

E. Álvarez¹
F. Viñas²

Mirtazapina en combinación

¹ Servicio de Psiquiatría
Hospital de Sant Pau
Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

² Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau
Cibersam
Barcelona

La depresión es sin duda una enfermedad especialmente relevante en términos de sufrimiento personal, mortalidad y costes sociales, familiares y económicos. El tratamiento farmacológico supone un abordaje terapéutico razonablemente eficaz. Sin embargo el retraso en la aparición de la respuesta terapéutica y la persistencia de síntomas depresivos constituyen serios inconvenientes para la recuperación clínica.

Aunque la acción farmacológica de los antidepresivos se inicia a las pocas horas de iniciar el tratamiento, la respuesta antidepresiva suele demorarse entre dos y seis semanas.

La persistencia de síntomas depresivos después de las seis primeras semanas de tratamiento constituye un factor de mal pronóstico en términos de cronicidad y de una función social que no alcanzará la normalidad.

La combinación de otros antidepresivos con mirtazapina puede paliar de forma significativa estos inconvenientes. Su efecto antagonista sobre los receptores presinápticos reduce la latencia de respuesta antidepresiva. Por otra parte su robusto efecto noradrenérgico potencia los efectos predominantemente serotoninérgicos de los antidepresivos más corrientes. Finalmente los efectos secundarios de la mirtazapina pueden ser parcialmente neutralizados por la actividad farmacodinámica de otros antidepresivos, así como esta puede mejorar efectos adversos de otros medicamentos tan críticos como lo puede ser la disfunción sexual.

Palabras clave:
combinación de antidepresivos, potenciación (augmentation), depresión resistente, mirtazapina.

Actas Esp Psiquiatr 2010;38(2):121-128

Correspondencia:
Enric Álvarez
Servicio de Psiquiatría
Hospital de Sant Pau
Sant Antoni M^o Claret 167.
08025 Barcelona.
ealvarezm@santpau.cat

Mirtazapine in combination

Depression is undoubtedly a particularly important disease in terms of personal suffering and death as well as social, family, and economic costs. Pharmacological treatment is a reasonably effective therapeutic approach; however, a delayed therapeutic response and the persistence of depressive symptoms represent serious drawbacks to clinical recovery.

Although the pharmacological action of antidepressants begins a few hours after the start of treatment, an antidepressant response usually takes between 2 and 6 weeks.

The persistence of depressive symptoms after the first 6 weeks of treatment is indicative of a poor prognosis in terms of chronicity and a return to normal social function.

The combination of mirtazapine with other antidepressants may significantly lessen these drawbacks. Its antagonist effect on the presynaptic receptors reduces the latency of the antidepressant response. Moreover, its robust noradrenergic effect enhances the serotonergic effects of the most common antidepressants. In addition, the side effects of mirtazapine can be partially neutralized by the pharmacodynamic activity of other antidepressants, while mirtazapine can ameliorate the serious adverse effects, such as sexual dysfunction, of other medications.

Key words:
Mirtazapine, antidepressants, depression

INTRODUCCIÓN

Los trastornos depresivos constituyen, sin duda, un grupo de enfermedades de gran relevancia social. La prevalencia a lo largo de la vida en nuestro medio oscila entre el 10 y

el 15% en la población general¹ y el riesgo de suicidio en la población de pacientes depresivos es cercano al 15%. El predominio de 2:1 entre hombres y mujeres se mantiene en todas las investigaciones sobre cualquier muestra de población depresiva. El tamaño del problema es, pues, relevante.

Existen varios aspectos que enfatizan la importancia de esta enfermedad. Por una parte el habitual retraso en la aparición de la respuesta antidepresiva, entre 2 y 6 semanas después de iniciado el tratamiento. Por otro, la resistencia terapéutica completa, que alcanza al menos a un tercio de los pacientes correctamente identificados y tratados adecuadamente con monoterapia. Las implicaciones en términos de sufrimiento personal, alteración de la dinámica familiar y absentismo laboral son más que notables.

