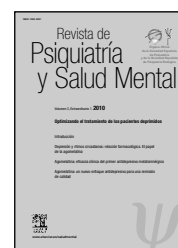




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



OPTIMIZANDO EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES DEPRIMIDOS

Ponencia del Prof. Siegfried Kasper sobre agomelatina: eficacia clínica del primer antidepresivo melatoninérgico*

Prof. Siegfried Kasper's speech on agomelatine: clinical efficacy of the first melatonergic antidepressant

Los procesos depresivos se cuentan entre las enfermedades mentales más frecuentes, y la probabilidad de desarrollar una depresión a lo largo de la vida es del 17% en población general¹. Cuando en la práctica clínica habitual nos planteamos iniciar un tratamiento antidepresivo es fundamental escoger el tipo de fármaco adecuado para cada caso. En este sentido, es importante tener en cuenta que aunque la elección del antidepresivo se base en la evidencia científica y en la experiencia clínica, hay una gran variabilidad interindividual en eficacia, tolerancia, seguridad y aparición de efectos indeseables. Esta gran variabilidad en aspectos básicos del tratamiento nos conduce a la necesidad de ofrecer una atención individualizada adaptada a cada paciente, que permita minimizar los riesgos y conseguir un mayor grado de satisfacción acerca del tratamiento realizado, hechos que influyen directamente en el cumplimiento terapéutico. Para conseguir dar respuesta a todos los perfiles de pacientes es fundamental disponer de un arsenal terapéutico lo más amplio posible, así como focalizar la investigación en fármacos con mecanismos de acción novedosos o distintos de los que ya disponemos. En esta línea, cabe destacar agomelatina, el primer antidepresivo melatoninérgico, el cual se caracteriza por desarrollar una acción agonista sobre los receptores melatoninérgicos supraquiasmáticos MT₁ y MT₂ y antagonista sobre el receptor serotoninérgico postsináptico 5-HT_{2C}². La eficacia antidepresiva de agomelatina se ha demostrado ampliamente en diversos trabajos, ya sea frente a placebo³⁻⁶ o comparada con otros antidepresivos como venlafaxina^{7,8}, sertralina⁹, fluoxetina¹⁰ o escitalopram (datos previos a la publicación). Generalmente, la valoración de la eficacia de una estrategia antidepresiva se suele focalizar en la fase aguda (primeras 6-8 semanas), la de continuación (hasta los 6 meses) y la de mantenimiento (después de 6 meses), y es impor-

tante destacar que en cada uno de estos períodos el objetivo terapéutico será claramente distinto, abarcando desde la respuesta y la remisión hasta la prevención de recaídas.

A continuación se describen los resultados publicados hasta la fecha acerca de la eficacia clínica de agomelatina en las diversas fases del tratamiento antidepresivo, delimitando las tasas de respuesta y remisión y la influencia sobre la prevención de recaídas.

Los estudios realizados frente a placebo afirman la eficacia antidepresiva de agomelatina al finalizar la fase aguda de tratamiento, concluyen que la dosis efectiva es de 25-50 mg/ día y determinan que se trata de un fármaco bien tolerado, con un perfil de seguridad similar a placebo³⁻⁵.

Si nos centramos en la rapidez de acción, estudios realizados que comparan agomelatina 25-50 mg/ día con otros antidepresivos muestran un porcentaje mayor de respondedores que venlafaxina 75-150 mg/ día⁷ a la primera semana de tratamiento y un porcentaje mayor de respondedores que sertralina 50-100 mg/ día⁹ a la segunda semana, hecho del que se puede inferir una mayor rapidez en alcanzar la respuesta clínica. En estudios que valoran el efecto al finalizar la fase aguda de tratamiento se detecta una excelente eficacia antidepresiva si se utiliza como comparador a venlafaxina medida con la Hamilton Depression Rating Scale de 17 ítems (HAM-D₁₇), aunque se detecta una mejoría más relevante y significativa en escalas de mejoría global (Impresión Clínica Global: ICG)⁷. Además, comparando con sertralina⁹ y fluoxetina¹⁰ se observan mayores tasas de mejoría de HAM-D₁₇ e ICG. Agomelatina presenta eficacia antidepresiva remarcable en la fase de continuación del tratamiento, ya que en trabajos realizados a los 6 meses del inicio de éste se mantiene un mayor efecto en la escala ICG comparando con venlafaxina⁸ y continúa observándose una tasa superior de pacientes que alcanzan la respuesta clínica frente a sertralina⁹. Si nos centramos en el objetivo fundamental del tratamiento de mantenimiento, la prevención de recaídas, cabe destacar un estudio doble ciego que evalúa el porcentaje de recaídas a los 10 meses del inicio del tratamiento con agomelatina frente a placebo, siendo la tasa de recaídas significativa-

