medidas de efectividad estuvieran basadas en resultados clínicamente relevantes. Los investigadores deberían definir *a priori* los estudios de seguridad y utilizar de forma consistente el método para su evaluación.

**Mónica Ausejo Segura^a, Antonio Sáenz Calvo^b
y Miguel Ángel Jiménez Arriero^c**

^aSubdirección General de Asistencia Farmacéutica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. España. ^bMedicina Interna. Atención Primaria. Centro de Salud Pozuelo 1. Servicio Madrileño de Salud. Madrid. España. ^cSección de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio Madrileño de Salud. Servicios de Salud Mental del Distrito de Arganzuela. Profesor Asociado de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Bibliografía

1. Kessler RC, Berglund P, Demler J, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). National Comorbidity Survey Replication JAMA. 2003;289: 3095-105.
2. Aragües M, Fernández I, Jiménez MA, Llorente P, Pereira M, Villasanté F. Recomendaciones para el manejo de los trastornos depresivos y de ansiedad en atención primaria. Recomendaciones farmacoterapéuticas en salud mental. Madrid: Consejería de Sanidad y Consumo Comunidad de Madrid; 2004.
3. The European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. CPMP/EWP/518/97, Rev 1, 2002 [accedido Feb 2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/051897en.pdf>.
4. Ortiz A, Lozano C. El incremento en la prescripción de antidepresivos. Aten Primaria. 2005;35:152-5.
5. Ortiz A, Lozano C, Fernández G. La evolución de la prescripción y los costes de los antidepresivos en un área de atención primaria (1996-2001). Semergen. 2005;31:456-61.
6. Hansen R, Gartlehner G, Lohr K, Gaynes B, Carey T. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. Ann Intern Med. 2005;143:415-26.
7. Health Research Group. Escitalopram (Lexapro): the sixth selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant. Worst Pills, Best Pills. 2003;9:5-7.
8. Barbui C, Guaiana G, Hotopf M. Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. Pharmacopsychiatry. 2004;37:93-7.
9. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD004186. DOI: 10.1002/14651858.CD004186.
10. The Management depression in Primary Care. MeRec Briefing, 31,200 [accedido Marzo 2006]. Disponible en: http://www.npc.co.uk/MeRec_Briefings/2005/Depression%20Briefing%20Final%20RGB.pdf
11. SBU. Treatment of anxiety disorders: a systematic review. Sweden: Swedish Council of Technology Assessment in Health Care; 2006 [accedido Feb 2006]. Disponible en: http://www.sbu.se/Filer/Content1/publikationer/1/Anxiety_summary.pdf
12. University of Michigan Health System. Depression. Ann Arbor (MI): University of Michigan health System, 2005 [accedido Marzo 2006]. Disponible en: <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/depression04.pdf>.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.
14. Ebmeier K, Bonaghey CD, Steele D. Recent developments and current controversies in depression. Lancet. 2006;367:153-67.