La respuesta terapéutica no garantiza la recuperación completa del paciente. Se considera que un paciente responde cuando mejora en un 50% de la intensidad de sus síntomas. Sin embargo, si no se alcanza la remisión completa, es decir, si persisten síntomas depresivos, el riesgo de recurrencia, recaída o cronicidad es muy alto constituyendo una forma parcial de refractariedad al tratamiento. La remisión terapéutica completa se alcanza en un 35% de pacientes después de un primer ensayo terapéutico en monoterapia^{2,3}.

Así pues, en casi dos terceras partes de pacientes tratados con un solo fármaco en un primer intento adecuado de tratamiento (IAT) tendremos que tomar más medidas terapéuticas. Un cambio a otro fármaco suele ser la peor opción debido a que debemos esperar de nuevo las semanas de retraso en el inicio de la mejoría con todos los riesgos que ello supone y con un 20% únicamente de posibilidades de éxito⁴.

En estudios de coste-efectividad se ha evidenciado que invertir recursos en aumentar la intensidad y medios para el tratamiento de la depresión, con la finalidad de minimizar la mala respuesta terapéutica, es rentable económicamente; tal es la dimensión social de la enfermedad y lo que implica su persistencia⁵.

EL RETRASO DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A ANTIDEPRESIVOS

El mecanismo de acción de todos los antidepresivos empleados en clínica consiste en aumentar el tráfico o disponibilidad de neurotransmisor. La mayoría de los fármacos actúa bloqueando el transportador de serotonina (SERT) y/o noradrenalina (NAT). Esta acción supone un incremento brusco y masivo de la concentración de neurotransmisor en el espacio extracelular con la intención de que se acople a los receptores post-sinápticos y mejore la neurotransmisión. Sin embargo, aunque una primera dosis de antidepresivo es suficiente para realizar esta acción, las repercusiones clínicas en términos de mejoría suelen retrasarse varias semanas.

En efecto, el incremento extracelular de neurotransmisor incluye los cuerpos celulares de los núcleos del rafe implicando la estimulación masiva de los autorreceptores somatodendríticos. La misión de dichos autorreceptores es la de modular, frenar la liberación del neurotransmisor, por lo que se produce una disminución de la liberación del neurotransmisor en el cerebro anterior⁶⁻⁹. La traducción clínica es no sólo que no se produce la respuesta terapéutica desde el principio, sino que es frecuente que el paciente presente un empeoramiento de los síntomas más nucleares de la depresión.

El incremento mantenido de la concentración extracelular y la estimulación continuada de los auto receptores produce una desensibilización (*down-regulation*) de los mismos, reduciéndose su actividad y permitiendo el definitivo incremento de la transmisión sináptica y, por tanto, facilitando la respuesta terapéutica.

El retraso en la respuesta terapéutica o incluso el empeoramiento al inicio del tratamiento antidepresivo es crítico en una enfermedad como la depresión por el propio sufrimiento del paciente, el riesgo de autolisis y los propios costes sanitarios y laborales que representa.

No es extraño que la estrategia terapéutica más ensayada para aumentar la rapidez de acción del tratamiento antidepresivo sea antagonizar los mencionados autorreceptores.

Los dos neurotransmisores clásicamente implicados en la patogenia de la depresión son la serotonina (5HT) y la noradrenalina (NA). Los autorreceptores que modulan la liberación de neurotransmisor son respectivamente el 5HT_{1A} y el adrenoceptor α_2 . A través de estudios preclínicos de diálisis cerebral se pudo demostrar que la adición de un antagonista de los receptores 5HT_{1A} como el pindolol podía aumentar y mantener la liberación de serotonina a nivel cortical^{6,10}.

El empleo conjunto de antidepresivos y pindolol es una estrategia terapéutica que acorta la latencia de respuesta antidepresiva demostrada en diversos ensayos clínicos¹¹⁻¹⁴ especialmente en los primeros episodios depresivos¹⁵. No parece tan clara su utilidad en la depresión refractaria al tratamiento farmacológico de la depresión^{16,17}.

