

G. I. Papakostas¹
M. Bousoño García²
M. Martín Carrasco³

Eficacia comparada de los antidepresivos actuales: el papel de bupropión

¹ Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts (Estados Unidos)

² Departamento de Psiquiatría
Facultad de Medicina
Universidad de Oviedo
Oviedo

³ Clínica Psiquiátrica Padre Menni
Pamplona

El hallazgo fortuito de los precursores de dos de las familias más importantes de sustancias antidepresivas a finales de la década de 1950, iproniazida (inhibidores de la monoaminoxidasa, IMAO) e imipramina (antidepresivos tricíclicos, ATC), sirvieron como base al desarrollo de numerosos fármacos antidepresivos. Durante décadas, las diferencias conocidas entre los distintos agentes se han limitado, por lo general, a aspectos de seguridad y tolerabilidad. Este hecho se ha debido en gran medida a que la mayoría de los estudios comparativos sobre eficacia con antidepresivos estaban diseñados para detectar diferencias comparativamente grandes, de manera que las diferencias más sutiles que existen entre las diferentes clases de fármacos empleados habitualmente como fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) y el inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRDN) bupropión, no se exploraban de forma adecuada. Teóricamente esta limitación puede superarse a través de la utilización simultánea de datos procedentes de diferentes ensayos mediante técnicas de análisis combinado y metaanálisis. De hecho, la acumulación de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, comparando la eficacia de distintas sustancias antidepresivas en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) ha hecho posible la búsqueda de diferencias entre fármacos. En la revisión que presentamos a continuación se efectuará una descripción de los estudios combinados y de metaanálisis con antidepresivos en el TDM más recientes, junto con una valoración más detallada de los estudios que evalúan la eficacia comparativa de bupropión, un IRDN recientemente introducido en España, frente a otros fármacos antidepresivos para el tratamiento de la depresión mayor.

Palabras clave:
Bupropión. IRDN. Eficacia. ISRS. IRNS. Depresión.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(Supl. 1):3-10

Correspondencia:
George I. Papakostas
Massachusetts General Hospital
Department of Psychiatry
Depression Clinical and Research Program
15 Parkman Street, WAC 812,
Boston, MA 02114
Correo electrónico: gpapakostas@partners.org

Efficacy of the current antidepressants: the role of bupropion

The serendipitous discovery of the precursors of two of the major contemporary antidepressant families during the late 1950's, iproniazid for the monoamine oxidase inhibitors (MAOI) and imipramine for the tricyclic antidepressants (TCA), has guided the subsequent development of numerous antidepressant drugs. For decades, known differences among these agents have, generally, been limited to aspects of safety and tolerability. This, in part, has been due to the fact that most antidepressant comparator trials, while adequately powered to show large efficacy differences, are not large enough to detect more subtle differences in efficacy that may exist among common, first-line antidepressant drugs including the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin- norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), and the norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor (NDRI) bupropion. This limitation could be overcome by combining data from individual trials with the use of pooled analyses and meta-analyses. In fact, the progressive accumulation of data from randomized, double-blind, antidepressant-comparator trials in major depressive disorder (MDD) has now made it possible to examine for potential differences among antidepressant agents. In the following review, we will briefly present an overview of such meta and pooled analyses of antidepressants in MDD, followed by a more focused description of studies focusing on describing the relative (to other newer antidepressants) efficacy of the NDRI bupropion in MDD which as recently approved in Spain for the treatment of MDD.

Key words:
Bupropion. NDRI. Efficacy. SSRI. SNRI. Depression.

INTRODUCCIÓN

A finales de la década de 1950 se produjo el descubrimiento fortuito de la actividad sobre el estado de ánimo de las sustancias precursoras de dos de las familias de fármacos antidepresivos más importantes: los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ATC). La

publicación de las propiedades antidepresivas del IMAO iproniazida¹ y del ATC imipramina² abrieron el camino para la síntesis de toda una serie de fármacos antidepresivos en las cinco décadas siguientes, a partir de sucesivas modificaciones de la estructura química de estas sustancias. Fruto de este desarrollo, en el momento actual, disponemos de un amplio arsenal de fármacos antidepresivos con un perfil farmacológico predominantemente serotoninérgico, noradrenérgico o mixto serotoninérgico/noradrenérgico³. Entre ellos cabe destacar sustancias como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), venlafaxina, duloxetina, minalcipram, empleados habitualmente como fármacos de primera elección para el tratamiento de la depresión⁴. Una rara excepción en el paradigma «serotoninérgico-noradrenérgico» para el desarrollo de fármacos antidepresivos lo constituyó el descubrimiento de bupropión, el único inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRDN)⁵.

