

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA MIRTAZAPINA INTRAVENOSA EN
COMPARACIÓN CON LA MIRTAZAPINA ORAL EN PACIENTES DEPRIMIDOS.
UN ESTUDIO DOBLE CIEGO, DOBLE DUMMY.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
PSIQUIATRÍA**

PRESENTA:

EMILIO MÁRQUEZ ORTA

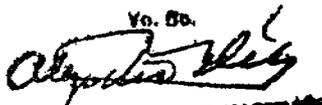

**TUTOR TEÓRICO:
DRA. MARTHA ONTIVEROS URIBE**


**TUTOR METODOLÓGICO:
DRA. ANA FRESÁN ORELLANA**

MÉXICO, D.F.

**CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
DEPTO. DE PSICOLOGÍA MÉDICA,
PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

2007

Yo. Do.

DR. ALEJANDRO DÍAZ MARTÍNEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANTECEDENTES

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

OBJETIVOS

VARIABLES

HIPOTESIS METODOLOGICAS

DISEÑO DEL ESTUDIO

MATERIAL Y METODOS

VIABILIDAD ETICA

ANALISIS ESTADISTICO3

RESULTADOS

DISCUSION Y CONCLUSIONES

REFERENCIAS

I. Antecedentes

Trastorno depresivo mayor (TDM)

El *trastorno depresivo mayor* es un trastorno psiquiátrico caracterizado por uno o más *episodios depresivos mayores* que constituyen un período de al menos dos semanas de cambio respecto a la actividad previa y durante el que se presenta un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o de placer en casi todas las actividades. Así, un individuo que no presenta ánimo deprimido pero que reporta anhedonia significativa puede cumplir criterios para TDM.

Diversos estudios epidemiológicos realizados en E.E.U.U indican que 6.6% de los adultos habrán de sufrir un episodio depresivo mayor en un periodo de 12 meses, y que 16.2% experimentarán un episodio depresivo a lo largo de su vida (Kessler, Berglund et al., 2003), con tasas de prevalencia del doble para las mujeres en comparación con los varones (Kessler, McGonagle, Nelson, Hughes, Swartz, Blazer, 1994). En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Adicciones 1994, la depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en zonas urbanas, con una prevalencia de 4.9% en hombres y 9.7% en mujeres.

El TDM muy frecuentemente tiene un curso crónico y está asociado con un alto grado de comorbilidad (especialmente con trastornos de ansiedad (Middeldorp, Cath, Boosman, 2005) y mortalidad (Henry & Rivas, 1997). Los pacientes que cursan con TDM tienen un riesgo de suicidio a lo largo de la vida de 15 a 30% (Goldblatt & Schatzberg, 1991) y se calcula que únicamente un tercio de los pacientes con TDM buscan atención médica (Katon & Schulberg, 1992).

Se considera que el TDM es actualmente la causa principal de discapacidad y muerte prematura en sujetos de 18 a 43 años de edad, y para el año 2020 será la segunda causa general de discapacidad, sólo después de las enfermedades cardiovasculares (Murray & Lopez, 1997a). El TDM es la cuarta causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (conocidos en la literatura inglesa por las siglas DALY's o *global disability-adjusted life years*), que son la suma de años de vida perdidos debidos a muerte prematura y los años vividos con discapacidad ajustados a la severidad (Murray & Lopez, 1997b).

El costo anual de la depresión en los EE.UU ha sido calculado en 44 mil millones de dólares (Hall & Wise, 1995), siendo los costos de los fármacos menores a los costos

indirectos relacionados con el curso del padecimiento (von Knorring, Akerblad, Bengtsson, Carlsson, Ekselius, 2006).

Con anterioridad, la severidad de los síntomas depresivos se había utilizado para distinguir diferentes formas de depresión (p. ej., trastorno depresivo mayor *versus* distimia). Sin embargo, en la actualidad se sabe que tanto las formas “mayores” como “menores” de depresión generan alteraciones sustanciales en el funcionamiento del individuo (Keller, 1994; Booth, Blow, Cook, 1998).

El constructo de *depresión* como trastorno clínico no solamente incluye síntomas anímicos, sino también cognitivos, somáticos y conductuales, de manera que el paciente debe experimentar otros síntomas además del ánimo bajo o la pérdida de interés (por lo menos otros cuatro síntomas de una lista de nueve) para cubrir los criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor de acuerdo al DSM-IV (American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, 1994).

- Estado de ánimo depresivo.
- Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer.
- Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso.
- Insomnio o hipersomnia casi cada día.
- Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día.
- Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos.
- Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse.
- Pensamientos recurrentes de muerte.

Para la realización del diagnóstico de episodio depresivo mayor, el DSM-IV (1994) requiere de la presencia de malestar o de deterioro social, laboral o de otras áreas significativas, y la sintomatología no puede ser secundaria a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o de una enfermedad médica. En cuanto a trastornos concurrentes, el DSM-IV (1994) permite la presencia simultánea a un episodio depresivo mayor de básicamente cualquier otro diagnóstico del Eje I (no hay factores de exclusión específicos). Sin embargo, si los síntomas depresivos se explican mejor por la presencia de un duelo, entonces no se hace el diagnóstico de episodio depresivo. También se debe tomar en

consideración que si se establece el diagnóstico de episodio depresivo, los síntomas no pueden cumplir los criterios para un episodio mixto.

Los criterios del DSM-IV (1994) para el diagnóstico de *TDM episodio único* y *TDM recidivante* son:

- Presencia de un único *episodio depresivo mayor*/presencia de dos o más episodios depresivos mayores.
- El episodio depresivo mayor no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
- Nunca se ha producido un episodio maníaco, un episodio mixto o un episodio hipomaniaco. Estos episodios no son tomados en cuenta si fueron inducidos por sustancias o por medicamentos o si se debieron a los efectos directos de una enfermedad médica.

Nota: Para el diagnóstico de TDM recidivante debe haber transcurrido un intervalo de al menos dos meses en los que no se cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor.

El DSM-IV (1994) también permite el diagnóstico de *TDM secundario*, el cual es categorizado como *TDM debido a una condición médica general* y *TDM inducido por sustancias*, casos en los que la alteración en el estado de ánimo se juzga como relacionado directamente a una condición médica general o a un estado de intoxicación o de abstinencia.

Una vez hecho el diagnóstico de TDM (único o recidivante) se debe completar la descripción del cuadro clínico con el uso de *especificaciones* que detallan aspectos relacionados con el estado clínico actual y con los síntomas del trastorno: leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos (especificar si son o no congruentes con el estado de ánimo depresivo)/grave con síntomas psicóticos; crónico (más de dos años con criterios para episodio depresivo mayor); con síntomas catatónicos; con síntomas melancólicos; con síntomas atípicos; de inicio en el postparto. En caso de que *no* se cumplan *todos* los criterios de un episodio depresivo mayor, se utilizan especificaciones del estado clínico actual del trastorno o de los síntomas del episodio depresivo mayor más reciente: en

remisión parcial/remisión total; crónico; con síntomas catatónicos; con síntomas melancólicos; con síntomas atípicos; de inicio en el postparto.

Nota: Los episodios depresivos recidivantes son calificados con especificaciones de su curso (con y sin recuperación interepisódica), así como especificaciones para patrones estacionarios y de ciclos rápidos.

Merecen especial atención los criterios diagnósticos correspondientes a los síntomas melancólicos y a los síntomas atípicos. En el primer caso existe una pérdida de placer en todas o casi todas las actividades, así como falta de reactividad a los estímulos habitualmente placenteros. Otras características son: estado de ánimo bajo más intenso por la mañana; despertar precoz; enlentecimiento o agitación psicomotora; anorexia significativa o pérdida de peso; y culpabilidad excesiva o inapropiada. Cabe mencionar que algunos de estos síntomas (anhedonia intensa, ánimo no reactivo, hipomotricidad) son en realidad ubicuos en las muestras clínicas de pacientes significativamente deprimidos (Parker, 2000). En el caso del TDM con síntomas atípicos sí existe reactividad del estado de ánimo. Otros síntomas pueden ser: aumento significativo del peso o del apetito; hipersomnias; sensación de pesadez en los brazos o piernas; e hipersensibilidad al rechazo interpersonal. Ésta es la única condición depresiva para la que se sugiere especificidad en su tratamiento (IMAO's) (Quitkin et al., 1993; Parker, 2005).

Tratamiento farmacológico del TDM

Los primeros fármacos antidepresivos (AD) fueron descubiertos casi por azar hace casi 50 años (Castrén, 2005). La primera generación de fármacos para el tratamiento de la depresión incluyó a los antidepresivos tricíclicos (ADT) y los inhibidores de la monoamino oxidasa A. La llamada segunda generación de AD incluye a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), los inhibidores reversibles de la monoamino oxidasa A, los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina, así como otros fármacos entre los que se encuentran la mirtazapina, la trazodona, el bupropión y la nefazodona (Frazer, 1997). Muchos de los nuevos antidepresivos han sido desarrollados pensando en la manera de evitar los efectos adversos provocados por los ADT y los inhibidores de la monoamino oxidasa (Moller & Volz, 1996).

