

Uso de mirtazapina en el trastorno de pánico

M. Teresa de Lucas Taracena y Francisco Montañés Rada

Servicio de Psiquiatría. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. España.

La mirtazapina es un antidepresivo con buena eficacia y pocos efectos adversos, pero también se ha señalado que ataca los síntomas de ansiedad en pacientes deprimidos. Se ha considerado que su mecanismo principal de acción para explicar esta eficacia es la mejora simultánea de la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica. Debido a los efectos adversos que se presentan a menudo con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con los antidepresivos tricíclicos (ATC) usados para tratar el trastorno de pánico, se ha usado mirtazapina en algunos estudios abiertos. Se discuten los resultados de estos estudios, principalmente los que comparan mirtazapina con los ISRS (fluoxetina, paroxetina), en cuanto a eficacia y tolerancia.

Palabras clave:
Mirtazapina. Trastorno de pánico. Eficacia. Efectos adversos.

Mirtazapine use in panic disorder

Mirtazapine is an antidepressant with good efficacy and few adverse effects. This drug has also been reported to target symptoms of anxiety in depressed patients. The main mechanism for this efficacy is believed to be enhancement of both noradrenergic and serotonergic transmission. Due to the adverse effects commonly associated with the selective serotonin uptake inhibitors (SSRIs) and tetracyclic antidepressants (TCAs) used to treat panic disorder, mirtazapine has been used in some open trials. In the present article, we discuss the results of these studies, mainly those comparing mirtazapine with SSRIs (fluoxetine, paroxetine) in terms of efficacy and tolerability.

Key words:
Mirtazapine. Panic disorder. Efficacy. Adverse effects.

ELEMENTOS TEÓRICOS

Fármacos usados clásicamente en el trastorno de pánico

El tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad constituye, sin duda, un reto para los profesionales. La indicación de las benzodiacepinas por sus propiedades ansiolíticas queda a veces en entredicho por su potencial de dependencia, riesgo nada desdeñable en este tipo de trastornos que tienden a presentarse de forma repetida y/o crónica. En el caso del trastorno de pánico, los fármacos de alta potencia como alprazolam, loracepam o clonacepam son eficaces a la hora de conseguir un alivio rápido de los síntomas¹, pero el cese del tratamiento suele acarrear un empeoramiento de éstos, cuando no una recaída completa².

Por otro lado, la coexistencia frecuente de síntomas depresivos y ansiosos, que refleja bien una comorbilidad

casual entre enfermedades diferentes, bien la presencia de una fisiopatología subyacente común a ambas, abrió paso al empleo de antidepresivos en los pacientes con trastornos de ansiedad, práctica que comenzó con el trastorno de pánico³. Los antidepresivos han mostrado que reducen la gravedad del pánico, eliminan los ataques y mejoran la calidad de vida global de los pacientes⁴. Inicialmente se usaron antidepresivos tricíclicos (ATC) terciarios con actividad dual serotoninérgica y noradrenérgica, como imipramina⁵ y clomipramina⁶, que demostraron su utilidad en diversos trastornos de ansiedad. Asimismo, casi todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se han mostrado eficaces en el trastorno de pánico y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Dos metaanálisis recientes^{7,8} encontraron que los ISRS y los ATC son igual de eficaces para reducir la gravedad del pánico y el número de ataques. En estos estudios, el 61% de pacientes estaba libre de ataques tras 6-12 semanas de tratamiento, comparado con el 41% de los pacientes de grupo control. La elección del antidepresivo suele basarse en la aceptación de los perfiles de efectos adversos del fármaco por parte del paciente, si bien la práctica habitual es la prescripción de ISRS debido a su mejor

Correspondencia: M.T. de Lucas Taracena.
Melilla, 29B, 1.^o A. 28005 Madrid. España.
Correo electrónico: pacoxmayte@yahoo.es

tolerancia y seguridad³. Y precisamente, la seguridad es lo que ha limitado el uso de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en el trastorno de pánico, a pesar de su eficacia teórica^{9,10}.

No obstante, la presencia de una proporción importante de pacientes que permanecen con síntomas usando ATC o ISRS, la latencia de respuesta que suele presentarse aun en caso de respuesta a ellos, así como las dificultades individuales de tolerancia a estos fármacos por parte de algunos pacientes, ha generado la necesidad de investigar acerca de la utilidad de otros antidepresivos, tales como la mirtazapina, en trastornos de ansiedad como el pánico. ¿Podría uno de estos fármacos, potencialmente útiles en el pánico, ser la mirtazapina?

