



**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

**Efectividad de los antidepresivos atípicos e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina frente a los clásicos inhibidores de la recaptación de serotonina**

**Effectiveness of atypical antidepressants, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors versus to classical inhibitors of serotonin reuptake**

Nixson Herrera Rodríguez<sup>1\*</sup>

Recibido: 01 de julio del 2015; Aceptado: 31 de julio del 2015

**RESUMEN**

El objetivo de esta revisión fue conocer si existen diferencias en la efectividad de los antidepresivos atípicos, los Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y los Inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de la depresión. Este tema adquiere relevancia debido a diversas razones, dentro de las cuales cabe destacar que entre los trastornos mentales de mayor prevalencia se encuentran los trastornos depresivos, que son cada vez más frecuentes e interfieren en la vida cotidiana y constituyen una de las principales causas de suicidio. Actualmente, no se cuenta con estudios que permitan asegurar la superioridad o indicación selectiva de alguno de los fármacos antidepresivos disponibles, de modo que la decisión se sigue basando en el criterio clínico y en la consideración de la tolerancia y el perfil de efectos secundarios en cada tipo de pacientes. Se concluye que no existe diferencia relevante basada en evidencias de eficacia y seguridad de los fármacos antidepresivos atípicos, IRSN e ISRS.

**Palabras Clave:** Antidepresivos, antidepresivos atípicos, IRSN, ISRS.

**ABSTRACT**

The objective of this review was to determine whether there are differences in the effectiveness of atypical antidepressants, reuptake inhibitors of serotonin and norepinephrine (SNRIs) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of depression. This issue becomes relevant due to various reasons, among which it is noteworthy that among the mental disorders most prevalent are depressive disorders, which are increasingly frequent and interfere in everyday life and are a major cause of suicide. Currently, do not exist studies to ensure the superiority or selective indication of any of the antidepressant drugs available, therefore, the decision is still based on clinical judgment and consideration of tolerance and side effect profile in each patient. We conclude that there is no relevant difference based on evidence of efficacy and safety of atypical antidepressants, SNRIs and SSRIs.

**Key words:** Antidepressants, atypical antidepressants, SNRI, SSRIs

**INTRODUCCIÓN**

La depresión es una enfermedad que afecta a un porcentaje importante de la población adulta, según estudios realizados afecta a 8,9 % de los hombres y 16,5 % de las mujeres.<sup>1</sup>

Se estima que afecta a unos 350 millones de personas en el mundo. En su forma más grave, la depresión puede llevar al suicidio, y es responsable aproximadamente de 1 millón de muertes anuales.<sup>2</sup> Se calcula que sólo la mitad de los

<sup>1</sup> Químico Farmacéutico – Maestrando en Farmacia y Bioquímica. Escuela de Postgrado. Universidad Nacional de Trujillo – Perú.

\*Autor de correspondencia: [farmatrujillo22@gmail.com](mailto:farmatrujillo22@gmail.com)

pacientes con depresión mayor son detectados y diagnosticados correctamente, y de éstos no todos reciben un tratamiento adecuado<sup>2</sup>.

Es un problema sanitario de gran envergadura, con un importante coste económico, social y también personal, ya que uno de cada seis pacientes con una depresión mayor fallecerá por suicidio. Las tasas de discapacidad asociadas a la depresión son mayores que las producidas por otras enfermedades crónicas, incluyendo la hipertensión, diabetes, artritis o el dolor de espalda. De hecho, según un estudio publicado por la Organización Mundial de la Salud, la depresión mayor será la segunda causa de discapacidad en el año 2020.<sup>3</sup>

En los últimos años se ha registrado un incremento del consumo de antidepresivos debido a factores como el cambio del modelo de la atención psiquiátrica con un papel más relevante de Atención Primaria, la aprobación de nuevos medicamentos o nuevas indicaciones para medicamentos ya existentes y la medicalización de la sociedad que ha traído consigo un aumento de la demanda de recursos farmacológicos para tratar situaciones personales y sociales que, en muchos casos, no tienen una base patológica.<sup>4</sup>

No se cuenta actualmente con estudios que permitan asegurar la superioridad o indicación selectiva de ninguno de los fármacos antidepresivos disponibles, de modo que la decisión se sigue basando en el criterio clínico y en la consideración de la tolerancia y el perfil de efectos secundarios en cada tipo de pacientes. Se ha señalado que el diagnóstico de “Depresión Mayor” conduce a resultados equívocos en los ensayos terapéuticos; estudios que asegurasen la eficacia comparativa de los nuevos antidepresivos en los pacientes depresivos.<sup>5</sup>

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram) y los nuevos antidepresivos: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (Venlafaxina, duloxetina) y los

antidepresivos atípicos (bupropión, trazodone, mirtazapina y Nefazodona), se utilizan en la depresión y en algunas variantes del trastorno de ansiedad. Los antidepresivos atípicos reciben esta denominación debido a que no encajan en otras categorías. El bupropión es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina y la mirtazapina es un modulador de la serotonina y noradrenalina.<sup>6</sup>

Estos fármacos 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.<sup>6,7</sup>

El objetivo de la presente revisión es conocer si existen diferencias en el efecto de los antidepresivos atípicos, los IRSN y los ISRS en el tratamiento de la depresión y establecer recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la depresión, orientadas fundamentalmente al trastorno depresivo mayor y a la perspectiva del paciente ambulatorio.