El temprano descubrimiento en la historia de los AD de que dichos fármacos incrementaban las concentraciones cerebrales de serotonina y noradrenalina (NA) dio base a la llamada hipótesis monoaminérgica de la depresión (Bunney & Davis, 1965; Schildkraut, 1965; Coppen, 1967; Wong & Licinio, 2004); sin embargo, pronto fue evidente que dicha hipótesis por sí sola no explicaba todos los efectos de los AD (Nestler, 2002).

Se sabe que la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica es fundamental en el desarrollo de síntomas depresivos y que las alteraciones psicomotoras observadas en el TDM pueden ser consecuencia de una actividad cerebral dopaminérgica disminuida. De esta manera, en la actualidad, la mayoría de los AD incrementan las concentraciones sinápticas de una o más de las monoaminas (serotonina, noradrenalina y dopamina) (Malhi, Parker, Greenwood, 2005).

Antidepresivos intravenosos

Bajo ciertas circunstancias puede preferirse el uso de la administración intravenosa (IV) del tratamiento antidepresivo, tomando en cuentas las probables ventajas sobre la vía oral (VO) tales como un inicio más temprano de acción, mayor tolerancia y ausencia de efectos farmacológicos en el tracto gastrointestinal (Mühlbacher et al., 2006). Desde 1960, los ensayos clínicos con AD IV se han enfocado en los ADT. La clorimipramina fue uno de los primeros AD en ser usados de forma IV (Beaumont, 1973; Escobar, Flemenbam, Schiele, 1973; Faravelli et al., 1983). De los ISRS, únicamente el citalopram está disponible para su infusión IV. También se han hecho estudios con doxepina IV (Adler et al., 1997) y trazodona IV (Roccatagliata et al., 1977).

En algunos países europeos es común la administración IV del tratamiento antidepresivo durante la fase inicial (primeros 10 a 15 días) del manejo farmacológico. Las ventajas de esta aproximación terapéutica pueden ser, principalmente, evitar el metabolismo hepático de primer paso (lográndose la presencia de mayores niveles plasmáticos del medicamento en menor tiempo y una mayor biodisponibilidad), así como la obtención de un apego absoluto al tratamiento. Uno de los efectos no farmacológicos de la administración IV de un AD es la percepción por parte del paciente de estar recibiendo un procedimiento terapéutico más “intenso” que la administración VO del fármaco. Este componente del

tratamiento IV del trastorno depresivo mayor puede explicar el hecho de que en los ensayos clínicos doble ciego, doble *dummie* (en los que ni el evaluador ni los pacientes saben por cuál vía se está administrando el fármaco, lo cual controla el efecto psicológico de una infusión IV) que comparaban el tratamiento parenteral con el tratamiento oral generalmente no han mostrado ventaja para el tratamiento IV (en el caso de AD tricíclicos) (Deisenhammer et al., 2000). Por otra parte, en estos mismos estudios se han reportado resultados que indican una latencia menor del efecto clínico del tratamiento antidepresivo IV (4 a 6 días) comparado con el tratamiento oral (8 a 14 días) (Bouchard, Strub, Nil, 1997). En el caso de los ISRS, también se ha encontrado una tendencia que apunta a una respuesta al tratamiento más temprana con la utilización de una infusión IV (Baumann et al., 1998), aunque no se han encontrado ventajas del manejo IV en comparación con la vía oral en cuanto a la eficacia (Guelfi, Strub, Loft, 2000).

Actualmente, el objetivo en el tratamiento del TDM es lograr la remisión completa de los síntomas, prevenir la recurrencia del padecimiento, promover el retorno a la funcionalidad e incrementar la calidad de vida del paciente (Nierenberg, 1993).

Tratamiento del TDM con mirtazapina

La mirtazapina es un antidepresivo tetracíclico o de tercera generación. Su estructura carece de la cadena lateral básica que se considera responsable de la actividad anticolinérgica de los ADT. Químicamente representa el análogo 6-aza de la mianserina (6-azamianserina). Pertenece a la familia de las piperazinoazepinas y se comercializa como el racemato (50/50) de los enantiómeros R- y S- de la mirtazapina (Claghorn, Johnstone, Studebaker, Ajeman, 1987; Davis & Wilde, 1996; Holm & Markham, 1999; Timmer, Sitsen, Delbressine, 2000; Szegedi & Schwertfeger, 2005). El nombre completo de la molécula es 1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-2-metil-piranzol[2,1-*a*]pyrido[2,3-*c*][2]benzacepina (De Boer, Nefkens, Van Helvoirt, 1994). Fue aprobada por primera vez para el tratamiento de la depresión en 1994 en Holanda. Desde 1996 se comercializa internacionalmente, recibiendo su aprobación en E.E.U.U. en junio de ese mismo año. En 2003 expiró la protección de la patente para la marca mirtazapina (Szegedi & Schwertfeger, 2005).

Farmacodinámica de la mirtazapina

La mirtazapina es el primer antidepresivo específico noradrenérgico y serotoninérgico (NaSSA). Es un antagonista potente de auto y heterorreceptores alfa-2 centrales, así como un antagonista de los receptores 5HT2 y 5HT3. Tiene efectos mínimos en la recaptura de monoaminas, aumentando la transmisión noradrenérgica por un mecanismo diferente a la recaptura del neurotransmisor. El bloqueo de los autorreceptores centrales noradrenérgicos alfa-2 por la mirtazapina produce un incremento en la liberación de noradrenalina (NA). A su vez, la NA liberada estimula los receptores alfa-1 en la superficie de las células serotoninérgicas en el núcleo dorsal del rafe, lo cual genera un aumento en la liberación de serotonina. Además, al bloquear a los heterorreceptores alfa-2 en la superficie de las neuronas serotoninérgicas, la mirtazapina también produce liberación de serotonina. Por otra parte, la mirtazapina bloquea los receptores 5HT2 (lo que previene los efectos adversos tales como insomnio, ansiedad/agitación y disfunción sexual) y los receptores 5HT3 (generando un efecto antiemético). El incremento neto de la transmisión serotoninérgica, aunado al bloqueo de los receptores 5HT2 y HT3 produce un aumento neto en la neurotransmisión mediada por los receptores 5HT1, a los cuales se les atribuye el efecto antidepresivo y ansiolítico del fármaco. La mirtazapina tiene una afinidad muy baja por receptores noradrenérgicos alfa-1, muscarínicos, colinérgicos y dopaminérgicos (por lo que tiene una baja incidencia de efectos adversos mediados por estos receptores tales como hipotensión ortostática, taquicardia, sequedad de boca, etc.), y una actividad importante sobre los receptores H1 (principalmente a dosis bajas) (Montgomery, 1995; Haddjeri, Blier, Montigny, 1995; De Boer, Nefkens, Van Helvort, Van Delft, 1996; Davis & Wilde, 1996; Kaspar, Praschak-Rieder, Tauscher, Wolf, 1997; Holm & Markham, 1999; Timmer, Sitsen, Delbressine, 2000; Anttila & Leinonen, 2001).

Nota: La mayor cantidad de neuronas serotoninérgicas en el cerebro humano se encuentran en el núcleo dorsal del rafe, uno de los núcleos neuronales de la línea media (protuberancia y tallo cerebral superior). El disparo de las neuronas serotoninérgicas en dicho núcleo se desencadena, al menos en parte, por la estimulación de los receptores noradrenérgicos alfa-1 localizados en los cuerpos celulares de estas neuronas.

Todos los receptores noradrenérgicos en el sistema nervioso central son excitadores, a excepción de los receptores noradrenérgicos alfa-2, los cuales disminuyen tanto la

liberación presináptica de NA en las terminales sinápticas noradrenérgicas como la liberación de serotonina en los circuitos serotoninérgicos de la corteza frontal. El antagonismo de los receptores noradrenérgicos alfa-2 no incrementa la transmisión serotoninérgica de manera directa, sino que desinhibe la activación noradrenérgica de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo del rafe, incrementando así la transmisión serotoninérgica mediante un mecanismo que no requiere una desensibilización de los receptores dependiente del tiempo (Limberger, Bonnano, Spath, Starke, 1986; Densos, L'Heureux, Carter, Scatton, 1987; Clement, Gemsa, Weserman, 1992; Blier, 2001; Malhi et al., 2005).

Farmacocinética de la mirtazapina

La mirtazapina se absorbe totalmente después de su administración VO. Su biodisponibilidad es de aproximadamente 50% y logra su concentración máxima a las dos horas posteriores a su administración. Tiene una farmacocinética lineal en un rango de dosis de 15 a 80 mg/d, con una vida media de 20 a 40 horas. Se obtienen niveles plasmáticos estables luego de 4 a 6 días de tratamiento. La mirtazapina se une en un 85% a proteínas plasmáticas de forma reversible e inespecífica, y tiene un metabolismo que se lleva a cabo totalmente en el hígado, siendo sus vías principales la desmetilación y la oxidación, seguidas de la conjugación. La desmetil-mirtazapina es el metabolito activo de la mirtazapina, con una potencia 3 a 4 veces menor al compuesto inicial. La mirtazapina y sus metabolitos se eliminan por orina y heces. Tanto la insuficiencia hepática como la renal producen aumentos importantes en los niveles plasmáticos del fármaco (Voortman & Paanakker, 1995; Sitsen & Zivkov, 1995; Holm & Markham, 1999; Timmer et al., 2000). No encontramos estudios disponibles al público que describan la farmacocinética de la mirtazapina IV; sin embargo, se puede asumir que su biodisponibilidad por esta vía es del 100%, y que se logra una concentración máxima de manera inmediata.