Hipótesis serotoninérgica del trastorno de pánico

La hipótesis de una implicación de las vías serotoninérgicas (5-HT) en la patogénesis del trastorno de pánico no es reciente. Ya en 1988¹¹ se llevó a cabo un estudio doble ciego con fluvoxamina como ISRS y maprotilina como inhibidor de la recaptación de noradrenalina (NA), en 44 pacientes con trastorno de pánico. Se usaron 150 mg/día de un fármaco u otro durante 6 semanas. Se vio que la fluvoxamina fue un potente fármaco anti-pánico, que reducía significativamente desde la cuarta semana el número de ataques de pánico durante el tratamiento y el nivel de ansiedad también disminuyó respecto al nivel basal (tras un aumento inicial la primera semana del estudio). Asimismo, redujo los síntomas depresivos asociados, efecto que también mostró la maprotilina, que sin embargo se mostró ineficaz sobre el nivel de ansiedad. Estos datos contrastaron inicialmente con la idea generalizada de que los fármacos eficaces en el trastorno de pánico actúan modificando la función NA, pero abrió la investigación, hoy día fructífera, acerca de los distintos receptores 5-HT implicados en el trastorno de pánico¹².

Asimismo, a principios de la década de los noventa, otro estudio¹³ demuestra una mayor eficacia de la clomipramina (el ATC con mayor perfil 5-HT) en el trastorno de pánico, comparada con imipramina (ATC con un perfil mixto), en un estudio controlado con placebo. No sólo logró mayores reducciones en el número de ataques de pánico, sino también en la ansiedad entre episodios. Además, la necesidad de tomar diacepam como coadyuvante fue menor y los abandonos por intolerancia nulos.

Y precisamente también en la mitad de la década de los noventa es cuando se investiga el mecanismo de acción de la mirtazapina. Al hallazgo inicial de sus propiedades serotoninérgicas¹⁴ siguió la comprobación de su

mecanismo de acción mixto: noradrenérgico en receptores alfa-2¹⁵ y serotoninérgico en receptores 5HT-1A¹⁶.

Mecanismo de acción de la mirtazapina

La mirtazapina es un fármaco que mejora las neurotransmisiones noradrenérgicas (NA) y 5-HT directa e indirectamente¹⁷. El bloqueo con mirtazapina de receptores alfa-2 adrenérgicos presinápticos conduce a un aumento en la liberación de NA, lo cual potencia la función de los receptores alfa-1 adrenérgicos presentes en el soma de las neuronas 5-HT, cuya función es aumentar la liberación sináptica de serotonina, así se incrementa la transmisión 5-HT₁. Por otro lado, el bloqueo a largo plazo que ejerce la mirtazapina en los receptores postsinápticos alfa-2 en las neuronas 5-HT, mediante una regulación a la baja de estos receptores, va a incrementar la liberación de serotonina a la hendidura sináptica, al reducirse la inhibición de la liberación de serotonina.

Además, la mirtazapina bloquea los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ postsinápticos de las neuronas serotoninérgicas, y esto puede explicar la baja frecuencia de los efectos adversos típicos de los ISRS, como ansiedad, cefalea, insomnio, náuseas o disfunción sexual. Y además, precisamente el bloqueo de 5-HT₂ es el mecanismo de acción que se había invocado para explicar los efectos antipánico de otro antidepresivo, la nefazodona^{18,19}.

También tiene una escasa o nula afinidad por receptores dopaminérgicos, colinérgicos o alfa-1 adrenérgicos, si bien muestra una afinidad moderada por los histamínicos H1 que seguramente es la responsable de la ganancia de peso asociada a mirtazapina.

La mirtazapina, directamente, bloquea escasamente los receptores alfa-1 centrales y periféricos. El incremento en la transmisión 5-HT tiene efecto sólo en receptores 5-HT₁ postsinápticos, induciendo cambios en CREB (proteína transportadora de elementos de la liberación de AMPc), cambios que por otra parte pueden ser vía final común a muchos otros antidepresivos.

Uso de mirtazapina en la depresión con síntomas ansiosos

Durante la década de los noventa, los antidepresivos demostraron su eficacia en otros trastornos diferentes de la pura depresión mayor, tanto trastornos del espectro depresivo (como trastorno afectivo estacional, trastorno disfórico premenstrual, depresión con rasgos atípicos o depresión breve recurrente) como trastornos de ansiedad: pánico, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno por estrés postraumático (TEPT) o TOC. En este sentido, se está investigando la utilidad de mirtaza-

pina en trastornos diferentes a su indicación inicial de depresión mayor²⁰.