Resulta sorprendente que a pesar de la multitud de sustancias empleadas para el tratamiento de la depresión en las últimas décadas, se sabe relativamente poco acerca de las diferencias en cuanto a eficacia entre los diferentes fármacos. Por lo general se ha asumido que las diferencias entre los distintos compuestos se limitaban a la seguridad y a la tolerabilidad y que la eficacia era similar entre todos ellos. La falta de datos se debe, al menos en parte, a que la mayoría de los estudios comparativos entre antidepresivos carecen de potencia para detectar las diferencias relativamente pequeñas en eficacia, por ejemplo, diferencias del 10% o menores en tasas de remisión, que pueden existir entre los antidepresivos empleados habitualmente como fármacos de primera elección⁶. Por ejemplo, en un estudio de metaanálisis, el tamaño medio de la muestra por rama de tratamiento en ensayos clínicos comparando el IRNS venlafaxina con los ISRS fue, aproximadamente, de 100 pacientes⁷, lo que no es suficiente para detectar una diferencia en la tasa de remisión del 10% o menor (dada una potencia de 0,8 y un alfa de 0,05).

Esta limitación puede resolverse empleando simultáneamente datos procedentes de varios estudios mediante el uso de técnicas de metaanálisis de ensayos clínicos o de datos individuales de pacientes (*pooled analyses*)⁸. De hecho, la cantidad de datos acumulados hasta ahora procedentes de estudios aleatorizados doble ciego comparando la eficacia de distintos antidepresivos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM), tiene la magnitud suficiente como para explorar con rigor las posibles diferencias existentes. Por ejemplo, el número total de pacientes tratados en ensayos clínicos comparando un ISRS o un IRNS con bupropión, a lo largo de 20 años, ronda los 2.000⁹. Como resultado, recientemente se han publicado una serie de estudios de metaanálisis acerca de la eficacia comparada de los antidepresivos actuales. A continuación revisaremos brevemente estos trabajos para ceñirnos posteriormente a los estudios que se centran en la eficacia de bupropión, un antidepresivo recientemente introducido en España, comparada con la de los ISRS e IRNS.

METAANÁLISIS COMPARATIVOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS ACTUALES

Al estudiar la eficacia relativa de los antidepresivos actuales, surgidos a continuación de los ATC en el tratamiento del TDM, apreciamos que los ISRS son los fármacos elegidos con mayor frecuencia como fármaco comparador en los estudios aleatorizados, mientras que el otro fármaco es o bien otro ISRS u otro tipo de antidepresivo. De hecho muy pocos estudios, menos de una docena, comparan nuevos antidepresivos que no sean ISRS.

El primer gran metaanálisis realizado comparando dos clases de antidepresivos, fue llevado a cabo por Anderson en el año 2000¹⁰. En el mismo se combinaron los datos de eficacia procedentes de 102 ensayos controlados (10.706 pacientes) que comparaban un ISRS con un ATC en el tratamiento del TDM. En conjunto no se encontró diferencia en cuanto a eficacia entre las dos clases de fármacos, aunque en determinados subanálisis se apreció una ventaja a favor de los ATC, especialmente en pacientes más graves (p. ej., pacientes ingresados). Una dificultad metodológica de este estudio es que, dado el gran número de análisis realizados no puede descartarse que algunos hallazgos significativos fueran fortuitos; por otra parte, los resultados obtenidos no han sido replicados hasta ahora.

Posteriormente se han llevado a cabo un buen número de estudios de metaanálisis comparativos. La mayoría de ellos no han conseguido demostrar una ventaja o desventaja significativa para ningún fármaco antidepresivo comparado con los ISRS. Éste es el caso de los IRNS duloxetina¹¹ y milnacipram¹²; reboxetina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina¹³; trazodona y nefazodona, antagonistas serotoninérgicos 5HT-2¹⁴; tianeptina, promotor de la recaptación de serotonina¹⁵, y el IMAO moclobemida¹⁶. El ISRS escitalopram¹⁷ y el IRNS venlafaxina¹⁸ son la excepción, ya que ambos cuentan con estudios de metaanálisis que sugieren una mayor efectividad que los ISRS tradicionales (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina) en el tratamiento del TDM.