En cuanto a la antagonización del autorreceptor de la NA, el adrenoceptor α_2 , hay suficientes indicios tanto experimentales como clínicos que permiten asegurar la utilidad de esta maniobra terapéutica. El papel de este receptor en la patogenia de la depresión ofrece pocas dudas. En efecto, durante los episodios activos de la enfermedad depresiva se demostró un incremento en la población de estos autorreceptores lo cual implica una reducción en la liberación del neurotransmisor. Cuando el episodio depresivo remite, la densidad receptoral vuelve a su situación original¹⁸⁻²⁰. La antagonización de los adrenoceptores α_2 en estudios preclínicos induce un incremento en la acción de los fármacos an-

tidepresivos incluidos los serotoninérgicos²¹. Efectivamente, la existencia por una parte de heterorreceptores α_2 en las neuronas serotoninérgicas y por otra la estimulación directa a través de la activación de los receptores α_1 , el bloqueo de estos autorreceptores incrementa la liberación tanto de NA como 5HT²²⁻²⁴.

Así pues, el retraso en la aparición de la respuesta antidepressiva puede acortarse de forma significativa. El uso de fármacos que antagonicen los autorreceptores evita la disminución en la liberación de neurotransmisores secundaria al aumento brusco de su concentración extracelular cuando la recaptación de aminas es bloqueada con fármacos antidepressivos.

REFRACTARIEDAD AL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO: AUSENCIA DE RESPUESTA Y PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS

El concepto de depresión resistente (DR) se origina a finales de la década de 1960, una vez completados los ensayos de eficacia para la imipramina y tricíclicos derivados. Se denomina así a un episodio depresivo que no ha mostrado una mejoría suficiente después del tratamiento con un fármaco de actividad antidepressiva contrastada, a dosis suficientes y durante un tiempo adecuado. Entre un 30 y un 40% de los pacientes no responden tras un primer tratamiento y entre un 5% y un 10% no responderán a terapéuticas más agresivas²⁵.

Por otra parte, en una patología recurrente como la depresión, los factores que aumentan el riesgo de presentar nuevos episodios deben ser especialmente tomados en cuenta. La no consecución de la remisión y la persistencia de síntomas son los principales factores que predicen recurrencias y evolución a la cronicidad²⁶. Ello implica que la intensidad terapéutica de la depresión desde el principio es extremadamente relevante para evitar la cronicidad y la remisión completa debe ser el objetivo terapéutico.

Existen cuatro grupos de estrategias terapéuticas para tratar la resistencia antidepressiva: *a)* la optimización del tratamiento, que supone revisar el diagnóstico y asegurar el cumplimiento; *b)* la adición o combinación del tratamiento en curso con sustancias no específicamente antidepressivas como el litio o la hormona tiroidea; *c)* el cambio de antidepressivo, sin duda la opción menos aconsejable por las razones apuntadas anteriormente, y *d)* finalmente, la más habitual aunque peor documentada: la asociación de antidepressivos.

Basándonos en la farmacodinámica de los medicamentos empleados en el tratamiento de la depresión, la combinación sinérgica entre dos fármacos debe basarse en el principio de complementariedad. Es decir, combinar dos fármacos que actúen sobre distintos sistemas de neurotransmisión o bien a través de mecanismos de acción diferentes y complementarios. La asociación de fármacos con un mismo objetivo te-

rapéutico debe seguir estos principios, que implican además una diversificación de efectos adversos.

Así pues, un paciente en tratamiento con un fármaco básicamente ISRS (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) que a las 6 semanas muestra una respuesta terapéutica insuficiente puede añadirse al tratamiento actual un antidepressivo de acción básicamente noradrenérgica como la reboxetina²⁷ o la mirtazapina^{28,29}. Desde la perspectiva del mecanismo de acción, un ISRS actúa antagonizando el transportador de serotonina (SERT en sus siglas anglosajonas), por tanto lo combinaremos con un medicamento que por ejemplo antagonice los autorreceptores 12,15,29. No tiene sentido combinar dos medicamentos que antagonicen el mismo transportador de serotonina o noradrenalina o dos que bloqueen los mismos autorreceptores 5HT1A o los α_2 .