En primer lugar, se investigó la eficacia de la mirtazapina en los pacientes con depresión mayor y síntomas ansiosos asociados, un grupo numeroso que parece tener mayor discapacidad y riesgo de cronicidad²¹. Se llevó a cabo un metaanálisis²² para comparar la eficacia de mirtazapina frente a placebo y amitriptilina, en cuanto al alivio de agitación o somatizaciones en pacientes con depresión mayor. Se analizaron 8 ensayos clínicos aleatorios doble ciego controlados con placebo, por lo que en total había 161 casos tratados con mirtazapina y 132 con placebo, y 92 casos tratados con amitriptilina (este fármaco sólo presente en 4 ensayos). Los resultados mostraron una eficacia similar de mirtazapina y amitriptilina sobre la agitación y la somatización, y ambos fueron significativamente mejores que placebo desde la primera semana.

Posteriormente, se comparó la eficacia de mirtazapina frente a ISRS, de nuevo en pacientes con depresión mayor y ansiedad asociada²³. Si bien la tolerancia de todos los fármacos fue buena (aunque con perfiles de efectos adversos diferentes), donde sí aparecieron diferencias estadísticamente significativas a favor de mirtazapina, tanto frente a fluoxetina, paroxetina como citalopram, fue en la eficacia, que además no se redujo durante el período de tratamiento. Además, la mirtazapina mostró tener un efecto más rápido que los otros fármacos sobre la sintomatología depresiva y ansiosa, presumiblemente por su bloqueo de receptores 5-HT₂, lo que reduce la necesidad de polifarmacia²¹.

La mirtazapina, antagonista selectivo noradrenérgico y serotoninérgico, se pensó que podía tener efectos ansiolíticos en TAG. En un estudio abierto²⁴ se administró mirtazapina a 10 pacientes con depresión mayor y TAG durante 8 semanas, comenzaron con 15 mg/día y se aumentó hasta una dosis máxima diaria de 45 mg. Al cabo de una semana, los pacientes mostraron una mejoría, tanto de síntomas depresivos como ansiosos, corroborada por las reducciones en las puntuaciones en los test de ansiedad y depresión de Hamilton y el test de depresión de Beck.

Siguiendo esta línea, se está comenzando a investigar la utilidad de la mirtazapina en trastornos de ansiedad primarios, tales como TEPT²⁵⁻²⁸, fobia social²⁹, TOC³⁰, etc.

ESTUDIOS CLÍNICOS CON MIRTAZAPINA EN EL TRASTORNO DE PÁNICO

El primer estudio con mirtazapina en pacientes con trastorno de pánico data de 1999³¹. El diseño del estudio

fue abierto y se trató a 10 pacientes ambulatorios adultos con un diagnóstico primario de trastorno de pánico, se determinó la dosis de inicio y la escalada de dosis según la clínica de cada sujeto. Se evaluó la respuesta clínica y la aparición de efectos secundarios en todas las visitas de seguimiento, que fueron quincenales, durante 16 semanas. En la primera visita (semanas 2-3) ya cumplían criterios de respuesta 4 de los 10 pacientes; y basados en todos los datos disponibles, 7 pacientes tuvieron una respuesta aguda en las semanas 5-7 y 6 continuaron con respuesta positiva a largo plazo en la visita final a las 16 semanas. Siete sujetos tuvieron efectos adversos, el más frecuente aumento de apetito y peso. Los efectos antihistamínicos como la sedación, aumento de apetito y ansiolisis a menudo se desearon en la fase inicial del tratamiento.

Posteriormente, otro estudio abierto³² valoró la eficacia de mirtazapina en 28 sujetos con trastorno de pánico (10 varones y 18 mujeres), de los cuales completaron el estudio 19 pacientes. Se comenzó dando placebo durante 3 semanas y después mirtazapina durante 12 semanas. Se valoraron: la reducción en el número de ataques de pánico, y el número de pacientes completamente libres de ataques durante las 3 últimas semanas del estudio. Respondió el 74% de los pacientes en cuanto a reducirse un mínimo del 50% la frecuencia de los ataques. Todas las medidas primarias y secundarias de eficacia mostraron una mejora significativa desde la segunda semana de tratamiento activo hasta el final del tratamiento. Los efectos adversos principales fueron diferentes de los normales con ISRS: cansancio, aumento de peso y dolor en piernas.