La relevancia clínica de estos hallazgos está todavía por dilucidar. Hay que tener en cuenta que los estudios citados hasta ahora se han centrado en el estudio de las diferencias en eficacia global. Sin embargo, dada la heterogeneidad clínica y etiológica de la depresión existe la posibilidad de que una pequeña diferencia media dentro de un conjunto agrupado de datos oculte diferencias mayores para un subgrupo de pacientes, clasificados, por ejemplo, por tipo de depresión mayor, presencia de síntomas o de un conjunto de síntomas. Si éste fuera el caso es plausible que tales diferencias sean clínicamente relevantes. De hecho una serie de informes preliminares apuntan hacia la existencia de diferencias en la eficacia de los antidepresivos en grupos específicos de pacientes con TDM; por ejemplo, en casos de TDM grave¹¹ o de mujeres posmenopáusicas con TDM¹⁹, o bien de síntomas depresivos específicos, tales como insomnio²⁰ o letargia²¹, como se discutirá más adelante.

BUPROPIÓN, UN INHIBIDOR DE LA RECAPTACIÓN DE DOPAMINA Y NORADRENALINA

El bupropión se encuentra disponible en Estados Unidos para el tratamiento del TDM desde 1989, aunque en España ha sido comercializado para esta indicación en fechas recientes. El mecanismo de acción de bupropión no ha sido esclarecido por completo, aunque parece estar relacionado con la capacidad de bloquear la recaptación de dopamina y noradrenalina y aumentar así la disponibilidad de estos neurotransmisores²². Concretamente se ha demostrado que el bupropión y sus metabolitos inhiben la recaptación a nivel del núcleo estriado del radioligando¹¹ C-bCIT-FE, que se une al transportador de dopamina con unos niveles de ocupación *in vivo* a dosis de 150-300 mg/día, una dosis considerada terapéutica en los estudios controlados doble ciego en TDM²³, que oscilan según los estudios entre el 14²⁴ y el 26%^{25,26}. Este nivel de ocupación del transportador de dopamina es similar al que se alcanza con una dosis oral única de 5-10 mg de metilfenidato en voluntarios sanos²⁷. También se ha notificado que el bupropión posee una ligera afinidad por el transportador de noradrenalina²⁸, aunque varios investigadores sostienen que el efecto principal del bupropión sobre el sistema noradrenérgico consiste en un incremento de la liberación presináptica de noradrenalina²⁹. En cualquier caso el efecto final del bupropión parece ser un aumento dependiente de la dosis de las concentraciones cerebrales extracelulares de dopamina y noradrenalina^{30,31}.

BUPROPIÓN FRENTE A INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA EN ADULTOS CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Hasta el momento presente, se han llevado a cabo 10 ensayos clínicos doble ciego aleatorizados comparando bupropión

con un ISRS en el tratamiento de la depresión mayor, de los que 6 incluían una rama de placebo. Los datos más importantes de estos estudios se resumen en la tabla 1. Algunos de estos estudios se realizaron con dosis de bupropión superiores a las autorizadas en España y en Europa. El estudio de metaanálisis de los mismos revela que el bupropión resulta tan eficaz como los ISRS y más eficaz que el placebo en el tratamiento del TDM, con tasas de remisión agregadas del 45, 46 y 35% para el bupropión, los ISRS y el placebo, respectivamente (fig. 1). Asimismo se comprueba que la rapidez de respuesta con bupropión y los ISRS es similar³². Además, un metaanálisis diferente basado en los 10 estudios mencionados también ha confirmado que la similitud en cuanto a eficacia entre el bupropión y los ISRS se confirma tanto en hombres como en mujeres, así como en diferentes grupos de edad³³. Por otra parte, tampoco se han encontrado diferencias en eficacia en cuanto a la resolución de síntomas ansiosos³⁴, aunque en los sujetos con niveles altos de ansiedad (depresión ansiosa) puede existir una ligera ventaja a favor de los ISRS³⁵.