Actualmente disponemos de escasa bibliografía de calidad referente a la asociación de antidepressivos, lo cual no debe extrañar. La mayor parte de ensayos clínicos son de eficacia y tienen como objetivo registrar un producto por parte de la industria farmacéutica y regular este proceso por parte de las autoridades sanitarias (Agencias reguladoras: FDA y EMEA). Los tratamientos de combinación responden a una necesidad de los clínicos y por tanto el promotor debe ser un investigador privado o una organización ligada a la investigación pública.

MIRTAZAPINA: AÑADIR RAPIDEZ Y UNA RESPUESTA ANTIDEPRESIVA MÁS AMPLIA

Acción farmacodinámica principal de la mirtazapina y sus consecuencias en la respuesta terapéutica

La mirtazapina es un antidepressivo cuyo mecanismo de acción principal es la antagonización de los autorreceptores noradrenérgicos α_2 . Ello implica reducir al máximo el papel de estas estructuras sinápticas en el retraso de la respuesta antidepressiva. Adicionalmente, la mirtazapina posee también efectos serotoninérgicos a través de los heterorreceptores α_2 situados en las sinapsis serotoninérgicas y por la propia activación del disparo 5HT a través de los receptores α_1 , tal y como ha sido comentado anteriormente²²⁻²⁴.

Clínicamente se traduce en una mayor rapidez de acción en relación a los demás antidepressivos, tanto ISRS puros como los duales. La mirtazapina ha sido comparada con citalopram³⁰, fluoxetina³¹, sertralina³², paroxetina^{33,34} y venlafaxina^{35,36}. La mayor rapidez de acción de la mirtazapina frente a otros antidepressivos ha sido constatada también a través de *pool analysis*^{37,38}.

Así pues, la mirtazapina es un antidepressivo con efecto dual, aunque más potente como noradrenérgico, que in-

crementa la actividad sináptica sin afectar el transportador de aminas. Su principal mecanismo de acción es a través de antagonizar el autorreceptor noradrenérgico. El autorreceptor es el responsable del retraso en la aparición de la respuesta antidepressiva.

Por tanto, el perfil farmacodinámico de la mirtazapina, básicamente noradrenérgico y antagonizador de los autorreceptores, es idóneo para combinar con medicamentos antidepressivos de acción básicamente serotoninérgica o dual, ya que añadirá a la situación del episodio actual de refractariedad o respuesta parcial, efecto NA potente y bloqueo del autorreceptor, dos aspectos en el que son deficitarios los demás antidepressivos disponibles en el mercado.

Otras acciones farmacodinámicas de la mirtazapina y sus consecuencias en la tolerabilidad

La mirtazapina es además un potente antagonista de los receptores serotoninérgicos 5HT₂ y 5HT₃.

Estas dos acciones tienen notables efectos positivos en el tratamiento de combinación con los demás antidepressivos de última generación. La antagonización del receptor 5HT₂ implica mayor efecto ansiolítico y sobre todo mejor eficiencia del sueño ya que no suprime la fase REM al contrario que los ISRS³⁹, lo cual corrige en parte una deficiencia del fármaco con el que la mirtazapina ha sido combinada.

Por otra parte, el bloqueo del receptor 5HT₃ supone efectos sobre el tracto digestivo que puede neutralizar incluso por completo efectos adversos de intolerancia digestiva a ISRS o duales como las náuseas, los dolores abdominales y las diarreas. Efectivamente, los medicamentos más potentes para el tratamiento de las náuseas secundarias a fármacos como el ondansetron o el palonosetron tienen como mecanismo de acción principal la antagonización de estos receptores de la serotonina⁴⁰.