En diversos estudios, venlafaxina se ha comparado con paroxetina, fluoxetina, sertralina y escitalopram. En comparación con fluoxetina, mostró un mejor resultado en 2 ensayos clínicos, pero no en otros 5 ensayos. Venlafaxina fue superior a sertralina en el único ensayo que los comparaba. Por otro lado en un estudio de 24 semanas de observación, venlafaxina no presentó diferencias significativas frente a paroxetina. Duloxetina se ha comparado frente a fluoxetina y 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 venlafaxina, probablemente su comparador lógico, pues su mecanismo de acción es similar. Bupropión y mirtazapina no han mostrado diferencias significativas al

compararlos con paroxetina, fluoxetina y sertralina.<sup>8</sup>

En los estudios realizados específicamente en el ámbito de Atención Primaria la tasa de respuesta (frecuencia de remisión parcial) en los pacientes que recibieron antidepresivos se sitúa en torno al 60%, observándose un marcado efecto placebo (35%-47%). No se han registrado diferencias en eficacia entre los distintos ISRS, ni entre los IRSN y los antidepresivos tricíclicos (ATC).<sup>9, 10, 11</sup>

En 9 ensayos se examinaron las diferencias en la calidad de vida de los pacientes, sin que se observaran diferencias significativas para ningún ISRS. La calidad del sueño fue mejor con fluvoxamina que con fluoxetina.<sup>6</sup> Por otro lado mirtazapina comenzó su acción antes que fluoxetina, sertralina o paroxetina, aunque no se observaron diferencias en su eficacia a los 12 meses.<sup>8</sup>

En el 2009, Cipriani *et al* publicaron un metanálisis en el que se incluyeron comparaciones directas (procedentes de ensayos clínicos) e indirectas (procedentes de la extrapolación de ensayos clínicos). El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de 12 antidepresivos (bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina y venlafaxina), en el tratamiento de la fase aguda de la depresión.<sup>12</sup> Los autores encontraron que mirtazapina, escitalopram, venlafaxina y sertralina fueron significativamente más eficaces que duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y venlafaxina. Reboxetina fue significativamente menos eficaz que cualquiera de los otros antidepresivos. Escitalopram y sertralina fueron los mejor aceptados, dando lugar a menos abandonos que duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina y venlafaxina

Finalmente, se reportó que sertralina podría ser la mejor elección cuando se inicia tratamiento antidepresivo en adultos con depresión moderada-grave porque es el que presenta un mejor balance entre beneficios, aceptación y coste de adquisición.<sup>12</sup>

Sin embargo, El Instituto Alemán para la Calidad y Eficiencia de la Atención Sanitaria publicó en el 2009 las evaluaciones del beneficio clínico de 5 antidepresivos (duloxetina, venlafaxina, bupropión, mirtazapina y reboxetina) en adultos con depresión. El estudio concluye que no hay pruebas de beneficio adicional de duloxetina en comparación con los ISRS ni con venlafaxina. Venlafaxina sólo ha demostrado beneficio adicional respecto a los ISRS cuando se ha evaluado la respuesta en el tratamiento agudo, y la mirtazapina no mostró pruebas de beneficio adicional frente a los antidepresivos con los que fue comparada.<sup>13</sup>

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 adversos.<sup>6</sup> 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.<sup>8, 14</sup>

La eficacia de varios antidepresivos de segunda generación (bupropión, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina y nefazodona) en la prevención de recaídas/recurrencias se sustenta en 21 ensayos clínicos controlados con placebo. Los resultados de tres ensayos clínicos incluidos en esta revisión sugieren que no existen diferencias entre sertralina y fluoxetina, sertralina y fluvoxamina y entre venlafaxina y trazodona.<sup>12, 14</sup>

## CONCLUSIONES

Se concluye 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 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.

### Conflicto de interés

No se presentan conflictos de interés.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haro J, Palacin C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, Codony M, Dolz M, Alonso J; Grupo ESEMeD-España. Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study. *Med Clin (Barc)*. 2006 Apr 1; 126(12):445-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16620730>. consultado 25 setiembre 2015.
2. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N° 369; 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es>. consultado 25 setiembre 2015.
3. Murray and Lopez, 1997a C.J.L. Murray and A.D. Lopez, Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study, *Lancet* 349 (1997);1436-1442
4. Ortiz A, Lozano C. El incremento en la prescripción de antidepresivos. *Aten Primaria*. 2005;35:152-5
5. Gastó C. Melancolía. En: Vallejo J, Gastó C. Trastornos afectivos: ansiedad y depresión. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 242-260.
6. Wagner-Graul P, 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-
7. Mann J. The medical management of depression. *New Engl J Med*. 2005;353:1819-34
8. 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
9. Williams J, Mulrow C, Chiquette E, Hitchcock P, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Clinical Guideline, Part 2. Ann Intern Med*. 2000; 132:743-56.
10. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B *et al*. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in Primary Care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 2005; 3:449-56.27.
11. Mac-Gillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F *et al*. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1-6
12. Cipriani A, Furukawa T, Salanti G, Geddes J, Higgins J, Churchill R, *et al*. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 74 6-75 8.
13. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Bupropión, mirtazapine, and reboxetine in the treatment of depression. 09.11.2009). [accedido Febrero 2015]. Disponible en: [http://www.iqwig.de/download/A0520C\\_Executive\\_Summary\\_Bupropión\\_mirtazapine\\_and\\_reboxetine\\_in\\_depression.pdf](http://www.iqwig.de/download/A0520C_Executive_Summary_Bupropión_mirtazapine_and_reboxetine_in_depression.pdf).
14. Mitchell J, Trangle M, Degnan B, Gabert T, Haight B, Kessler D, Mack N, Mallen E, Novak H, Rossmiller D, Setterlund L, Somers K, Valentino N, Vincent S. Institute for Clinical Systems Improvement. Adult Depression in Primary Care. Updated September 2013. Consultado 23 marzo 2015. Disponible en: [https://www.icsi.org/\\_asset/fnhdm3/Dep-Interactive0512b.pdf](https://www.icsi.org/_asset/fnhdm3/Dep-Interactive0512b.pdf).