Otro dato relevante es que el bupropión, quizás en relación con su actividad dual noradrenérgica y dopaminérgica, puede ser particularmente efectivo en el tratamiento de ciertos síntomas de la depresión, como la alteración cognitiva y la fatiga o el cansancio. Por ejemplo, en un estudio controlado con placebo en pacientes depresivos con TDM hospitalizados⁴⁵, el bupropión fue especialmente eficaz sobre los síntomas de deterioro cognitivo, ansiedad somatizada y retrasado psicomotor. Asimismo se ha informado que el bupropión resulta efectivo en el tratamiento de la fatiga emergente en el curso del tratamiento con un ISRS⁴⁶ y del síndrome de fatiga crónica resistente al tratamiento con ISRS⁴⁷, lo que concuerda con los datos procedentes de estudios doble ciego controlados con placebo en pacientes con TDM, en los que los pacientes tratados con bupropión presentaban menos síntomas de fatiga que los tratados con ISRS⁴⁸⁻⁵⁰. Estos informes se ven confirmados

Tabla 1 Bupropión frente a inhibidores de la recaptación de la serotonina en el trastorno depresivo mayor

Estudio	ISRS	n ITT bupropión	n ITT ISRS	n ITT placebo	Remisión bupropión (%)	Remisión ISRS (%)	Remisión placebo (%)
Feighner et al., 1991 ^{36*}	Fluoxetina	60	60		50	40	
Kavoussi et al., 1997 ³⁷	Sertralina	118	118		57	57	
Croft et al., 1999 ^{38*}	Sertralina	116	116	116	47	52	31
Coleman et al., 1999 ^{39*}	Sertralina	118	109	117	45	43	37
Weihs et al., 2000 ⁴⁰	Paroxetina	47	49		47	61	
Estudio 4001 (no publicado) ⁴¹	Fluoxetina	138	133	134	40	42	40
Coleman et al., 2001 ^{42*}	Fluoxetina	135	146	145	47	42	36
Kennedy et al., 2006 ⁴³	Paroxetina	65	66		38	36	
Clayton et al., 2006 ^{44*}	Escitalopram	134	133	130	40	49	31
Clayton et al., 2006 ^{44*}	Escitalopram	129	133	126	46	42	38

n: tamaño de la muestra; ITT: *intent-to-treat*. ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina. Remisión definida como una HDRS17 < 8 al finalizar (*last observation carried forward* [LOCF]). *La misma publicación incluye datos de dos ensayos diferentes. *Estudios que utilizaron dosis de bupropión superiores a las dosis autorizadas en España y en Europa.

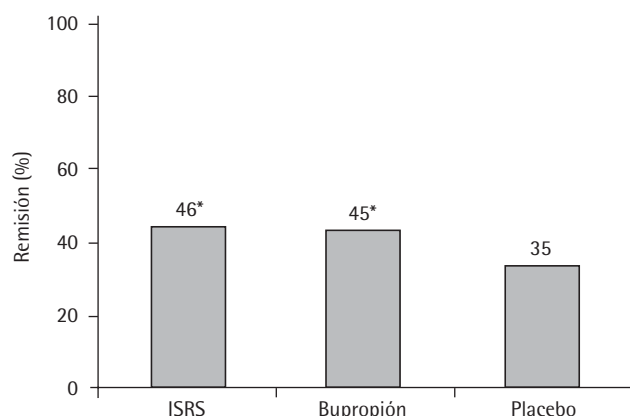


Figura 1 Bupropión frente a inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) en el trastorno depresivo mayor. * $p < 0,05$ frente a placebo. * $p > 0,05$ frente a tratamiento activo.

por el hecho de que en un reciente metaanálisis de casos (*pooled* análisis) procedentes de seis ensayos clínicos doble ciego aleatorizados comparando bupropión y un ISRS en TDM se encontró una mejor evolución de los síntomas de fatiga y somnolencia en los pacientes tratados con bupropión (fig. 2)⁵¹. De esta manera, aunque el bupropión resulta tan efectivo como los ISRS en el tratamiento global del TDM, posee mayor eficacia que estas sustancias en la resolución de determinados síntomas, como la fatiga y la somnolencia.