Eficacia clínica de la mirtazapina

La eficacia antidepresiva de la administración oral de la mirtazapina ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados doble ciego (Smith, Glaudin, Panagides, Gilvary, 1990; Bremmer, 1995; Claghorn & Lesem, 1995) y en ensayos clínicos controlados versus otros

AD (Davis & Wilde, 1996; Holm & Markham, 1999). En dichas investigaciones se ha encontrado un inicio más temprano de la acción antidepresiva de la mirtazapina (Kasper, 1997), lo cual no parece estar relacionado con la mejoría en el sueño o en otros síntomas accesorios del TDM (Nierenberg, 2001). La mirtazapina ha mostrado ser tan efectiva como los antidepresivos tricíclicos (ADT) (Richou, Ruimy, Charbout, Delisle, Brunner, Patris, 1995; Marttila et al., 1995; Kasper, Prascak-Rieder, Tauscher, Wolf, 1997a; Montgomery, Reimitz, Zivkov, 1998) y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) (Benkert, Szegedi, Kohlen, 2000).

En el primer ensayo clínico en el que se evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la mirtazapina IV en el tratamiento del TDM participaron 27 pacientes deprimidos de entre 21 a 71 años que cumplían criterios para TDM episodio único o recidivante de acuerdo al DSM-IV (1994). Se excluyeron pacientes con trastorno bipolar (TBP) u otros trastornos del Eje I. Todos los pacientes tenían un puntaje igual o mayor a 18 en la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D). Se utilizó un diseño naturalístico abierto con un período de al menos tres días de "lavado" previo al inicio de la administración IV de la mirtazapina. Los pacientes se trataron por un período de 14 días con 15 mg diarios de mirtazapina IV. La evolución clínica se evaluó a través de la HAM-D y la Impresión Clínica Global (ICG). A partir del día 15 los pacientes recibieron dosis diarias de 30 mg de mirtazapina VO. Veintitrés de los 26 pacientes que completaron el estudio cumplieron los criterios de respuesta temprana, definida como una disminución de al menos 20% en el puntaje de la HAM-D al día 7 de iniciado el estudio. Los criterios para remisión al final del estudio (puntaje de la HAM-D menor a 8 puntos) se obtuvieron en 19% de los pacientes. Los autores concluyeron que la administración IV de 15 mg de mirtazapina es un tratamiento seguro y bien tolerado en el tratamiento de depresión de intensidad moderada a severa (Konstantinidis et al., 2002). En este ensayo fue notorio el inicio temprano de la acción de la mirtazapina (disminución significativa de los puntajes de la HAM-D luego de 7 días de tratamiento). Sin embargo, esta conclusión debe cuestionarse debido a que el tamaño de la muestra fue pequeño y a que no existió un grupo control (placebo o tratado con otro antidepresivo) (Norman & Olver, 2004).

En otro ensayo clínico, no controlado y abierto, que también evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la mirtazapina IV se incluyeron 80 pacientes con diagnóstico de TDM de

acuerdo a los criterios del DSM-IV (1994) y con por lo menos 18 puntos en la HAM-D de 17 ítems. Luego de un periodo de 5 a 7 días de “lavado” los pacientes fueron tratados con una dosis de 15 mg de mirtazapina IV por 14 días. La evolución clínica se realizó con la HAM-D de 17 ítems y la ICG. La seguridad y tolerabilidad del AD fueron monitoreadas mediante reportes de efectos adversos, registros electrocardiográficos, medición del peso corporal y de parámetros de laboratorio. Las calificaciones de la HAM-D disminuyeron de 27.1 puntos (promedio) al inicio del tratamiento a 11.8 puntos al día 15. Los investigadores encontraron cambios significativos en los puntajes de la HAM-D desde el día 7 de tratamiento. Nuevamente, la limitación de este trabajo fue la ausencia de un grupo control. Los autores de este trabajo remarcan la necesidad de realizar estudios controlados para comparar la eficacia y el inicio de la acción terapéutica de la mirtazapina IV con relación a la mirtazapina VO (Mühlbacher et al., 2006).

El único ensayo clínico realizado hasta ahora en México en el que se haya evaluado la eficacia de la mirtazapina IV tiene un diseño abierto y fue realizado en una población de 20 pacientes deprimidos y hospitalizados debido a diversos padecimientos médicos generales. Los pacientes recibieron una dosis progresivamente mayor de mirtazapina IV durante 14 días, siendo ésta de 15 mg a partir del día 7. El tratamiento fue continuado con mirtazapina VO de manera ambulatoria a partir del día 15. La eficacia del tratamiento se evaluó con los resultados del Inventario de Depresión de Beck (IDB). Todos los pacientes mostraron una mejoría temprana, definida ésta como una disminución de al menos el 20% en los puntajes del IDB a partir del día 3 de tratamiento (Morlet & Tamariz; 2004).

Seguridad y tolerabilidad de la mirtazapina

Los efectos adversos más comúnmente reportados con la mirtazapina son: boca seca 25%, mareo 23%, sedación excesiva 19%, aumento del apetito 11% y aumento de peso 10% (Montgomery, 1995). Estas molestias generalmente son leves y transitorias; aparecen al principio del tratamiento y a partir de entonces van disminuyendo en intensidad y frecuencia. Los efectos serotoninérgicos como aquellos asociados con los ISRS (náusea, vómito, diarrea, insomnio y disfunción sexual) ocurren menos frecuentemente con la mirtazapina que con el placebo. Esta ausencia de efectos adversos típicamente relacionados

con los ISRS puede deberse a la capacidad que tiene la mirtazapina para bloquear a los receptores 5HT2 y 5HT3 (Montgomery, 1995; Klint, Helsdingen, Kremer, 1996).

La mirtazapina posee ventajas sobre los ADT en cuanto a su perfil de efectos adversos, pues presenta una muy baja incidencia de efectos anticolinérgicos (boca seca, constipación, temblor, visión borrosa), cardiovasculares (palpitaciones, taquicardia) y neurológicos (vértigo) (Kasper, 1995; Hoyberg et al., 1996; Holm & Markham, 1999). Incluso se sabe de la existencia de seis casos de sobredosis con mirtazapina (personas que ingirieron 10 a 30 veces la dosis terapéutica recomendada) en los que no se presentaron efectos adversos serios (Bremner, Wingard, Walshe, 1998). La mirtazapina tiene un potencial muy pequeño para la inducción de crisis convulsivas (0.035%) comparado con otros antidepresivos como los ADT (hasta 4%), y las alteraciones clínicamente significativa de parámetros de laboratorio relacionadas con su uso son bajas (Montgomery, 1995). La disfunción sexual también es menor con la mirtazapina que con los ADT (Montgomery, 1995).

El máximo efecto sedante de la mirtazapina se ha observado a dosis menores de 15 mg, causado principalmente por su actividad antihistaminérgica (Stahl, Kremer, Pinder, 1997).

A dosis mayores dicho efecto se va perdiendo.

No se recomienda el uso de la mirtazapina durante el embarazo o la lactancia y no debe ser administrada a pacientes que se encuentran usando inhibidores de la monoamino oxidasa o que no tienen más de dos semanas de haber dejado de usarlos (Organon Laboratories Limited).

Interacciones medicamentosas de la mirtazapina

Los hallazgos realizados a partir de estudios clínicos con mirtazapina muestran que su administración de manera concomitante con otros fármacos frecuentemente utilizados durante el tratamiento de pacientes deprimidos tiene una propensión muy baja a interacciones medicamentosas (Sitsen & Zivkov, 1995). Este potencial bajo de interacciones se debe a que la mirtazapina inhibe débilmente al sistema del citocromo P450 (Dahl et al., 1997; Kasper et al., 1997). Por ejemplo, la administración simultánea de mirtazapina y una benzodiazepina (diazepam) no afectó la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos (Mattila, Mattila, Vrijmoed-De Vries, Kuitunen, 1989).

II. Planteamiento del problema y justificación del estudio

Hasta ahora no se conoce con exactitud si la eficacia clínica de los AD es mayor al administrarlos IV (Mühlbacher et al., 2006). Al respecto se han realizado estudios clínicos con la administración parenteral de amitriptilina, citalopram y otros antidepresivos (Deisennhammer et al., 2000; Guelfi et al., 2000). Aunque en general dichos estudios no han mostrado una mayor eficacia de la vía IV, sí se ha encontrado una tendencia a un inicio más temprano de la acción terapéutica (Moukaddam & Hirschfeld, 2004). Dos de las posibles ventajas de la administración intravenosa de los AD son la obtención de niveles séricos más elevados del fármaco (Evans et al., 1980) y la más pronta aparición de una concentración plasmática estable. En cuanto a la mirtazapina, su seguro perfil de efectos adversos la convierte en un medicamento ideal para su uso IV en el manejo del TDM. Además, diversos trabajos sugieren que la mirtazapina posee un inicio de acción más temprano en comparación con otros AD (Leinonen et al., 1999; Benkert, Szegedi, Kohenen, 1998; Wheatley et al., 1998).