Se realizó un nuevo estudio abierto³³ con 15 pacientes con trastorno de pánico, 8 varones y 7 mujeres, de 18-65 años de edad (edad media $41,13 \pm 9,71$ años), que no tomaban tratamiento previo. De nuevo mirtazapina mostró una eficacia desde la primera semana del tratamiento que se mantuvo hasta la semana 15. Todos los pacientes dijeron que habían mejorado a los 3-4 días de haber comenzado el tratamiento. Ninguno tuvo ataques de pánico tras un mes de tratamiento. La comparación de la perfusión mediante tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT) mostró una normalización completa en 12 de los 15 pacientes. Los defectos encontrados inicialmente en la SPECT pueden considerarse un marcador de estado del trastorno de pánico, y su normalización, junto con la remisión de los síntomas, es una confirmación adicional de la eficacia de este tratamiento farmacológico.

Un ensayo posterior de este mismo grupo³⁴, también abierto, incluyó a 45 pacientes con trastorno de pánico, 11 de los cuales tenían comorbilidad con depresión mayor. La mirtazapina fue bien tolerada, pues sólo 3 de los participantes abandonaron por efectos adversos (6,3%).

Se administró mirtazapina a una dosis fija de 30 mg/día durante 3 meses. Se valoró a los pacientes a las 2 y a las 4 semanas y luego mensualmente. Todas las pruebas psicométricas mostraron reducción significativa en las puntuaciones totales en las citas de seguimiento, con una reducción pronunciada en el número y la intensidad de los ataques de pánico, y la ansiedad anticipatoria a lo largo del estudio, y todos los pacientes mostraron una mejoría significativa. La mejoría no pareció relacionarse con la presencia de enfermedad depresiva.

En cuanto a estudios comparativos con otros fármacos, hay uno que compara mirtazapina con fluoxetina³⁵ y otro que la compara con paroxetina³⁶.

En el estudio de Ribeiro et al³⁵, se incluyó a pacientes mayores de 18 años con trastorno de pánico con o sin agorafobia, cuyas puntuaciones en el test de ansiedad de Hamilton fueran como mínimo de 18 puntos y que no tuvieran depresión mayor. Otros criterios de exclusión fueron: historia de epilepsia o síndrome orgánico cerebral, trastornos de alimentación o de consumo de drogas en los 6 meses anteriores. Asimismo, se excluyeron pacientes que hubieran tomado recientemente antipsicóticos depot, IMAO, TCA e ISRS. Tras permanecer una semana con placebo, se les asignó aleatoriamente un tratamiento con mirtazapina o con fluoxetina durante 8 semanas. Los grupos no diferían significativamente en variables como edad (36 años en ambos grupos), porcentaje de mujeres (86,7% en el grupo de mirtazapina y 66,7% en el de fluoxetina), duración media de enfermedad (36 meses en ambos) o presencia de agorafobia (66,7 y 80%, respectivamente).

Inicialmente recibieron dosis diarias de 15 mg de mirtazapina o bien 10 mg de fluoxetina, las 2 primeras semanas. Despues, el investigador podía aumentar a 30 mg de mirtazapina o 20 mg de fluoxetina si no había respuesta clínica pero tampoco efectos adversos, pero el 20% del grupo de fluoxetina no precisó aumentos, como tampoco el 50% del grupo de mirtazapina. Las dosis (en mg/día) que recibían al final del estudio, los 22 sujetos que lo completaron, fueron: $18,3 \pm 1,3$ de mirtazapina y $14,0 \pm 1,0$ de fluoxetina.

Ambos grupos mejoraron significativamente en las medidas de eficacia (impresión clínica global de gravedad y de mejoría), sin que hubiera diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto a la impresión clínica ni en el número de ataques de pánico, o puntuaciones en la escala de Hamilton de ansiedad o la escala de fobias de Sheehan, si bien la evaluación global de la ansiedad fóbica por parte de los pacientes sí fue significativamente mejor con mirtazapina. El análisis de resultados se hizo con los datos de 27 pacientes (14 tratados con mirtazapina y 13 con fluoxetina): de la muestra inicial de 30 casos, 3 no volvieron tras la entrevista inicial preplacebo. Durante el tratamiento, hubo 3 abandonos

por efectos adversos en el grupo de fluoxetina y 2 con mirtazapina (lo cual no supone una diferencia significativa).