BUPROPIÓN FRENTE A VENLAFAXINA U OTROS FÁRMACOS NO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA SEROTONINA EN ADULTOS CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Ya se ha comentado que existen en la actualidad pocos trabajos que comparen antidepresivos que no sean ISRS. En el caso del bupropión existen dos ensayos publicados comparando este fármaco con el IRNS venlafaxina y un tercer estudio recientemente presentado para su publicación. El primer estudio

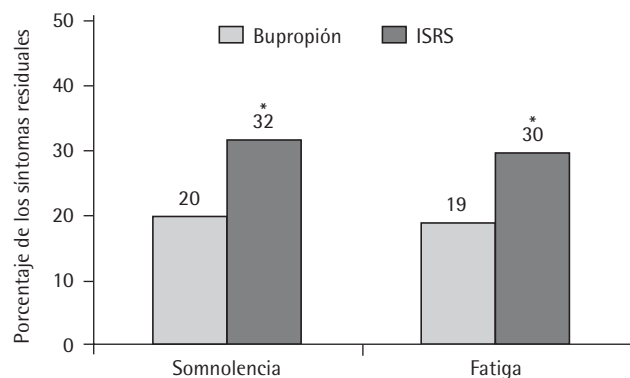


Figura 2 Somnolencia y fatiga residuales en pacientes que alcanzan la remisión con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y bupropión. * $p < 0,05$.

es un estudio americano aleatorizado doble ciego en pacientes con TDM, de 12 semanas de duración, en el que se utilizaron dosis de 300-450 mg de bupropión y de 150-225 mg de venlafaxina, empleando en ambos casos la formulación de liberación retardada de estas sustancias. En este estudio se utilizaron dosis superiores a los autorizados en Europa. No se apreciaron diferencias en cuanto a la eficacia en la resolución de síntomas depresivos entre los dos fármacos, aunque sí se apreció una tasa de remisión significativamente mayor en los pacientes tratados con bupropión (46 frente a 33%; $p < 0,05$)⁵².

Recientemente se ha publicado otro estudio europeo, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, de 8 semanas de duración. Se comparaba la eficacia y tolerancia de bupropión (150-300 mg/día) frente a placebo y se incluyó como comparador activo a venlafaxina (75-150 mg/día), participaron 576 adultos con trastorno depresivo mayor. También en este estudio se emplearon ambas formulaciones de liberación retardada. Tanto bupropión como venlafaxina mostraron una eficacia antidepresiva comparable⁵³. Finalmente, un tercer estudio comparativo entre bupropión, placebo y venlafaxina como comparador activo, se ha llevado a cabo y recientemente se ha presentado el manuscrito para su publicación. Este ensayo clínico realizado en Europa presentó el mismo diseño que el estudio europeo anteriormente citado. Sólo venlafaxina demostró eficacia significativa frente a placebo⁵⁴. Hasta ahora no se han publicado estudios comparativos de la eficacia del bupropión con otros antidepresivos modernos, como reboxetina, moclobemida, mirtazapina, trazodona, nefazodona, duloxetine, o milnacipram.

BUPROPIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Es bien conocido que una proporción significativa de pacientes con TDM que reciben tratamiento en monoterapia con un ISRS o un IRNS no alcanzan la remisión del episodio depresivo⁵⁵. Hasta hace poco únicamente se disponía de información procedente de estudios abiertos, no controlados acerca de la utilidad del bupropión en estos casos, bien añadiéndolo a un ISRS^{56,57} o sustituyendo a un ISRS⁵⁸ o un ATC^{59,60}. Sin embargo, la publicación de los datos obtenidos del estudio STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), financiado por el National Institute of Health estadounidense, ha supuesto un cambio significativo en nuestro conocimiento sobre las estrategias de actuación en caso de resistencia al tratamiento antidepresivo.

En concreto, dos publicaciones de este estudio se refieren a la utilización del bupropión para el tratamiento del TDM resistente al tratamiento con citalopram. En el primero de ellos, Trivedi et al.⁵⁵ valoraron la combinación de bupropión o buspirona, un agonista 5HT_{1A}, con citalopram en caso de falta de respuesta al mismo. En el segundo, Rush et al.⁶¹ evaluaron el cambio a bupropión, venlafaxina o sertralina en caso de

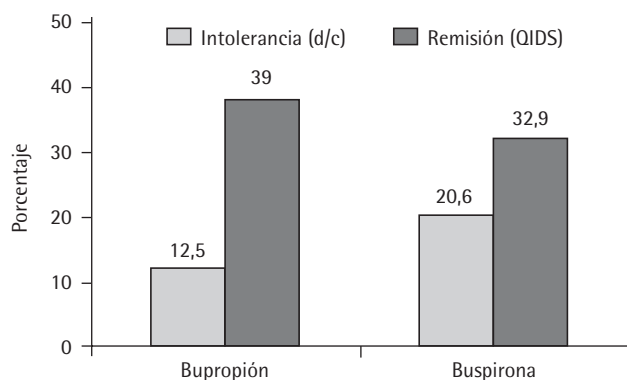


Figura 3 Resultados del estudio STAR*D (nivel 2a). Bupropión frente a bupiriona añadidos a citalopram en casos de falta de respuesta. Remisión (QIDS ± 5): $p > 0,05$. Intolerancia (d/c): $p < 0,05$. d/c discontinuación; QIDS: Quick Inventory of Depressive Symptomatology.