Aunque disponemos de menos información sobre esta actividad farmacodinámica y la respuesta sexual, es probable que el bloqueo del receptor 5HT₃ tenga un efecto positivo en los procesos que la regulan. Aunque la información disponible sobre el papel que el receptor 5HT₃ puede jugar en un fenómeno tan complejo y multifactorial como el impulso sexual es escasa, algunos datos experimentales resultan muy sugerentes. Cuando animales de experimentación machos son situados en presencia de hembras receptoras, se detecta un incremento de los niveles de testosterona en sangre. El empleo de fármacos selectivos sobre los distintos receptores de la serotonina sugiere un efecto positivo o negativo sobre la activación sexual. El ondansetron, antagonista 5HT₃, aumenta inicialmente los niveles de hormonas sexuales en estos animales de experimentación, lo cual permite hipotetizar

que el receptor 5HT₃ puede estar implicado en la regulación de la respuesta sexual⁴¹.

La mejoría de la respuesta sexual al añadir mirtazapina a otro antidepressivo está documentado en la literatura^{42,43}.

Las dos acciones sobre los receptores post-sinápticos de la serotonina tendrían un efecto neutralizador o compensador de los efectos adversos más importantes de los ISRS o ISRSN (duales). Esto implica un valor terapéutico añadido al mejorar la tolerabilidad del antidepressivo en curso, además de potenciar su acción terapéutica y reducir el tiempo de espera a la mejoría clínica.

Finalmente, la mirtazapina posee efectos antihistamínicos y muy débilmente antimuscarínicos, estos últimos sin consecuencias clínicas. El efecto antagonista sobre los receptores H₁ de la histamina implica que puede producir incremento de peso, básicamente por aumento del apetito. Efectivamente, el posible incremento de peso no está relacionado con el metabolismo de la glucosa, como ocurre en varios antipsicóticos de segunda generación⁴⁴ y probablemente esté condicionado a algún polimorfismo genético⁴⁵. En todo caso, en pacientes con sobrepeso significativo antes de instaurar mirtazapina se les aconsejará especialmente sobre formas de vida sana: dietas escasas en hidratos de carbono y ejercicio regular.

Farmacocinética de la mirtazapina. Aspectos relevantes para indicarla en combinación

La mirtazapina se absorbe rápido y bien por vía oral en sus dos formas de presentación sin que le afecte, a este nivel, la presencia de alimentos u otros fármacos. Alcanza su concentración máxima en plasma a las 2 horas, posee una vida media entre 20 y 40 horas, lo cual permite indicarla siempre en unidosis (preferentemente nocturna por su efecto sobre el sueño). Dosis de 30 mg/día implican unos niveles en plasma entre 55 y 90 ng/ml cuando se alcanzan los niveles plasmáticos estables (a revisar en casos de mala tolerabilidad). Se liga a proteínas plasmáticas en un 85%, se metaboliza en el hígado y se elimina por vía urinaria (80%) y fecal.

La mirtazapina posee una farmacocinética lineal. Esto significa clínicamente que los incrementos de dosis implican aumentos de nivel en plasma proporcionales y por tanto no debe deparar sorpresas. La cinética es lineal, porque no inhibe ni induce a los enzimas que la metabolizan en el hígado. La mirtazapina es metabolizada por 3 de las isoformas presentes en el citocromo hepático (P450). El CYP 2D6 y el CYP 1A2 intervienen en su hidroxilación y el CYP 3A4 en su desmetilación⁴⁶. A pesar de que los efectos de la mirtazapina son como hemos dicho irrelevantes, otros medicamentos antidepressivos con los que potencialmente se puede combinar pueden alterar la actividad de estas enzimas de forma significativa.

Concretamente, 3 de los ISRS de mayor prescripción son potentes inhibidores de la actividad enzimática hepática. La fluoxetina y la paroxetina inhiben el CYP 2D6, la fluvoxamina el CYP 2C9 y el 2C19; la carbamazepina, alternativa al litio en el tratamiento del trastorno bipolar es, por el contrario, un potente inductor del CYP 3A4⁴⁷.