El estudio de nuestro grupo³⁶ incluyó a 36 pacientes que recibieron mirtazapina, y 26 a los que se dio paroxetina. Todos ellos tenían trastorno de pánico y antecedentes de ciertas enfermedades (problemas digestivos, cefaleas o disfunciones sexuales) que con frecuencia aparecen durante el tratamiento con ISRS. Dado que en España mirtazapina sólo está aprobado oficialmente en depresión, lo que se hizo fue informar a los pacientes que podían elegir entre un tratamiento con paroxetina, de probada eficacia pero que podía empeorar sus enfermedades arriba citadas, o bien uno con mirtazapina, sin ese riesgo pero aún no aprobada (aunque con buenos resultados en estudios abiertos). Se incluyeron sujetos de 18 a 65 años, algunos de los cuales tenían agorafobia, para la cual se inició tratamiento (desensibilización progresiva) sólo una vez hubieran remitido por completo los ataques de pánico, por lo que no se afectó el resultado del fármaco. Los criterios de exclusión fueron: trastorno psicótico, consumo de drogas, trastorno de personalidad grupo A o B, y uso previo de benzodiacepinas diferentes a loracepam 3 mg/día (los que ya tomaban este fármaco, se les permitió mantenerlo). Las dosis de fármaco diarias fueron 30 mg de mirtazapina y 20 mg de paroxetina (que podían aumentar a 30 mg si no había respuesta a las 2 semanas, lo cual hizo un 38,4% de pacientes de este grupo).

Se valoró a los pacientes a las 3 y a las 8 semanas y, posteriormente, a los 6 meses de tratamiento. Las variables de eficacia fueron las escalas de depresión y de ansiedad de Beck, y la impresión clínica global de mejoría y de gravedad (estas últimas valoradas por un evaluador "ciego" y por los pacientes). Se definió la respuesta como descenso del 50% en el número de crisis (en la semana 3) y estar libre de ataques si era la semana 8. Se vio que la mejoría en ambos grupos no se correlacionaba con la presencia de mejoría en la escala de depresión. Al comparar los grupos, hubo significativamente menos ataques de pánico en las semanas 3 y 8 con mirtazapina que con paroxetina, y también la puntuación en el Beck de ansiedad fue significativamente menor con mirtazapina a las 3 semanas, lo que puede sugerir una respuesta más rápida. No obstante, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que respondieron con mirtazapina o paroxetina en la semana 3 (83 y 84%, respectivamente) o en la semana 8 (77 y 73%, respectivamente). Asimismo, la mayoría de los pacientes que había respondido a las 8 semanas, se mantenía sin recurrencias a los 6 meses (94 y 96%, respectivamente); esto minimiza la posibilidad de que la mejoría fuera por efecto placebo (obviamente, por motivos éticos, no se pudo incluir un grupo placebo). Estos resultados son muy valorables,

porque a pesar de tratarse de un estudio abierto, el tamaño de la muestra es grande, se usaron escalas estandarizadas y la evaluación de la respuesta incluyó valoraciones de los pacientes y de un evaluador “ciego”.

El uso de loracepam hasta 3 mg/día, permitido a los pacientes en caso de necesidad, sólo se realizó en el grupo de paroxetina (4 casos), lo cual puede explicarse por una activación simpática con el fármaco o porque sea un fármaco cuyo inicio de acción sea más lento que mirtazapina. Los pacientes con loracepam previo al estudio (y que lo mantuvieron aunque había sido ineficaz) fueron 10 en cada grupo.

CUESTIONES QUE PUEDEN LIMITAR EL USO DE MIRTAZAPINA EN EL TRASTORNO DE PÁNICO

A pesar de la utilidad que parece tener la mirtazapina en el trastorno de pánico, a la luz de los estudios arriba citados, lógicamente hay algunas limitaciones. En primer lugar, se ha descrito un posible subgrupo de pacientes que puede ser refractario al tratamiento del pánico con mirtazapina. Son los pacientes que antes del tratamiento tienen valores de *output* del sistema nervioso autónomo (SNA) más bajos, según se vio en un estudio abierto con 28 pacientes que tomaron mirtazapina durante 12 semanas, y en los que se tomaron registros de 5 min de VFC antes del tratamiento³⁷.