TDM resistente a citalopram o intolerantes a citalopram. No se encontraron diferencias en ninguna de estas comparaciones, aunque la combinación de bupropión se toleró mejor que la de bupiriona (figs. 3 y 4). Los resultados de estos estudios sugieren que el bupropión puede ser una alternativa útil, bien como combinación o como sustitución en caso de TDM resistente al tratamiento con ISRS, o incluso IRNS²¹.

EFICACIA EN OTRAS INDICACIONES PSIQUIÁTRICAS Y EN DISTINTAS POBLACIONES

Si bien Bupropión XR, de liberación modificada (Elontril®/Wellbutrin XR®) está indicado en Europa sólo para el tratamiento de episodios de depresión mayor, en adultos mayores de 18 años, actualmente disponemos de estudios doble ciego controlados con placebo que aportan datos sobre la eficacia del bupropión para el tratamiento del tras-

torno afectivo estacional⁶² y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad^{63,64}. Sin embargo, hasta el momento no existen publicaciones basadas en estudios aleatorizados controlados con placebo que demuestren la eficacia del bupropión para el tratamiento de trastornos afectivos distintos del TDM (p. ej., trastorno bipolar, trastorno distímico, depresión menor, depresión posparto), trastornos de ansiedad (p. ej., trastorno por ansiedad generalizada, crisis de angustia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social o trastorno por estrés postraumático), trastornos psicóticos (p. ej., TDM con síntomas psicóticos, trastorno esquizoafectivo, trastornos depresivos en pacientes con esquizofrenia) ni trastornos de la conducta alimentaria (p. ej., anorexia, bulimia). Tampoco existen estudios controlados con placebo sobre la utilización del bupropión en el tratamiento del TDM en niños, adolescentes.

En ancianos existe un estudio comparativo con paroxetina⁴³. En el mismo no se apreciaron diferencias en eficacia entre ambas sustancias, aunque sí se constataron las diferencias en cuanto al perfil de efectos adversos, lo que sugiere que el bupropión puede ser una alternativa útil en ancianos en caso de intolerancia a los efectos adversos de tipo serotoninérgico.

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, de 10 semanas de duración con la formulación de bupropión de liberación modificada (150-300 mg, una vez al día) en pacientes ancianos de 65 años o mayores. Los resultados de la variable principal definida por protocolo no mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de bupropión, si bien análisis alternativos mostraron beneficios estadísticamente significativos a favor de bupropión, que también se observaron en la mayoría de las variables secundarias⁶⁵.

EFICACIA A LARGO PLAZO EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Únicamente se ha llevado a cabo un estudio de este tipo. Weihs et al.⁶⁶ trataron a pacientes con TDM en un estudio abierto en dosis de 300 mg/día durante 8 semanas. Los pacientes que mejoraron fueron aleatorizados para continuar con bupropión a la misma dosis o placebo en condiciones doble ciego durante otras 44 semanas, completando así un año de tratamiento. Los pacientes que continuaron tomando bupropión tuvieron menores tasas de recaída que los del grupo de placebo. El resultado del estudio sugiere la conveniencia de mantener un tratamiento continuado con bupropión en dosis similares a las empleadas durante la fase aguda de tratamiento a fin de maximizar las posibilidades de una mejoría sostenida.

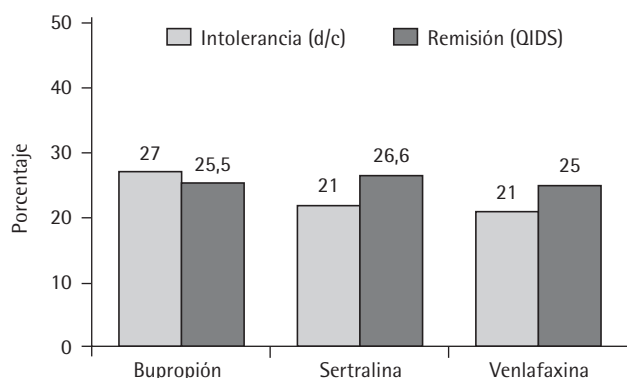


Figura 4 Resultados del estudio STAR*D (nivel 2s). Cambio a bupropión, venlafaxina o sertralina. Remisión (QIDS ± 5): $p > 0,05$. Intolerancia (d/c): $p < 0,05$. d/c discontinuación; QIDS: Quick Inventory of Depressive Symptomatology.