Aunque no se trata de una contraindicación absoluta, implica que el clínico debe aumentar el nivel de control sobre el paciente cuando añade mirtazapina en combinación con fluoxetina, paroxetina o fluvoxamina en un paciente que presenta refractariedad completa o parcial a tratamiento monoterápico, y por otra parte debe evitar el uso de estos ISRS cuando inicie un tratamiento en combinación desde el principio para acortar la latencia de respuesta.

Evidencias científicas sobre la potenciación antidepressiva con mirtazapina

Desde su introducción en el mercado, la mirtazapina despertó el interés de muchos clínicos en su utilización como potenciador antidepressivo. Su peculiar mecanismo de acción implicaba evitar el periodo de desensibilización de los autorreceptores para el inicio de la mejora clínica, a la vez que añadía una potente actividad noradrenérgica a la acción sobre la 5HT de los populares ISRS.

Carpenter et al.⁴⁸ publicaron una serie de 20 pacientes que presentaban persistencia de síntomas depresivos después de un tratamiento estándar. Se les añadió entre 15 y 30 mg/día de mirtazapina, presentando un 45% de ellos una respuesta terapéutica adecuada antes de las 2 primeras semanas y un 55% a las 4. Se trataba de un estudio abierto en que los autores indicaban el interés de corroborar estos resultados con estudios controlados.

Posteriormente el mismo grupo comunicó resultados parecidos, esta vez en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Veintiséis pacientes que no respondieron a tratamiento monoterápico estándar fueron aleatorizados a recibir mirtazapina entre 15 y 30 mg/día o placebo añadido a su tratamiento en curso. A las 4 semanas los pacientes que tomaron mirtazapina presentaron un 64% de respuestas terapéuticas y un 45% de remisiones frente a un 20% y un 13% respectivamente de los que recibieron placebo con una excelente tolerabilidad²⁸.

Dada la actividad farmacodinámica de la mirtazapina, no es extraño que despertara el interés su combinación con fármacos duales. La venlafaxina, primer representante del grupo de fármacos selectivos con acción dual, es esencialmente un ISRS con un moderado efecto noradrenérgico. Su combinación con la mirtazapina añade más efecto NA a través de un mecanismo que reduce el tiempo de espera hasta la respuesta. Un primer estudio abierto en el que se utilizó la

asociación de mirtazapina y venlafaxina en pacientes refractarios, mostró excelentes resultados a corto y largo plazo. La proporción de respuestas clínicas fue del 44% a las cuatro semanas y del 50% a las 8 semanas, manteniéndose a los 6 meses. Estos porcentajes no son nada desdeñables considerando que se trataba de pacientes resistentes a monoterapia. Un 20% de los pacientes experimentó aumento de peso y somnolencia, pero sólo un 10% discontinuó el tratamiento a causa de la tolerabilidad²⁹. Estos resultados fueron replicados en un estudio coetáneo en el que se consiguió un 81,8% de respuestas terapéuticas y un 27,3% de remisiones en una muestra de 22 pacientes resistentes a monoterapia; los autores resaltaron la buena tolerabilidad a la asociación venlafaxina-mirtazapina⁴⁹.

Es interesante mencionar el empleo de la mirtazapina en combinación con ISRS en pacientes estabilizados que presentaban disfunción sexual secundaria al tratamiento antidepressivo en curso. Es bien conocido que el efecto adverso al tratamiento con ISRS más relevante y que con mayor frecuencia es causa de mal cumplimiento es la disfunción sexual, centrada fundamentalmente en la disminución del impulso sexual. En este estudio se añadió 30 mg/día (15 durante la primera semana) de mirtazapina al tratamiento con ISRS en curso en pacientes con disfunción sexual secundaria (25 mujeres y 8 hombres). La mitad de los pacientes no mostraban ningún problema en su respuesta sexual a las 4 semanas de tratamiento. A pesar de tratarse de pacientes estabilizados, mostraron una mejoría significativa en su estado de ánimo constatada con la escala de Hamilton para la depresión⁴². Estos resultados fueron replicados paralelamente con duloxetina⁴³.