Otras cuestiones que pudieran limitar el uso del fármaco son las relacionadas con su tolerancia y seguridad. Los datos acerca de la seguridad de mirtazapina comenzaron a mostrarse ya al inicio de su comercialización³⁸, basados en los ensayos previos en Europa y Estados Unidos, comparando mirtazapina con placebo, amitriptilina u otros agentes activos. El porcentaje de pacientes con algún efecto adverso fue significativamente menor con mirtazapina (65%) que con placebo (76%) o amitriptilina (87%) y paralelamente también fue significativamente menor el abandono por efectos adversos. No mostró efectos adversos anticolinérgicos, adrenérgicos o serotoninérgicos apreciables. Sólo tuvo significativamente mayor frecuencia que placebo de mareo (el 23% frente al 14%), sedación excesiva (el 19 frente al 5%), boca seca (el 25 frente al 16%), aumento de apetito (el 11 frente al 2%) y aumento de peso (el 10 frente al 1%). Estas quejas fueron típicamente leves y transitorias y se redujeron pese a aumentar las dosis de mirtazapina. En cambio, fueron significativamente más frecuentes con placebo las incidencias de cefalea (el 5 frente al 10%) y pérdida de peso (el 2 frente al 6%). También los efectos típicos serotoninérgicos como náuseas, vómitos, diarrea e insomnio o síntomas de disfunción sexual fueron me-

nos frecuentes con mirtazapina que con placebo. Aproximadamente el 10% de los pacientes eran mayores de 65 años, pero el patrón de efectos adversos es superponible al de la muestra de pacientes global. El análisis de signos vitales como presión arterial o frecuencia cardíaca no mostró cambios respecto a la situación basal, al igual que sucedió con placebo. Asimismo, se notificaron incidencias muy bajas de alteraciones clínicamente relevantes en las pruebas de laboratorio (como aumento de las transaminasas o neutropenia) en cualquiera de los grupos de tratamiento. La mirtazapina tuvo también un potencial epileptógeno muy bajo: sólo se registró un caso en un paciente con historia previa de crisis durante el tratamiento con clomipramina; este dato, junto a la falta de cardiotoxicidad, avala su seguridad en sobredosis inclusa en ancianos. El único síntoma visto en pacientes con sobredosis de mirtazapina, sola o junto a otros fármacos, fue somnolencia excesiva y transitoria, que se resolvió espontáneamente en pocas horas.

En cuanto a la tolerancia de mirtazapina en los estudios abiertos realizados en sujetos con trastorno de pánico, en general se señala que los efectos adversos suelen ser bien tolerados y a veces incluso algunos como el aumento de apetito, la ansiolisis, o la sedación inicial se consideran deseables para la mejoría del trastorno³¹. En el estudio de Carpenter et al³¹, con 10 pacientes, 7 tuvieron efectos adversos, sobre todo aumento de apetito y de peso; en el estudio de Boshuisen et al³², que se inició con 28 pacientes, de los que completaron el seguimiento 19 casos, se menciona la aparición de cansancio, dolor en piernas y aumento de peso. En el de Carli et al³³, con 15 sujetos, 3 mostraron boca seca y estreñimiento, y 2 mareos pero no hubo ningún abandono por efectos adversos; en el trabajo del mismo grupo con 45 casos³⁴, sólo se registraron 3 abandonos por este motivo.

La descripción de efectos adversos más detallada figura en los trabajos comparativos de mirtazapina con fluoxetina³⁵ o paroxetina³⁶. En el estudio de Ribeiro et al³⁵, los efectos adversos más comunes y que mostraron una frecuencia significativamente diferente en los 2 grupos fueron: la ganancia de peso en el grupo de mirtazapina (el 50 frente al 7,7% de casos; $p = 0,04$) y náusea y parestesia con fluoxetina ($p = 0,01$). Por lo demás, el perfil de efectos adversos con ambos fármacos fue diferente: con mirtazapina los pacientes se quejaron de mareo, aumento de ansiedad, temblor y dislalia, y con fluoxetina de náuseas, vómitos, epigastralgia, cefalea y temblor. Durante el tratamiento, del total de 27 pacientes que iniciaron tratamiento, hubo 3 abandonos por efectos adversos en el grupo de fluoxetina, y 2 con mirtazapina (lo cual no supone una diferencia significativa).