CONCLUSIONES

A pesar de que los fármacos antidepresivos se vienen utilizando desde hace décadas para el tratamiento de la depresión,

hasta hace poco tiempo no se apreciaban grandes diferencias en la eficacia global de las diferentes clases de fármacos empleados como tratamientos de primera elección, como los ISRS, IRNS y el IRDN bupropión. Sin embargo, la aplicación de técnicas de metaanálisis al conjunto creciente de datos procedentes de ensayos aleatorizados doble ciego comparativos entre distintos antidepresivos en pacientes con TDM ha hecho posible la búsqueda de diferencias más pequeñas en eficacia global o de diferencias más importantes en poblaciones concretas o en síntomas específicos. Los resultados de los metaanálisis realizados hasta el momento actual han confirmado la similitud en cuanto a eficacia global de las diferentes clases de antidepresivos, con la excepción quizá del ISRS escitalopram y del IRNS venlafaxina. No obstante, los datos obtenidos hasta ahora sugieren la existencia de diferencias en cuanto a la resolución de síntomas específicos. Por ejemplo, el bupropión parece ser más efectivo que los ISRS a la hora de resolver síntomas de tipo letárgico, como somnolencia y fatiga. Es necesario profundizar en este tipo de estudios para confirmar las diferencias encontradas hasta ahora y descubrir otras nuevas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a GSK S.A. la financiación para la realización de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Loomer HP, Saunders JC, Kline NS. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc* 1957;8:129-41.
- Kuhn R. Treatment of depressive states with an iminodibenzyl derivative (G 22355). *Schweiz Med Wochenschr* 1957;87:1135-40.
- Saiz Ruiz J, Martín Carrasco M. La segunda generación de antidepresivos. En: Ayuso Gutiérrez JL, Saiz Ruiz J, editores. *La depresión desde la perspectiva psicobiológica*. Madrid: Jarpyo Editores, 1987.
- Papakostas GI, Fava M. Monoamine-based pharmacotherapy. En: Licino J, editor. *Biology of Depression*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2005.
- Soroko FE, Mehta NB, Maxwell RA, Ferris RM, Schroeder DH. Bupropion hydrochloride ($\pm$ alpha-t-butylamino-3-chloropropiophenone HCl): a novel antidepressant agent. *J Pharm Pharmacol* 1977;29:767-70.
- Papakostas GI. Are there efficacy differences among contemporary antidepressants? Evidence from pooled analyses and meta-analyses. Boca Ratón, Florida: 47th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, 2007.
- Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008;63:424-34.
- Geddes J. Meta-analysis in the assessment of treatment outcome. *J Psychopharmacol* 2006;20(4 Suppl.):67-71.
- Papakostas GI. Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:391-402.
- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19-36.
- Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, Swindle RW, Xu J, Detke MJ. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:672-6.
- Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:32-6.
- Papakostas GI, Nelson JC, Kasper S, Moller HJ. A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:122-7.
- Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry* 2007;22:444-7.
- Kasper S, Olie JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2002;17(Suppl. 3):331-40.
- Papakostas GI, Fava M. A metaanalysis of clinical trials comparing moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006;51:783-90.
- Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:122-31.
- Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRI. *Biol Psychiatry* 2008;63:424-34.
- Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:609-16.
- Comparative sleep improving effects of mirtazapine vs SSRI in depressed patients: a meta-analysis of individual patient data. Vienna, Austria. Viena, Austria: 8th World Congress of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 2005.
- Papakostas GI, Worthington JJ, III, Iosifescu DV, Kinrys G, Burns AM, Fisher LB, et al. The combination of duloxetine and bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2006;23:178-81.
- Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395-401.
- Reimherr FW, Cunningham LA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A multicenter evaluation of the efficacy and safety of 150 and 300 mg/d sustained-release bupropion tablets versus placebo in depressed outpatients. *Clin Ther* 1998;20:505-16.
- Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA, Hussey D, Christensen BK, Houle S. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;163:102-5.
- Learned-Coughlin SM, Bergstrom M, Savitcheva I, Ascher J, Schmith VD, Langstrom B. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2003;54:800-5.
- Argyelan M, Szabo Z, Kanyo B, Tanacs A, Kovacs Z, Janka Z, et al. Dopamine transporter availability in medication free and in bupropion treated depression: a 99mTc-TRODAT-1 SPECT study. *J Affect Disord* 2005;89:115-23.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain indu-