El trabajo que definitivamente sitúa el papel de la mirtazapina como tratamiento de combinación es el publicado por el grupo de la prestigiosa Universidad McGill⁵⁰. La muestra se compone de 61 pacientes que presentan un episodio de depresión mayor. Son aleatorizados a tres ramas distintas de tratamiento, una con mirtazapina sola, otra con paroxetina sola y una tercera con una asociación de mirtazapina y paroxetina. Los pacientes que no responden a monoterapia después de un incremento de dosis, en la que ninguno experimentó mejoría, pasan, siempre de forma ciega, a ser potenciados con el fármaco que hasta entonces no han tomado. De este modo tenemos resultados que comparan los dos fármacos en monoterapia con la combinación en relación a la rapidez de acción así como a la magnitud de la respuesta antidepressiva. Por otra parte, la segunda fase en la que se añade el segundo fármaco, nos da información sobre la capacidad de la combinación para tratar a los pacientes refractarios.

Aunque desde el principio se evidencia una diferencia en la disminución de la severidad de los síntomas en el grupo de tratamiento en combinación, se encuentran diferencias significativas a partir del día 35 de tratamiento. De los pa-

Tabla 1 Estudios sobre el tratamiento con mirtazapina combinada a otros antidepresivos

Autores	Diseño	Dosis (mg)	Resultados	Destaca
Estudios abiertos				
Carpenter et al., 1999	45 pacientes, potenciación añadiendo a ATD actual en TDM resistente	15 - 30	45% de respuestas a las 2 semanas, 55% a las 4 semanas	MIR efectiva en depresión resistente. Debe estudiarse la tolerabilidad.
Hannan et al., 2007	32 pacientes, resistentes a monoterapia tratados con VLF y MIR en combinación	15 - 30	44% de respuestas a las 4 semanas, 50% a las 8 semanas	MIR combinada con VLF útil en pacientes resistentes al tratamiento.
Lopez-Muñoz et al., 2006	14 pacientes, a tratamiento monoterápico tratados con RBX y MIR en combinación	30 - 60	35% de respuestas, 28% de remisiones	Efectividad de la combinación. Buena tolerabilidad.
Ozmenler et al., 2008	49 pacientes estabilizados con ISRS, presentan disfunción sexual	30	48,5% remisión de la disfunción sexual y mejora significativa en el HAMD.	MIR efectiva en tratamiento disfunción sexual por ISRS. Mejora clínica adicional. Latencia en la mejoría de 4 a 8 semanas.
Estudios controlados				
Carpenter et al., 2002	26 pacientes resistentes a monoterapia aleatorizados a adición de PLC o MIR	15-30	Respuesta terapéutica: 64% MIR vs 20% PLC Remisión: 45.4% MIR vs 13.3 PLC	Asociación con mirtazapina significativamente más respuestas y remisiones.
Blier et al., 2009	61 pacientes, tratamiento episodio índice, aleatorizados a tres ramas: MIR, PRX y combinación de ambos.	PRX: 20 MIR: 30	Remisión a las seis semanas: PRX: 26%. MIR: 19% PRX + MIR: 43%	El tratamiento en combinación es significativamente más rápido y con mayor proporción de respuestas terapéuticas y remisión.
ATD: antidepresivos; TDM: trastorno depresivo mayor; VLF: venlafaxina; MIR: mirtazapina; RBX: reboxetina; PRX: paroxetina; PLC: placebo; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.				

cientes que no mejoraron en monoterapia y al aumento de dosis, unos 10 por rama de tratamiento, mejoraron 7 del grupo de mirtazapina y 5 del grupo de paroxetina. De los 5 pacientes que no mejoraron en el grupo de combinación, 5 lo hicieron al aumentar las dosis a 45 y 30 mg/día respectivamente. Al final de todo el proceso y según criterios de puntuación en la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), la proporción de respuestas fue del 72 % y de remisión en un 54%.