Basándonos en estos antecedentes, asumimos que la utilización de la mirtazapina IV presentaba dos ventajas como tratamiento antidepresivo: una, debida a la farmacocinética propia de los AD administrados parenteralmente y, otra, relacionada con su particular farmacodinámica. Estas características harían de la mirtazapina IV un fármaco con un inicio de acción adelantado en comparación con otros AD, incluyendo a la misma mirtazapina VO, de manera que diseñamos este estudio para saber si la eficacia (en especial el inicio de la acción terapéutica) de la mirtazapina IV era mayor a la eficacia de la mirtazapina VO. Además, decidimos comparar la tolerabilidad de ambos tratamientos.

Al revisar la bibliografía internacional encontramos que no se han reportado ensayos clínicos controlados doble ciego que comparen la eficacia y la tolerabilidad de la mirtazapina IV contra la eficacia y tolerabilidad de la mirtazapina VO. Decidimos entonces realizar un estudio que cubriera esta carencia.

El componente doble ciego en este tipo de ensayos clínicos (comparación de la eficacia y tolerabilidad de un fármaco IV versus el mismo fármaco VO) implica la implementación de una modalidad de administración de la sustancia activa y del placebo referida en la literatura como *double-dummy* o *double-masked* (Baumann et al., 1998; Rush & Ryan,

2002, p. 1087) que permite eliminar los efectos psicológicos de la administración IV de una solución (con o sin fármaco).

III. Objetivos

Objetivos generales:

- Comparar la eficacia clínica de la mirtazapina IV y de la mirtazapina VO en pacientes deprimidos hospitalizados.
- Comparar la tolerabilidad de la mirtazapina IV y de la mirtazapina VO en pacientes deprimidos hospitalizados.

Objetivos específicos

- Comparar la aparición de respuesta temprana al tratamiento (disminución de al menos 20% en el puntaje de la HAM-D durante los primeros siete días de estudio) con mirtazapina IV y mirtazapina VO en pacientes deprimidos hospitalizados.
- Comparar la respuesta al tratamiento (disminución de al menos 50% en el puntaje de la HAM-D) con mirtazapina IV y mirtazapina VO.
- Comparar la remisión (puntaje menor a 8 en la HAM-D) con el uso de mirtazapina IV y mirtazapina VO en pacientes deprimidos hospitalizados.
- Comparar el aumento en el peso corporal del tratamiento con mirtazapina IV y mirtazapina VO en pacientes deprimidos hospitalizados.
- Comparar las alteraciones en el EEG del tratamiento con mirtazapina IV y mirtazapina VO en pacientes deprimidos hospitalizados.

IV. Variables

Variables independientes

Tratamiento antidepresivo con mirtazapina IV.

Tratamiento antidepresivo con mirtazapina VO.

Variables dependientes

Eficacia del tratamiento antidepresivo.

La eficacia se definió en base a ocho variables: respuesta temprana al tratamiento; respuesta al tratamiento; remisión clínica; disminución de la sintomatología depresiva según la HAM-D; disminución de la sintomatología ansiosa; disminución de la sintomatología depresiva según el Inventario de Depresión de Beck (IDB); mejoría subjetiva reportada por el paciente; y mejoría subjetiva reportada por el médico.

Respuesta temprana al tratamiento

Se estableció como una disminución de 20% o más en los puntajes de la HAM-D al día siete de tratamiento (Konstantinidis et al., 2002).

Respuesta al tratamiento

Se estableció como una disminución de al menos un 50% en la puntuación de la HAM-D con respecto a la calificación basal (Bech, 1996).

Remisión clínica

Se estableció como una puntuación menor a 8 en la HAM-D (Bech, 1996).

Disminución de la sintomatología depresiva según la HAM-D

Se estableció en base a las mediciones realizadas con la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D)

Disminución de la sintomatología ansiosa

Se estableció en base a las mediciones realizadas con la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A).

Disminución de la sintomatología depresiva según el IDB

Se estableció en base a las mediciones realizadas con el IDB

Mejoría subjetiva reportada por el paciente

Se estableció en base a las mediciones realizadas con la Escala de Impresión Clínica Global del Paciente-Análogo Visual (ICG-P-AV).

Mejoría subjetiva reportada por el médico

Se estableció en base a las mediciones realizadas con la Escala de Impresión Clínica Global del Médico-Análogo Visual (ICG-M-AV) y la Escala de Impresión Clínica Global del Médico-Escala Likert (ICG-M-L)

Tolerabilidad del tratamiento antidepresivo.

La tolerabilidad se definió en base a una variable: alteraciones en el ECG.

Alteraciones en el ECG

Se definieron como cualquier cambio en el registro electrocardiográfico con respecto al ECG basal.

V. Hipótesis metodológicas

- H1: Un número significativamente mayor de pacientes bajo tratamiento con mirtazapina IV presentará una respuesta temprana al día 5 del estudio..
- H2: Un número significativamente mayor de pacientes bajo tratamiento con mirtazapina IV presentará respuesta al tratamiento a los días 5, 10 y 28 del estudio.
- H3: Un número significativamente mayor de pacientes bajo tratamiento con mirtazapina IV presentará remisión de la sintomatología depresiva a los días 10 y 28 de tratamiento.
- H4: La disminución de la sintomatología depresiva con el uso de mirtazapina IV es mayor que con el uso de mirtazapina VO.
- H5: La disminución de la sintomatología ansiosa con el uso de mirtazapina IV es mayor que con el uso de mirtazapina VO.
- H6: La mejoría subjetiva reportada por el paciente con el uso de mirtazapina IV es mayor que con el uso de mirtazapina VO.
- H7: La mejoría subjetiva reportada por el médico con el uso de mirtazapina IV es mayor que con el uso de mirtazapina VO.
- H8: No existen alteraciones significativas en el EEG con el uso de la mirtazapina IV ni con el uso de la mirtazapina VO.

VI. Diseño del estudio

- Primera fase (días 1 a 10): ensayo clínico controlado doble ciego, doble *dummy*.
- Segunda fase (días 11 a 28): ensayo clínico abierto.

VII. Material y métodos

Sujetos de estudio

Se incluyeron 40 pacientes (hombres y mujeres) que asistieron a los servicios de Consulta Externa y Urgencias del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" y a quienes se les hizo el diagnóstico de TDM único, TDM recidivante o TDM crónico de acuerdo a los criterios del DSM-IV. La intensidad podía ser de moderada a grave, pero sin síntomas psicóticos. No fueron criterios de exclusión la presencia de ideas de muerte, ideación suicida o intento suicida (siempre que éste último no hubiera sido de una gravedad que ameritara el uso de terapia electroconvulsiva).

Criterios de inclusión

- Pacientes masculinos o femeninos.
- Edad de 18 a 60 años.
- Diagnóstico de TDM único, TDM recidivante o TDM crónico según los criterios del DSM-IV (1994).
- TDM moderado a severo, con calificación en la HAM-D igual o mayor a 18 puntos.
- Con o sin ideas de muerte.
- Con o sin ideación suicida.
- Con o sin intento suicida de letalidad moderada a leve.
- Saber leer y escribir.
- Aceptar participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado por el paciente y su familiar.

Criterios de exclusión

- Pacientes con depresión resistente de acuerdo al criterio de no haber mejorado pese a recibir dos tratamientos antidepressivos previos, con dos fármacos antidepressivos de diferente mecanismo de acción, a dosis y tiempo suficientes.
- Pacientes con los siguientes diagnósticos de Eje I: esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos, abuso de sustancias, delirium, demencia, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático. La sintomatología de ansiedad que no cumplía los criterios para un trastorno de ansiedad no fue considerada como criterio de exclusión.
- Pacientes con intento suicida cuya gravedad hubiera ameritado manejo con terapia electroconvulsiva.
- Pacientes con antecedente de falta de respuesta a la mirtazapina o que no la hubieran tolerado.
- Pacientes con diagnóstico de hipo o hipertiroidismo confirmado por el perfil tiroideo de rutina.
- Pacientes bajo tratamiento con terapia hormonal tiroidea sustitutiva.
- Pacientes con diagnóstico de hipertrofia prostática, glaucoma de ángulo cerrado, hipertensión intraocular y cataratas de acuerdo a la información obtenida en el interrogatorio clínico.
- Pacientes con falla hepática o renal grave.
- Pacientes con problemas cardiovasculares como hipertensión arterial descontrolada, angina de pecho, infarto del miocardio reciente.
- Pacientes con crisis convulsivas.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes bajo tratamiento con IMAO's.
- Pacientes con alteraciones clínicamente significativas en los estudios de laboratorio y gabinete realizados al ingreso.

Instrumentos de medición utilizados

Se emplearon las siguientes escalas: HAM-D, HAM-A, ICG-M-AV, ICG-P-AV, IDB y el formato para reporte de efectos adversos graves de los laboratorios Organon.

Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D)

La HAM-D es un instrumento utilizado para evaluar la severidad de la depresión en pacientes ya diagnosticados con TDM. Hay dos versiones de la escala, una de 21 ítems y otra de 17. La mayoría de los ítems se califican con un puntaje que va de 0 a 4, reflejando la severidad de los síntomas. Otros ítems se califican en una escala de 0 a 2, reflejando la ausencia, existencia probable o existencia definitiva de los síntomas. Los ítems están relacionados con síntomas tales como ánimo depresivo, sentimientos de culpa, ideas suicidas, alteraciones en el sueño, niveles de ansiedad y pérdida de peso. Su aplicación requiere de un clínico entrenado y puede ser completada en alrededor de 30 minutos. Se trata de una escala bien validada y altamente confiable. Es el instrumento más utilizado para evaluar síntomas de depresión en los últimos 46 años. Es también una herramienta para medir objetivamente la evolución de la eficacia del tratamiento antidepresivo a través del tiempo (Hamilton, 1960; Hamilton, 1967; Hedlund & Viewig, 1979; Altman, Gilmore, Peterson, Andriukatis, 1991).

Los puntos de corte de la HAM-D son los siguientes (Bech, 1996):

- 0-7: no depresión.
- 8-12: depresión menor.
- 13-17: menos que depresión mayor.
- 18-19: depresión mayor.
- 30-52: más que depresión mayor.
- El criterio de inclusión más utilizado en los ensayos clínicos es una puntuación mayor o igual a 18. Se considera remisión clínica cuando la puntuación es menor a 7.

Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A)

La HAM-A consiste de 14 ítems, cada uno definido por una serie de síntomas. La HAM-A fue una de las primeras escalas desarrolladas para medir la severidad de la sintomatología ansiosa. Fue introducida por Max Hamilton en 1959 y evalúa la severidad de síntomas tales como ansiedad, tensión, ánimo depresivo, palpitaciones, dificultad para respirar, alteraciones del sueño, inquietud y otros síntomas físicos. Es una escala ampliamente aceptada en estudios clínicos (Hamilton, 1959).

Escala de Impresión Clínica Global del Paciente-Análogo Visual (ICG-P-AV)

Es utilizada para evaluar cómo evoluciona en una persona la mejoría clínica a lo largo del tiempo. El paciente marca un punto determinado a lo largo de una línea que va de cero a diez.

Escala de Impresión Clínica Global del Médico-Análogo Visual (ICG-M-AV)

Similar a la ICG-P-AV, pero llenada por el médico tratante.

Inventario de Depresión de Beck (IDB)

El IDB es un instrumento autoaplicable ampliamente utilizado para evaluar la severidad de los episodios depresivos en muestras clínicas y no clínicas. Fue introducido en 1961 y revisado en 1978. Consiste en 21 ítems que pueden ser agrupados en dimensiones somática, cognitiva, conductual y afectiva. Cada ítem puede ser calificado de 0 a 3, obteniéndose una suma total para determinar la intensidad de la depresión. Los pacientes pueden llenarlo en menos de 10 minutos (Beck, Ward, Mendelson, Mock, Erbaugh, 1960; Piotrowski, Sherry, Sélter, 1985; Beck, Steer, Harbin, 1988).

Las puntuaciones medias correspondientes a las distintas gravedades de la depresión de acuerdo al IDB son:

- Calificación media de 10.9 puntos: depresión ausente o mínima.
- Calificación media de 18.7 puntos: depresión leve.
- Calificación media de 25.4 puntos: depresión moderada.
- Calificación media de 30 puntos: depresión grave.

Evaluación de los participantes

Aplicación de instrumentos de medición

Se realizaron evaluaciones los días 1, 5, 10 y 28 con los siguientes instrumentos: Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D), Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), Escala de Impresión Clínica Global del Médico-Análogo Visual (ICG-M-AV), Escala de Impresión Clínica Global del Paciente-Análogo Visual (ICG-P-AV) e Inventario de Depresión de Beck (IDB). Todas las carpetas de evaluación incluían un formato proporcionado por los laboratorios Organon diseñado para reportar efectos adversos graves del tratamiento. Se llenó además una hoja de datos con un número secuencial del 1 al 40 con las iniciales y número de expediente del paciente. En esta hoja se consignaron también los antecedentes relevantes al diagnóstico de depresión.

Al momento de realizar las evaluaciones descritas, ni el evaluador ni el paciente sabían si el tratamiento antidepresivo con mirtazapina estaba siendo administrado vía IV o VO. La persona encargada de asignar los pacientes al grupo A o B de estudio era ajena al proceso de evaluación clínica.

Estudios paraclínicos

A los 40 pacientes se les practicaron los estudios de rutina que se efectúan en el servicio de Hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz": perfil completo de laboratorio (incluyendo perfil tiroideo básico), prueba inmunológica de embarazo, electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, mapeo cerebral y resonancia magnética de cráneo sin contraste. Los registros electrocardiográficos se tomaron durante el estudio buscando posibles cambios en la función cardíaca.

Asignación de los pacientes a grupos de estudio

La asignación a los grupos A y B se realizó de manera aleatoria. Cada grupo estuvo integrado por 20 pacientes.

Manejo farmacológico de cada grupo

Grupo A. Tratamiento antidepresivo con mirtazapina vía IV del día 1 al 10. Fármaco VO del día 11 al 28.

- Del día 1 al 5 recibieron diariamente 7.5 mg* de mirtazapina IV diluida en 500 ml de solución glucosada al 5% colocada en la vena del antebrazo derecho o izquierdo + 1 cápsula de placebo.
- Del día 6 al 10 recibieron diariamente 15 mg** de mirtazapina IV diluida en 500 ml de solución glucosada al 5% colocada en la vena del antebrazo derecho o izquierdo + 2 cápsulas de placebo.
- Del día 11 al 28 recibieron 30 - 45 mg/d de mirtazapina VO. La dosis se determinó de acuerdo a la respuesta antidepresiva y a los efectos secundarios presentados durante los días previos.

* 7.5 mg de mirtazapina IV equivalen a 15 mg de mirtazapina VO.

** 15 mg de mirtazapina IV equivalen a 30 mg de mirtazapina VO.

Grupo B. Tratamiento antidepresivo con mirtazapina VO del día 1 al 10. Misma vía para la administración del fármaco del día 11 al 28.

- Del día 1 al 5 recibieron diariamente 1 cápsula con 15 mg de mirtazapina + 500 ml de solución placebo (glucosada al 5%) colocada en la vena del antebrazo derecho o izquierdo.
- Del día 6 al 10 recibieron diariamente 1 cápsula con 30 mg de mirtazapina + 500 ml de solución placebo (glucosada al 5%) colocada en la vena del antebrazo derecho o izquierdo.
- Del día 11 al 28 recibieron 30 - 45 mg/d de mirtazapina VO. La dosis se determinó de acuerdo a la respuesta antidepresiva y a los efectos secundarios presentados durante los días previos.

Nota: El placebo administrado VO fue almidón. Todos los pacientes recibieron dosis equivalentes de mirtazapina IV y VO. Al finalizar el estudio y su hospitalización, todos los pacientes continuaron su tratamiento antidepresivo en el servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".

VIII. Viabilidad ética

El protocolo de investigación en base al cual se desarrolló el presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”. Este trabajo evitó cualquier debate respecto a la calidad ética de la inclusión en los ensayos clínicos de pacientes que reciben exclusivamente un placebo (Kupfer & Frank, 2002), ya que todos los sujetos participantes en nuestra investigación recibieron tratamiento farmacológico. Además, los pacientes aceptaron por escrito su participación en el estudio mediante la firma de una forma de consentimiento informado, y su asignación a uno u otro grupo de tratamiento se realizó de manera aleatorizada. Estas dos últimas son algunas de las recomendaciones que se considera debe cubrir un estudio con viabilidad ética (Sugarman J., 2002).

IX. Análisis estadístico

La descripción de las características demográficas y clínicas de la muestra (40 pacientes) se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar para las variables continuas.

Estadística descriptiva

Se realizó una descripción general de la muestra (40 pacientes):

- Porcentaje de hombres y mujeres.
- Porcentaje de pacientes con TDM único, TDM recidivante y TDM crónico.
- Porcentaje de pacientes con intento suicida relacionado con el internamiento.
- Edad promedio +/- DS de los pacientes.
- Rango de edad de los pacientes.
- Puntaje promedio +/- DS en la HAM-D al inicio del estudio.
- Puntaje promedio +/- DS en la HAM-A al inicio del estudio.
- Puntaje promedio +/- DS en el IDB al inicio del estudio.
- Peso promedio +/- DS del peso al inicio del estudio.

Estadística inferencial

Métodos paramétricos

Se utilizó la prueba Chi cuadrada para contrastes continuos para comparar las siguientes variables entre ambos grupos de estudio:

- Porcentaje de hombres y mujeres.
- Porcentaje de pacientes con TDM único, TDM recidivante y TDM crónico.
- Porcentaje de pacientes que presentaron intento suicida relacionado con el internamiento.
- Porcentaje de pacientes que presentaron respuesta temprana al día cinco de estudio.
- Porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento al día diez de estudio.
- Porcentaje de pacientes cuyos síntomas depresivos remitieron al día diez de tratamiento.
- Porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento al día 28 de estudio.
- Porcentaje de pacientes cuyos síntomas depresivos remitieron al día 28 de tratamiento.