*El comentario a la ponencia del Prof. Siegfried Kasper ha sido realizado por la Dra. Fbssa Hernández-Ribas, del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

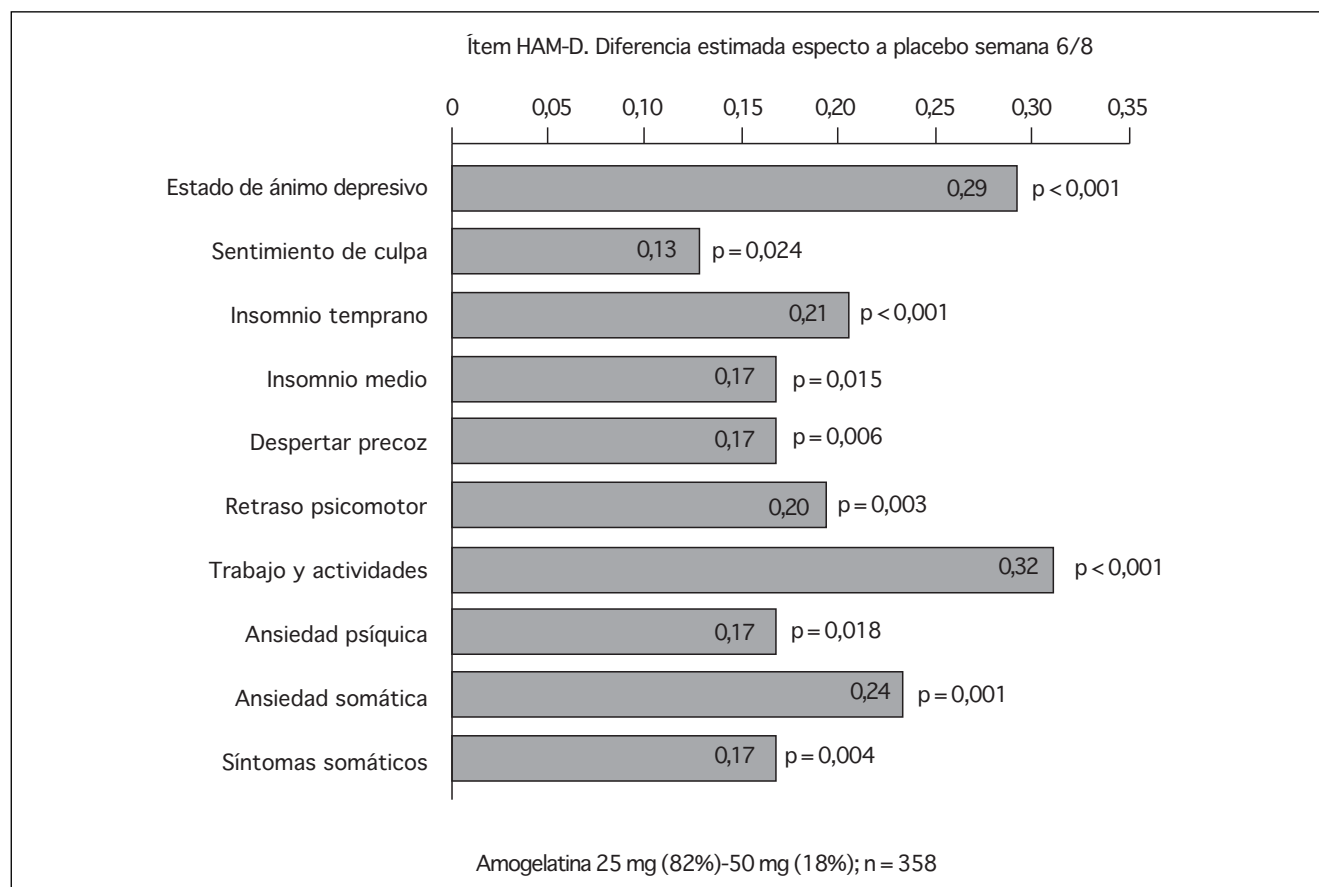


Figura 1 Eficacia antidepresiva de agomelatina en los síntomas de depresión. Metaanálisis de Loo et al, 2002; Kennedy y Emsley, 2006, y Olié y Kasper, 2007.

mente menor en pacientes que recibían tratamiento con agomelatina (el 23,9 frente al 49,9% en rama placebo)¹¹.

Si además de determinar la eficacia antidepresiva global de agomelatina nos centramos en su cualidad, se ha descrito un efecto remarcable sobre síntomas nucleares de los estados depresivos, como ánimo depresivo, sentimientos de culpa, retardo psicomotor o pérdida de interés, así como en sintomatología ansiosa psíquica y física, en alteraciones del sueño y en sintomatología somática^{5,12}.

A la hora de valorar la potencia antidepresiva de un fármaco es importante establecer sobre qué gravedad sintomática ha demostrado eficacia y, en este sentido, en un trabajo de Montgomery y Kasper¹³ se realiza un análisis pormenorizado de los estudios realizados frente a placebo valorando la eficacia de agomelatina en la depresión severa, y se determina que, al mismo tiempo que incrementa la severidad de la clínica depresiva, incrementa la magnitud de la diferencia del efecto entre placebo y agomelatina, concluyendo que agomelatina es un fármaco eficaz para tratar depresiones severas con puntuaciones de HAM-D₁₇ mayores de 25.

Respecto al patrón de sueño, cabe destacar que agomelatina induce una mejora de la arquitectura de éste, ya que aumenta la duración del sueño profundo de ondas lentas y normaliza la distribución de dichas fases a lo largo de la noche, mejorando tanto el insomnio de conciliación como el de mantenimiento o el despertar precoz, además de no