En el trabajo de Montañés-Rada et al³⁶, que incluyó un total de 62 pacientes, hubo 2 abandonos por mareos (en el grupo de mirtazapina) y 2 por problemas digesti-

vos e impotencia (en el grupo con paroxetina) antes de la semana 3, y antes de la semana 8 otros 2 abandonos con mirtazapina por aumento de peso y uno con paroxetina por problemas digestivos. Esto corresponde a unos porcentajes de abandonos del 6 y el 6,5% en la semana 3, y del 14 y el 13% en la semana 8, respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencias entre los pacientes que abandonaron o completaron el tratamiento en cuanto a variables demográficas ni clínicas. Los efectos adversos más frecuentes con mirtazapina fueron: aumento de peso (mediana 4,5 kg), que surgió en el 35% de casos a pesar de haberse excluido casos con índice de masa corporal (IMC) > 25; mareo en el 11,7% de casos, y ambos efectos en el 17,7% (con paroxetina estos porcentajes fueron del 15,3, el 7,8 y el 15,3%, respectivamente). En el grupo que recibió paroxetina, en cambio, había cifras de alrededor del 10% de cefalea, disfunción sexual y problemas digestivos, que sólo se presentaron en el 2% del grupo de mirtazapina. Por tanto, se ve que el perfil de efectos adversos de mirtazapina es netamente diferente al que aparece al usar ISRS^{32,35,36}.

A pesar de los datos favorables mencionados anteriormente, hay que ser cuidadoso con el empleo del fármaco. En primer lugar, conviene vigilar la evolución de los síntomas de ansiedad de modo más atento al inicio del tratamiento, porque a pesar de su efecto ansiolítico, puede haber una susceptibilidad individual a los efectos adversos de un fármaco determinado y, de este modo, se ha descrito la aparición de ataques de pánico durante la escalada de dosis inicial con mirtazapina³⁹. En el caso descrito, una mujer de 23 años con distimia, sin tratamiento farmacológico previo y sin consumo de alcohol u otras drogas, que inició un tratamiento con mirtazapina a dosis de 15 mg/día durante 2 semanas con buena tolerancia, comenzó a experimentar ataques de pánico a los 2 días de aumentar la dosis a 30 mg/día, reversibles con alprazolam 0,5 mg a demanda. Los ataques cesaron al reducir la dosis a la previa de 15 mg/día, pero al volver a reanudar una semana después la dosis de 30 mg/día, se repitieron los ataques de pánico, lo que motivó un cambio de mirtazapina por venlafaxina de liberación sostenida a dosis de 37,5 mg/día, inicialmente aumentando progresivamente a 150 mg/día tras un mes sin ataques de pánico. Berigan atribuyó este suceso a la aparición de ansiedad de corta duración, similar a lo que sucede con los ISRS, debida al aumento de transmisión serotoninérgica inicial.

Una recomendación igualmente importante es, que a la hora del cese del tratamiento con mirtazapina, conviene realizar una retirada muy gradual, incluso en casos cuyo período de tratamiento no haya sido muy largo. Se ha documentado⁴⁰ un caso de una mujer de 53 años tratada por un trastorno adaptativo de tipo depresivo, con mirtazapina a dosis de 30 mg/día durante sólo 10 sema-

nas. Al retirar bruscamente el fármaco con motivo de una intervención quirúrgica, desarrolló ataques de pánico con palpitaciones, disnea, dolor retrosternal, mareo, náuseas, visión borrosa, angustia y miedo a morir. Los ataques duraban 20 min, se producían cada 1-2 h y se repitieron durante 5 días, tras lo cual se redujo la gravedad y frecuencia de los ataques hasta llegar a uno semanal, si bien sólo cesaron totalmente al volver a tomar mirtazapina a dosis de 30 mg/día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davidson JRT. Use of benzodiazepines in panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:26-8.
2. Noyes R Jr, Garvey MJ, Cook B, Suelzer M. Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1991;148:517-23.
3. Feighner JP. Overview of antidepressants currently used to treat anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 22: 18-22.
4. Kumar S, Oakley Browne M. Panic disorder. *Clin Evid*. 2003;9:1084-90.
5. Mavissakalian MR, Perel JM. Imipramine dose-response relationship in panic disorder with agoraphobia. Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:127-31.
6. Cassano GB, Petracca A, Perugi G, Nisita C, Musetti L, Mengali F, et al. Clomipramine for panic disorder: I. The first 10 weeks of a long-term comparison with imipramine. *J Affect Disord*. 1988;14:123-7.
7. Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RY, Pollack MH. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1989-92.
8. Bakker A, Van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106:163-7.
9. Van Vliet IM, Westenberg HG, De Boer JA. MAO inhibitors in panic disorder: clinical effects of treatment with brofaromine. *Psychopharmacology*. 1993;112:483-9.
10. Buijges J, Vallejo J. Therapeutic response to phenelzine in patients with panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychiatry*. 1987;48:55-9.
11. Den Boer JA, Westenberg HG. Effect of a serotonin and norepinephrine uptake inhibitor in panic disorder; a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. *Int Clin Psychopharmacol*. 1988;3:59-74.
12. Den Boer JA, Westenberg HGM. Involvement of serotonin receptor subtypes in panic disorder: a critical appraisal of the evidence. En: Westenberg HGM, Den Boer JA, Murphy DL, editors. *Advances in the Neurobiology of Anxiety Disorders*. Chichester: John Wiley and Sons; 1996; p. 139-72.
13. Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12: 251-61.
14. De Boer T, Nefkens F, Van Helvoort A. The alpha2-antagonist Org 3770 enhances serotonin transmission in vivo. *Eur J Pharmacol*. 1994;235:R5-6.
15. Charney DS, Bremner JD. Noradrenergic neural substrates for anxiety and fear: clinical association based on preclinical research. En: Bloom F, Kupfer D, editores. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995, p. 387-97.
16. De Boer T, Ruigt GSF. The selective alpha2-adrenoceptor antagonist mirtazapine (Org 3770) enhances noradrenergic and 5HT1a mediated serotonergic neurotransmission. *CNS Drugs*. 1995;4 Suppl 1:29-38.