La prueba *t* pareada se utilizó en las siguientes comparaciones:

A. Resultados entre ambos grupos al día 28 de:

- Puntaje en la HAM-D.
- Puntaje en la HAM-A.
- Puntaje en el IDB.
- Puntaje en la ICG-P-AV.
- Puntaje en la ICG-M-AV.
- Peso corporal.

B. Peso corporal al día uno y al día diez de estudio en ambos grupos.

Para la comparación de los puntajes en la HAM-D, HAM-A e IDB a lo largo del tiempo entre ambos grupos de estudio se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas.

Nota: Todos los valores reportados son medias +/- DS. El nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistical Product for Service Solutions) para Windows 15 (2006).

X. Resultados

Descripción de la muestra

Participaron un total de 30 hombres (75%) y 10 mujeres (25%). Del total de pacientes, 21 (52.5%) tuvieron el diagnóstico de TDM único, 15 (37.5%) el de TDM recurrente y 4 (10%) el de TDM crónico. Trece (32.5%) pacientes presentaron un intento suicida relacionado con su internamiento y nueve (22.5%) tuvieron el antecedente de al menos un intento suicida no relacionado con su internamiento. La edad promedio de los participantes fue de 40.1 +/- 11.2 años, con un rango de 22 a 62 años. Diecinueve (47.5%) pacientes recibieron mirtazapina VO durante los primeros diez días de tratamiento, y veintiún (52.5%) pacientes recibieron mirtazapina IV durante dicha fase del estudio.

Descripción de los grupos de estudio

El grupo A (mirtazapina IV durante los primeros diez días de estudio) incluyó 15 (71.4%) mujeres y 6 (28.6%) hombres. El grupo B (mirtazapina VO durante los primeros diez días de estudio) incluyó 15 (78.9%) mujeres y cuatro (21.1%) hombres. No hubo diferencia significativa en el porcentaje de hombres y mujeres incluidos en cada grupo (Chi cuadrada = 0.30, 1 gl, $p = 0.58$).

El grupo A estuvo compuesto por ocho (38.1%) pacientes con TDM único, 11 (52.4%) pacientes con TDM recidivante y dos (9.5%) pacientes con TDM crónico. El grupo B estuvo compuesto por 13 (68.4%) pacientes con TDM único, 4 (21.1%) pacientes con TDM recidivante y 2 (10.5%) pacientes con TDM crónico. No hubo diferencias significativas en la composición por diagnóstico de ambos grupos de estudio (Chi cuadrada = 4.36, 2 gl, $p = 0.11$).

En el grupo A, seis (28.6%) pacientes presentaron intento suicida relacionado con el internamiento. En el grupo B, siete (36.8%) presentaron intento suicida relacionado con el internamiento. No hubo diferencias significativas en la composición por pacientes suicidas de ambos grupos de estudio (Chi cuadrada = 0.31, 1 gl, $p = 0.57$).

Los puntajes promedio y su correspondiente DS para HAM-D, HAM-A e IDB fueron: 27.8 (+/- 5.76), 23.73 (+/- 7.40) y 33.38 (+/- 9.91), respectivamente.

Respuesta temprana al tratamiento

En el grupo A, 18 (85.7%) pacientes presentaron respuesta temprana al tratamiento al día cinco de estudio. En el grupo B, 17 (89.5%) pacientes presentaron esta misma respuesta temprana. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes en ambos grupos que respondieron tempranamente (Chi cuadrada = 0.12, 1 gl, $p = 0.72$).

Respuesta al tratamiento al día diez de estudio

En el grupo A, 17 (81%) pacientes presentaron respuesta al tratamiento al día diez de estudio. En el grupo B, diez (52.6%) pacientes presentaron respuesta al tratamiento al día diez de estudio. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes en ambos grupos que respondieron de esta manera (Chi cuadrada = 3.64, 1 gl, $p = 0.56$).

Remisión al día diez de estudio

En el grupo A, seis (28.6%) pacientes presentaron remisión de su sintomatología depresiva al día diez de tratamiento. En el grupo B, cuatro (21.1%) pacientes presentaron dicha remisión. No hubo diferencias significativas en el porcentajes de pacientes en ambos grupos que remitieron de esta manera (Chi cuadrada = 0.3, 1 gl, $p = 0.58$).

Respuesta al tratamiento al día 28 de estudio

En el grupo A, 20 (95.2%) respondieron al tratamiento al día 28 de estudio, mientras que en el grupo B fueron 19 (100%) los pacientes que respondieron al día 28 de estudio. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes en ambos grupos cuyos cuadros depresivos respondieron de esta manera (Chi cuadrada = 0.92, 1 gl, $p = 0.33$).

Remisión al día 28 de estudio

En el grupo, 14 (66.7%) pacientes remitieron en su sintomatología depresiva al día 28 de estudio. En el grupo B, 14 (73.7%) pacientes remitieron al día 28 de estudio. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que remitieron de esta manera (Chi cuadrada = 0.23, 1 gl, $p = 0.62$).

Comparación de puntajes en HAM-D, HAM-A, IDB, ICG-P-AV, ICG-M-AV y peso corporal al día 28 de estudio

No hubo diferencias significativas en los puntajes promedios en la HAM-D, HAM-A, IDB, ICG-P-AV, ICG-M-AV y en el peso corporal promedio de los pacientes de ambos grupos al día 28 de estudio. No se encontraron diferencias significativas al comparar estos valores entre ambos grupos ($t = 0.84$, 38 gl, $p = 0.40$; $t = 0.55$, 38 gl, $p = 0.58$; $t = 0.37$, 38 gl, $p = 0.71$; $t = 0.98$, 38 gl, $p = 0.33$; $t = 0.95$, 38 gl, $p = 0.34$; y $t = 0.25$, 38 gl, $p = 0.8$, respectivamente).

Cambio en el tiempo (día 1, 10, 28) y entre grupos de los puntajes en HAM-D, HAM-A e IDB

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas indicaron que sí existieron cambios significativos a lo largo del tiempo para los puntajes de HAM-D, HAM-A e IDB ($F=303.6$, 1 gl, $p<0.001$; $F=219.3$, 1 gl, $p<0.001$; y $F=155.9$, 1 gl, $p<0.001$, respectivamente).

	HAM-D día 1	HAM-D día 5	HAM-D día 10
Grupo A (promedio)	29.05	19.81	11.71
Grupo A (DS)	5.86	7.87	6.76
Grupo B (promedio)	26.42	15.58	12.47
Grupo B (DS)	5.47	5.69	5.63

Tabla 1. Promedios y DS de los puntajes de HAM-D al día 1, 5 y 10 para los grupos A y B.

	HAM-A día 1	HAM- A día 5	HAM-A día 10
Grupo A (promedio)	25.86	16.81	9.48
Grupo A (DS)	7.11	6.65	6.16
Grupo B (promedio)	21.37	13.58	12.05
Grupo B (DS)	7.16	5.72	6.09

Tabla 2. Promedios y DS de los puntajes de HAM-A al día 1, 5 y 10 para los grupos A y B.

	IDB día 1	IDB día 5	IDB día 10
Grupo A (promedio)	31.43	20.48	12.81
Grupo A (DS)	8.59	10.37	8.04
Grupo B (promedio)	35.53	21.42	15.68
Grupo B (DS)	11.02	9.99	8.68

Tabla 3. Promedios y DS de los puntajes de IDB al día 1, 5 y 10 para los grupos A y B.

Con respecto a la comparación entre grupos a lo largo del tiempo, el análisis de varianza de medidas repetidas no encontró diferencias significativas para HAM-D e IDB ($F = 3.55$, 1 gl, $p = 0.06$ y $F = 0.158$, 1 gl, $p = 0.694$, respectivamente). Para HAM-A, sí se encontró una diferencia significativa entre grupos a lo largo del tiempo ($F = 16.58$, 1 gl, $p < 0.001$).

Comparación entre peso corporal inicial y peso corporal al día diez

Se encontraron diferencias significativas en el cambio de peso corporal del día inicial al día diez de estudio para el grupo A y el grupo B ($t = -7.59$, 20 gl, $p < 0.001$ y $t = -7.35$, 18 gl, $p < 0.001$, respectivamente), con un aumento mayor en el grupo que recibió mirtazapina IV durante los primeros diez días del estudio.

	Promedio	DS
Peso inicial	65.06	11.44
Peso al día diez	66.779	11.65

Tabla 4. Peso inicial y al día diez en el grupo A

	Promedio	DS
Peso inicial	65.72	9.83
Peso al día diez	67.03	9.71

Tabla 5. Peso inicial y al día diez en el grupo B.

Alteraciones en el electrocardiograma

De los 40 participantes en el estudio, 11 presentaron alguna alteración en el ECG. En el grupo A las alteraciones fueron las siguientes:

- Bradicardia sinusal (tres pacientes).
- QT prolongado (40 ms), QTc 36 +/- 2 (un paciente).
- Probable retraso de conducción IV. QT prolongado (0.44 ms). QTc 0.38 +/- 2 (un paciente).
- Bloqueo bifascicular de RI e incompleto de la RD del HH (un paciente).
- QT prolongado (0.44 ms). QTc 0.38 +/- 2 (un paciente).