inducir somnolencia diurna y permitir un correcto estado de alerta durante el quehacer cotidiano¹⁴. Del estudio de Lemoine et al, que compara el efecto de agomelatina y venlafaxina al final de la primera semana de tratamiento, se concluye que los pacientes tratados con agomelatina refieren de forma significativa mayor calidad del sueño, menor somnolencia diurna y mayor sensación subjetiva de bienestar⁷.

En cuanto al perfil de seguridad y tolerancia, según datos de la ficha técnica, en los ensayos clínicos las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y mareo, las cuales fueron normalmente transitorias y no motivaron cambios en el tratamiento. Al comparar de forma global la presencia de sintomatología gastrointestinal como náuseas, vómitos o epigastalgia, no se han detectado diferencias significativas respecto a placebo. Del mismo modo no se han descrito cambios en el peso ni sedación remarcable. En los resultados de laboratorio, se ha observado un aumento de las transaminasas séricas ALT y/ o AST (> 3 veces el límite superior del rango normal) en el 1,1% de pacientes tratados con agomelatina, frente al 0,7% de pacientes que recibieron placebo (diferencia no significativa). Es importante referir que al interrumpir el tratamiento las transaminasas séricas generalmente volvieron a los valores normales. En la ficha técnica se recomienda realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes al inicio del tratamiento, al final de la fase aguda y a las 12-24 semanas de tratamiento. No se han