- ced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 1998;155:1325-31.
28. Foley KF, Cozzi NV. Inhibition of transport function and desipramine binding at the human noradrenaline transporter by N-ethylmaleimide and protection by substrate analogs. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2002;365:457-61.
 29. Dong J, Blier P. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155:52-7.
 30. Nomikos GG, Damsma G, Wenkstern D, Fibiger HC. Acute effects of bupropion on extracellular dopamine concentrations in rat striatum and nucleus accumbens studied by in vivo microdialysis. *Neuropsychopharmacology* 1989;2:273-9.
 31. Li SX, Perry KW, Wong DT. Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats. *Neuropharmacology* 2002;42:181-90.
 32. Papakostas GI, Montgomery SA, Thase ME, Katz JR, Krishen A, Tucker VL. Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRI: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1907-12.
 33. Papakostas GI, Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, Hallett LA, Krishen A, et al. Relative antidepressant efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: gender-age interactions. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:226-9.
 34. Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE, Seifert CA, Krishen A, Goodale EP, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: a meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *J Psychiatr Res* 2008;42:134-40.
 35. Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, Seifert CA, Tucker VL, Goodale EP, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1287-92.
 36. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, Batey SR, Khayrallah MA, Ascher JA, et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:329-35.
 37. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:532-7.
 38. Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999;21:643-58.
 39. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:205-15.
 40. Weihs KL, Settle EC Jr, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61:196-202.
 41. Estudio 4001. Data on file: GlaxoSmithKline. Research Triangle Park, Durham, NC, USA. Ref Type: Data File.
 42. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segraves RT, Richard N, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001;23:1040-58.
 43. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, Greene AL, Cohen NL, Rafi-Tari S. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006;51:234-42.
 44. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006;67:736-46.
 45. Fabre LF, Brodie HK, Garver D, Zung WW. A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983;44(5 Pt 2):88-94.
 46. Green TR. Bupropion for SSRI-induced fatigue. *J Clin Psychiatry* 1997;58:174.
 47. Goodnick PJ, Sandoval R, Brickman A, Klimas NG. Bupropion treatment of fluoxetine-resistant chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1992;32:834-38.
 48. Rush AJ, Trivedi MH, Carmody TJ, Donahue RM, Houser TL, Bolden-Watson C, et al. Response in relation to baseline anxiety levels in major depressive disorder treated with bupropion sustained release or sertraline. *Neuropsychopharmacology* 2001;25: 131-8.
 49. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005;66:974-81.
 50. Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:106-13.
 51. Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, Tucker VL, Krishen A, Fava M. Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: a comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006;60:1350-5.
 52. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:482-8.
 53. Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, Savelle A, Milanova V, Gee M, et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol online-First* 2008;17.
 54. Thase ME, Clayton AH, Chrzanowski W, Wunderlich H-P, Hewett K, HaightBR, et al. Bupropion extended release and venlafaxine extended release for the treatment of depression: results from three multicenter trials. *Eur Psychiatry* 2006;21:S168.
 55. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243-52.
 56. Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD, Jr., Gardner DM, Baldessarini RJ. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997;58:137-45.
 57. DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial

- and non-responders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:27-30.
58. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin F, Stewart J, et al. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:17-22.
59. Stern WC, Harto-Truax N, Bauer N. Efficacy of bupropion in tricyclic-resistant or intolerant patients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44(5 Pt 2):148-52.
60. Ferguson J, Cunningham L, Merideth C, Apter J, Feighner J, Ionescu-Pioggia M, et al. Bupropion in tricyclic antidepressant nonresponders with unipolar major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:153-60.
61. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354: 1231-42.
62. Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishen A, Asgharian A, Foster VJ, et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry* 2005;58:658-67.
63. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158:282-8.
64. Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DF, et al. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;57:793-801.
65. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava RK, Gee MD, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of Bupropion XR in Elderly Patients with Major Depressive Disorder. *J Psychopharmacology* online first, published on January 22, 2009.
66. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RM, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:753-61.