En el grupo B las alteraciones fueron:

- Onda T isodifásica (un paciente).
- Bradicardia sinusal. Retraso en la conducción intraventricular (un paciente).
- Bloqueo del fascículo superoanterior de la RIHH sin otras alteraciones (un paciente).
- Transición precoz (un paciente).

XI. Discusión y conclusiones

El presente estudio es, hasta donde sabemos, el primero en hacer una comparación doble ciego, doble *dummy* entre el tratamiento con mirtazapina IV y mirtazapina VO en pacientes deprimidos hospitalizados. Como se menciona en el apartado de metodología, ni los pacientes ni los evaluadores sabían por qué vía se les estaba administrando el fármaco durante los primeros diez días de estudio.

Ambos grupos de estudio eran comparables uno con el otro en cuanto a las variables demográficas y su composición por diagnóstico, antecedente de intento suicida previo e intento suicida relacionado con el internamiento.

Encontramos que tanto el uso de mirtazapina IV como mirtazapina VO es un tratamiento eficaz y seguro en el manejo de pacientes con depresión mayor. Estos hallazgos respaldan los hallazgos de ensayos clínicos controlados que muestran la eficacia clínica de la mirtazapina.

Aunque no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de estudio en la respuesta temprana; respuesta al día diez; remisión al día diez; respuesta al día 28; remisión al día 28; y puntajes de HAM-D, HAM-A, IDB, ICG-P-AV e ICG-M-AV al día 28, el análisis de varianza de medidas repetidas (el cual muestra un claro cambio hacia la mejoría en los puntajes de las cinco escalas utilizadas a lo largo del tiempo en ambos grupos de estudio) identificó una diferencia significativa entre grupos para los puntajes de la HAM-A (no así para HAM-D e IDB) que favorece al grupo que recibió el tratamiento por vía parenteral.

A pesar de la ausencia de diferencias significativas en las mediciones arriba mencionadas, vale la pena recalcar que la frecuencia de respuesta temprana (disminución de al menos 20% en los puntajes de HAM-D en la primera semana de tratamiento) fue de 85.7% y 89.5% en los grupos A y B, respectivamente. Estos porcentajes indican un rápido inicio de la acción antidepressiva de la mirtazapina (IV o VO). Aún más, si tomamos en cuenta que 81% de los integrantes del grupo A y 52.6% de los integrantes del grupo B habían presentado respuesta al tratamiento (disminución de al menos 50% en los puntajes de HAM-D) al día diez de estudio, y que al mismo día 28.6% de los pacientes del grupo A y

21.1% de los pacientes del grupo B presentaron remisión de la sintomatología depresiva, queda claro que el inicio de acción clínica de la mirtazapina (IV o VO) es muy pronta.

En cuanto a los cambios en el peso corporal de los pacientes de ambos grupos, se encontró que los sujetos que recibieron mirtazapina IV aumentaron más de peso al día diez de estudio; sin embargo, al llegar al día 28 no existieron diferencias significativas entre ambos grupos.

En lo que se refiere a los cambios electrocardiográficos, no se puede hacer una distinción numérica entre los trazos identificados como anómalos en uno y otro grupo dado que los reportes son cualitativamente diferentes uno de otro. En todo caso, podemos mencionar que en el grupo A se presentaron tres casos de intervalo QT prolongado, mientras que en el grupo B no hubo ninguno de éstos.

Los resultados de nuestro estudio son comparables con los de otros trabajos que han comparado la eficacia de AD IV con AD VO en tanto que la eficacia de la mirtazapina IV y de la mirtazapina VO resultó ser similar, y la única ventaja identificada para la administración IV del fármaco es un mayor efecto ansiolítico, lo cual deja un espacio importante para el uso de dicha presentación en el tratamiento de pacientes deprimidos con sintomatología ansiosa importante.

En general, tanto la mirtazapina IV como la mirtazapina VO fueron bien toleradas por nuestros pacientes, siendo los efectos adversos más comúnmente reportados los siguientes: mareo, somnolencia y aumento de peso. En cuanto a las alteraciones electrocardiográficas, podemos concluir que es conveniente poner especial atención a la prolongación del intervalo QT en pacientes que reciban mirtazapina por vía parenteral.

XII. Referencias

Altman E., Gilmore C., Peterson J. & Andriukatis S. (1991). Psychiatric rating scales in diagnostic assessment and clinical treatment. *Psychiatr Med*, 9, 189-211.

American Psychiatric Association. (1993). Practice guidelines for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatr*, 150, (Suppl. 4), 1-26.

American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual for mental disorders (4th ed.). Washington, D.C., E.E.U.U.

Anttila S.A.K. & Leinonen E.V.J. (2001). A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Reviews*, 7, 249-264.

Baumann P., Nil R., Bertschy G., Jecker A., Brändli H., Morand J. Et al. (1998). A double-blind double dummy study of citalopram comparing infusion versus oral administration. *Journal of Affective Disorders*, 49, 203-210.

Beck A.T., Steer R.A. & Garbin M.G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8, 77-100.

Beck, A.T., Ward C.H., Mendelson M. & Erbaugh J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 53-63.

Benkert O., Szegedi A. & Kohnen R. (2000). Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry*, 61, 656-663.

Blier P. (2001). Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin Psychiatry*, 62, (Suppl 15), 12-17.

Bouchard J.M., Strub N. & Nil R.(1997). Citalopram and viloxazine in the treatment of depression by means of slow drop infusion. A double blind comparative trial. *Journal of Affective Disorders*, 46, 51-58.

Booth B.M., Blow F.C. & Cook C.A. Functional impairment and co-occurring psychiatric disorders in medically hospitalized men. *Arch Int Med*, 158, 1551-1559.

Bremmer J.D. (1995). A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry*, 56, 519-525.

Bremner J.D., Wingard P. & Walshe T.A. (1998). Safety of mirtazapine in overdose. *J Clin Psychiatry*, 59, 233-235.

Bunney W.E., Jr. & Davis J.M. (1965). Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry*, 13, 483-494.

Castrén E. Is mood chemistry? (2005). *Nature reviews. Neuroscience*, 6, 241-246.

Claghorn J.L., Johnstone E.E., Studebaker S.L. & Ajeman S.A. (1987). The effectiveness of 6-azamianserin (Org 3770) in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull*, 23, 160-161.

Claghorn J.L. & Lesem M.D. (1995). A double blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affect Disord*, 34, 165-171.

Clement H.W., Gemsa D. & Weserman W. (1992). The effect of adrenergic drugs on serotonin metabolism in the nucleus raphe dorsalis of the rat, studied in vivo voltammetry. *Eur J Pharmacol*, 217, 43-48.

Coppen A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*, 113, 1237-1264.

Dahl M.-L., Voortman G., Alm C., Elwin C.-E., Delbressine L., Vos R. et al. (1997). In vitro and in vivo studies on the disposition of mirtazapine in humans. *Clin Drug Invest*, 13, 37-46.

Davis R. & Wilde M.I. (1996). Mirtazapine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression. *CNS Drugs*, 5, 389-402.

De Boer Th., Nefkens F. & Van Helvoirt A. (1994). The alfa2-adrenoceptor antagonist Org 3770 enhances serotonin transmission in vivo. *European Journal of Psychopharmacology*, 253, 5-6.

De Boer Th., Nefkens F., Van Helvort A. & Van Delft M.L. (1996). Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by the alpha-2 adrenoceptor antagonists, mirtazapin, mianserin and idazoxan. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277, 852-860.

Dennis T., L'Heureux R., Carter C. & Scatton B. (1987). Presynaptic alpha-2 adrenoreceptors play a major role in the effect of idazoxan on cortical noradrenaline release (as measured by in vivo dialysis) in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 241, 642-649.

Feinberg M., Carroll B., Smouse P. & Rawson S.G. (1981). The Carroll Rating Scale for Depression, III: Comparison with other rating instruments. *Br J Psychiatry*, 138, 205-209.

Frazer A. (1997). Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*, 17, (Suppl. 1), 2-18.

Goldblatt M.J. & Schatzberg A.F. (1991). Does treatment with antidepressant medication increase suicidal behavior? *Int Clin Psychopharmacol*, 6, 219-226.

Guelfi J.D., Strub N., Loft H. (2000). Efficacy of intravenous citalopram compared with oral citalopram for severe depression. Safety and efficacy data from a double-blind, double dummy trial. *Journal of Affective Disorders*, 58, 201-209.

Haddjeri N., Blier P. & de Montigny C. (1995). Noradrenergic modulation of central serotonergic neurotransmission: Acute and long-term actions of mirtazapine. *International Clinical Psychopharmacology*, 10, (Suppl. 4), 11-17.

Hall R.C.W. & Wise M.G. (1995). The clinical and financial burden of mood disorders: Cost and outcome. *Psychosomatics*, 36, (Suppl.), 11-18.

Hamilton M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 32, 50-55.

Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *J Neuro Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.

Hamilton M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 6, 278-296.

Hedlund J.L. & Vieweg B.W. (1979). The Hamilton rating scale for depression: A comprehensive review. *J Operation Psych*, 10, 149-161.