17. De Boer T, Maura G, Raiteri M, De Vos CJ, Wieringa J, Pinde RM. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. *Neuropharmacology*. 1988;27:399-408.
18. Papp LA, Copian JD, Martínez JM, De Jesús M, Gorman JM. Efficacy of open-label nefazodone treatment in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:554-6.
19. DeMartinis NA, Schweizer E, Rickels K. An open-label trial of nefazodone in high comorbidity panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;22:95-6.
20. Falkai P. Mirtazapine: other indications. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 17:36-40; discussion: 46-8.
21. Nutt DJ. Care of depressed patients with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 17:23-7; discussion: 46-8.
22. Fawcett J, Barkin RL. A meta-analysis of eight randomized, double blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:123-7.
23. Thompson C. Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl:18-22.
24. Goodnick PJ, Puig A, DeVane CL, Freund BV. Mirtazapine in major depression with comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:446-8.
25. Connor KM, Davidson JR, Weisler RH, Ahearn E. A pilot study of mirtazapine in post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:29-31.
26. Bahk WM, Pae CU, Tsoh J, Chae JH, Jun TY, Chul-Lee, et al. Effects of mirtazapine in patients with post-traumatic stress disorder in Korea: a pilot study. *Hum Psychopharmacol*. 2002;17:341-4.
27. Davidson JR, Weisler RH, Butterfield MI, Casat CD, Connor KM, Barnett S, et al. Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. *Biol Psychiatry*. 2003;53: 188-91.
28. Chung MY, Min KH, Jun YJ, Kim SS, Kim WC, Jun EM. Efficacy and tolerability of mirtazapine and sertraline in Korean veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized open label trial. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19:489-94.
29. Van Veen JF, Van Vliet IM, Westenberg HG. Mirtazapine in social anxiety disorder: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:315-7.
30. Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M. Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1394-9.
31. Carpenter LL, Leon Z, Yasmin S, Price LH. Clinical experience with mirtazapine in the treatment of panic disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 1999;11:81-6.
32. Boshuisen ML, Slaap BR, Vester-Blokland ED, De Boer JA. The effect of mirtazapine in panic disorder: an open label pilot study with a single-blind placebo run-in period. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:363-8.
33. Carli V, Sarchiapone M, Camardese G, Romano L, DeRisio S. Mirtazapine in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:661-2.
34. Sarchiapone M, Amore M, De Risio S, Carli V, Faia V, Potenzio F, et al. Mirtazapine in the treatment of panic disorder: an open-label trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:35-8.
35. Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, Madruga M, Quevedo J, Busnello EA, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res*. 2001; 34:1303-7.
36. Montañés-Rada F, De Lucas-Taracena MT, Sánchez-Romero S. Mirtazapine versus paroxetine in panic disorder: an open study. *Int J Psychiatr Clin Practice*. 2005;9:87-93.
37. Slaap BR, Boshuisen ML, Van Roon AM, De Boer JA. Heart rate variability as predictor of nonresponse to mirtazapine in panic disorder: a preliminary study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:69-74.
38. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10 Suppl 4:37-45.
39. Berigan TR. Panic Attacks During Escalation of Mirtazapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatr*. 2003;5:93.
40. Fauchère PA. Recurrent, persisting panic attacks after sudden discontinuation of mirtazapine treatment: A case report. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2004;8:127-9.