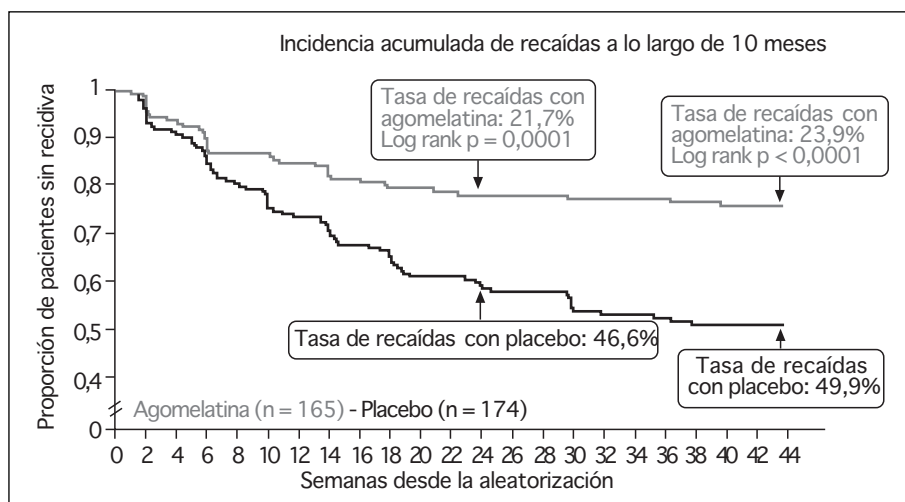


Figura 2 Eficacia de agomelatina a largo plazo: prevención de recaídas. Adaptada de Goodwin et al. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 y Goodwin et al. *J Clin Psy.* 2009.

descrito alteraciones en otros parámetros de laboratorio, así como no se han detectado cambios del perfil hormonal (incluida prolactina). Igualmente, no se han observado alteraciones significativas de la presión arterial ni de la frecuencia cardíaca, ni se han objetivado cambios electrocardiográficos que se hayan de señalar.

La eficacia clínica y el perfil de tolerancia y seguridad de agomelatina facilitan enormemente la adherencia y el cumplimiento terapéutico y, de hecho, la revisión realizada por Kennedy concluye que al finalizar la fase de continuación (6 meses), el porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento con agomelatina fue significativamente superior al de los que recibían venlafaxina o sertralina¹⁵.

Finalizando, es importante establecer cuáles son las pautas recomendadas para el uso de agomelatina en la práctica clínica habitual y, en este sentido, cabe destacar que está indicada en pacientes adultos diagnosticados de trastorno depresivo mayor, que la posología es de 25 mg/ día en una sola toma nocturna (aunque se puede incrementar a 50 mg/ día sin afectar al perfil de seguridad y tolerancia), que la ingesta de alimentos no modifica la biodisponibilidad ni la absorción del fármaco y que la duración de tratamiento recomendada es 6 meses como mínimo.

En resumen, y para concluir, agomelatina presenta mayor rapidez de acción que otros antidepresivos y su eficacia clínica ha sido ampliamente demostrada, se mantiene en el tiempo y es independiente de la severidad clínica.

Bibliografía

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-months prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:8-19.
2. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306:954-64.
3. Loo H, Hale A, D'Haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C}

antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17:239-47.

4. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16:93-100.
5. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10:661-73.
6. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rbuillon F; Agomelatine Study Group. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1128-37.
7. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1723-32.
8. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:329-33.
9. Kasper S, Laigle L, Baylé F. Superior antidepressant efficacy of agomelatine versus sertraline: a randomised, double-blind study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18 Suppl 4:S336.
10. Hale A, Corral R, Mencacci G, Sáiz Ruiz J, Albarran Seyero C, Gentil V. Superior antidepressant efficacy of agomelatine versus fluoxetine in severe major depressive disorder: a randomised, double-blind study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19 Suppl 3:S418-9.
11. Goodwin GM, Rbuillon F, Emsley R. P.2.c.025 long-term treatment with agomelatine: prevention of relapse in patients with major depressive disorder over 10 months. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18 Suppl 4:S338-9.
12. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16:93-100.
13. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22:283-91.
14. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10:691-6.
15. Kennedy SH. Efficacy of agomelatine from treatment initiation to treatment completion. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18 Suppl 4:S293.