Henry J.A. & Rivas C.A. (1997). Constraints on antidepressant prescribing and principles of cost-effective antidepressant use. Part I: Depression and its treatment. *Pharmacoeconomics*, 11, 419-443.

Holm K. & Markham A. (1999). Mirtazapine. A review of its use in major depression. *Drugs*, 57, 607-621.

Hoyberg O.J., Maragakis B., Mullin J., Nurum D., Stordall E., Ekdahl P. et al. (1996). A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*, 93, 184-190.

Kasper S. (1995). Clinical efficacy of mirtazapine: A review of meta-analyses of pooled data. *Int Clin Psychopharmacol*, 10, (Suppl. 4), 25-35.

Kasper S. (1997). Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression. The place of mirtazapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17, (Suppl 1), 19-28.

Kasper S., Praschak-Rieder N., Tauscher J. & Wolf R. (1997). A risk-benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression. *Drug Safety*, 17, 251-264.

Kasper S. (2004, mayo). *Intravenous antidepressant therapy with mirtazapine and citalopram*. Documento presentado en la reunión anual de la American Psychiatric Association, Nueva York, E.E.U.U.

Katon W. & Schulberg H. (1992). Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*, 14, 237-247.

Keller M.B. (1994). Depression: A long-term illness. *Br J Psychiatry*, 165, (Suppl. 26), 9-15.

Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Koretz D., Merikangas K.R. et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *JAMA*, 289, 3095-3105.

Kessler R.C., McGonagle K.A., Nelson C.B., Hughes M., Swartz M. & Blazer D.G. (1994). Sex and depression in the National Comorbidity Survey. II: Cohort effects. *J Affect Disord*, 30, 15-26.

Kobak K.A., Mundt J.C., Greist J.H., Katzelinick D.J. & Jefferson (2000). Computer assessment of depression: Automating the Hamilton depression rating scale. *Drugs Information Journal*, 34, 145-156.

Konstantinidis A., Stastny J., Ptak-Butta J., Hilgar E., Winkler D., Barnas C. et al. (2002). Intravenous mirtazapine in the treatment of depressed inpatients. *European Neuro-Psychopharmacology*, 12, 57-60.

Kupfer D.J. & Frank E. (2002). Placebo in clinical trials for depression. Complexity and necessity. *JAMA*, 287, 1853-1854.

Limberger N., Bonnano G., Spath G. & Starke K. (1986). Autoreceptors and alpha2-adrenoceptors at the serotonergic axons of rabbit brain cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 332, 324-331.

Malhi G.S., Parker G.B. & Greenwood J. (2005). Structural and functional models of depression: From sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand*, 111, 94-105.

Mattila M., Mattila M.J., Vrijmoed-De Vries M. & Kuitunen T. (1989). Actions and interactions of psychotropic drugs on human performance and mood: Single doses of Org 3770, amitriptyline and diazepam. *Pharmacol Toxicol*, 65, 81-88.

Marttila M., Jääskeläinen J., Jarvi R., Romanov M., Miettinen E., Sorri P. et al. (1995). A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and doxepin in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 5, 441-446.

McIntyre R.S., Fulton K.A., Bakish D., Jordan J. & Kennedy S.H. (2003). The HAM-D7: a brief depression scale to distinguish antidepressant response from symptomatic remission. *Primary Psychiatry*, 10, 39-42.

Middeldorp C.M., Cath D.C., Van Dyck R. & Boomsma D.I. (2005). The co-morbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. *Psychological Medicine*, 35, 611-624.

Moller H.-J. & Volz H-P. (1996). Drug treatment of depression in the 1990's: An overview of achievement and future possibilities. *Drugs*, 52, 625-638.

Montgomery S.A. (1995). Safety of mirtazapine: A review. *International Clinical Psychopharmacology*, 10, (Suppl. 4), 37-45.

Montgomery S.A., Reimitz S.A. & Zivkov M. (1998). Mirtazapine versus amitriptyline in the long term treatment of depression: A double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*, 13, 63-73.

Morlet A. & Tamariz G. (2004, mayo). *First report of intravenous mirtazapine in medically ill patients with depression in Mexico*. Sesión de cartel presentada en la reunión anual de la American Psychiatric Association, Nueva York, E.E.U.U.

Mühlbacher M., Konstantinidis A., Kasper S., Eichberger G., Hinterhuber H., Hoffmann P et al. (2006). Intravenous mirtazapine is safe and effective in the treatment of depressed inpatients. *Neuropsychobiology*, 53, 83-87.

Murray C.J. & Lopez A.D. (1996). Evidence-based health policy: Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 274, 740-743.

Murray C.J.L. & Lopez A.D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease. *The Lancet*, 349, 1498-1504.

Murray C.J.L. & Lopez A.D. (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *The Lancet*, 349, 1436-1442.

Nestler E. J., Barrot M., DiLeone R.J., Eisch A.J., Gold S.J. & Monteggia L. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34, 13-25.

Nierenberg D.W. (1993). Teaching clinical pharmacology: A process of "lifelong learning". *J Clin Pharmacol*, 33, 311-315.

Nierenberg A.A. (2001). Do some antidepressants work faster than others? *J Clin Psychiatry*, 62, (Suppl. 15), 22-25.

Norman T.R. & Olver J.S. (2004). New formulations of existing antidepressants. Advantages in the management of depression. *CNS Drugs*, 18, 505-520.

N.V. Organon. (1995). *N.V. Organon. Mirtazapine prescribing information*. Oss, The Netherlands.

Organon Laboratories Limited. *Zispin[™]. ABPI Compendium of data sheets and summaries of product characteristics 1998-1999*. Datapharm Publications Limited. London, 916.

Papakostas G.I., Petersen T., Mahl Y., Mischoulon D., Nierenberg A.A. & Fava M. (2004). Quality of life assessments in major depressive disorder: A review of the literature. *General Hospital Psychiatry*, 26, 13-17.

Parker G. (2000). Classifying depression: Should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry*, 157, 1195-1203.

Parker G. (2005). Beyond major depression. *Psychological Medicine*, 35, 467-474.

Piotrowsky C., Sherry D. & Keller J.W. (1985). Psychodiagnostic test usage: A survey of the society for personality assessment. *Journal of Personality Assessment*, 49, 15-29.

Quitkin F.M., Stewart J.W., McGrath P.J., Tricamo E., Rabkin J.G., Ocepek-Welikson K. et al. (1993). Columbia atypical depression: a subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo. *Br J Psychiatry*, 21, (Suppl.), 30-34.

Richou H., Ruimy P., Charbout J., Delisle J.P., Brunner H. & Patris M. (1995). A multicentre, double-blind, clomipramine-controlled efficacy and safety study of Org 3770. *Hum Psychopharmacol* 10, 263-271.

Rush A.J. & Ryan N.D. 2002. Current and emerging therapeutics for depression. En Daris K.L., Charney D., Coyle J.T. & Nemeroff Ch. (Eds.). *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress* (p. 1087). Philadelphia, PA, E.E.U.U. Lippincott, Williams & Wilkins.

Schilckraut J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122, 609-622.

Sitsen J.M.A. & Zivkov M.(1995). Mirtazapine. Clinical profile. *CNS Drugs*, 4, (Suppl 1), 39-48.

Smith W.T., Glaudin V., Panagides J. & Gilvary E. (1990). Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depression. *Psychopharmacol Bull* 26, 191-196.

Stahl S.M., Kremer C.M.E. & Pinder R.M. (1997). Tolerability of mirtazapine used in high or low initial dose. *European Neuropsychopharmacology*, 7, (Suppl. 2), 157-158.

Sugarman J. (2002). Ethics in the design and conduct of clinical trials. *Epidemiol Review*, 24, 54-58.

Szergedi A. & Schwertfeger N. (2005). Mirtazapine: A review of its clinical efficacy and tolerability. *Expert Opin Pharmacother*, 6, 631-641.

Timmer C.J., Ad Sitsen J.M. & Delbressine L.P.(2000). Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clinical Pharmacokinetics*, 38, 461-474.

Tulen J.H.M., Bruijn J.A., de Man K.J., Peplinkhuizen L., van den Meiracker A.H. & Man't Veld A.J. (1996). Cardiovascular variability in major depressive disorders and effects of imipramine or mirtazapine (Org 3770). *J Clin Psychopharmacol*, 16, 135-145.

Von Knorring L., Akerblad A.C., Bengtsson F., Carlsson A. & Ekselius L. (2006). Cost of depression: Effect of adherence and treatment response. *Eur Psychiatry*, 21, 349-354.

Voortman G. & Paanakker J.E. (1995). Bioavailability of mirtazapine from Remeron tablets after single and multiple oral dosing. *Human Psychopharmacology*, 10, (Suppl.), 83-96.

Wells K.B., Katon W., Rogers B. & Camp P. (1994). Use of minor tranquilizers and antidepressant medication by depressed outpatients: Results from the Medical Outcomes Study. *Am J Psychiatry*, 151, 694-700.

Winkler D., Pjrek E. & Kasper S. (2005). Gender-specific symptoms of depression and anger attacks. *jmhg*, 3, 19-24.

Wong M.L. & Licino J. (2004). From monoamines to genomic targets: A paradigm shift for drug discovery in depression. *Nature Rev Drug Disc*, 3, 136-150.