Este estudio demuestra la superioridad de la asociación de la mirtazapina con ISRS en relación a la monoterapia tanto en relación a la rapidez de la respuesta terapéutica como a la magnitud de esta.

En la tabla 1 se muestran los estudios que sugieren la superioridad de la asociación con mirtazapina sobre el tratamiento monoterápico.

CONCLUSIONES

Tal y como comentábamos, los dos aspectos más comprometidos del tratamiento antidepresivo son el retraso en el inicio de la mejoría y la persistencia de síntomas como los

trastornos del sueño o las dificultades cognitivas que a largo plazo pueden ensombrecer el pronóstico. La indicación de mirtazapina en asociación contribuye a paliar en parte estos dos inconvenientes. Aunque limitada a las posibilidades de los investigadores privados, existen bastantes indicios científicamente valorables con una base neuroquímica traslacional suficiente como para emplear mirtazapina combinada con otros antidepresivos selectivos duales o serotoninérgicos.

La combinación de fármacos es conceptualmente adecuada cuando se persigue mayor efectividad o cuando se pretenden sumar efectos terapéuticos diversificando los efectos indeseables. Utilizando la mirtazapina en combinación con ISR (inhibidores selectivos de la recaptación, duales o no), por su efecto antagonista sobre el receptor 5HT₃, neutraliza con mayor o menor intensidad efectos adversos de estos antidepresivos como los son los síntomas digestivos y la disfunción sexual^{42, 43}.

Cuando la mirtazapina se utiliza combinada desde el principio es recomendable emplear ISR que no afecten la metabolización hepática con el objetivo de reducir al mínimo el riesgo de interacciones. A pesar del mencionado estudio de Blier et al.⁵⁰, es más recomendable no indicar paroxetina, fluoxetina o fluvoxamina por el riesgo mencionado.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004;420 (Suppl.):21–27.
- Benkert O, Szegedi A, Philipp M, Kohnen R, Heinrich C, Heukels A, et al. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(1):75–78.
- 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(4):424–34.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. STAR*D Study Bupropion–SR, sertraline, or venlafaxine–XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354(12):1231–42.
- Wang PS, Patrick A, Avorn J, Azocar F, Ludman E, McCulloch J, et al. The costs and benefits of enhanced depression care to employers. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(12):1345–53.
- Artigas F. 5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14(7):262.
- Gardier AM, Malagié I, Trillat AC, Jacquot C, Artigas F. Role of 5-HT_{1A} autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10(1):16–27.
- Hjorth S, Bengtsson HJ, Kullberg A, Carlzon D, Peilot H, Auerbach SB. Serotonin autoreceptor function and antidepressant drug action. *Psychopharmacol* 2000;14(2):177–85.
- Blier P. Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (Suppl. 15):12–17.
- Artigas F, Celada P, Laruelle M, Adell A. How does pindolol improve antidepressant action? *Trends Pharmacol Sci* 2001;22(5):224–8.
- Artigas F, Pérez V, Álvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(3):248–51.
- Pérez V, Gilaberte I, Faries D, Álvarez E, Artigas F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*. 1997;349(9065):1594–7.
- Isaac MT, Isaac MB, Gallo F, Tournoux A. Milnacipran and pindolol: a randomized trial of reduction of antidepressant latency. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(8):595–601.
- Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(11):1217–23.
- Portella MJ, de Diego-Adeliño J, Puigdemont D, Pérez-Egea R, Álvarez E, Artigas F, Pérez V. Pindolol augmentation enhances response outcomes in first depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19(7):516–9.
- Pérez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de Recerca en Trastorns Afectius. Arch Gen Psychiatry* 1999;56(4):375–9.
- Perry EB, Berman RM, Sanacora G, Anand A, Lynch-Colonese K, Charney DS. Pindolol augmentation in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65(2):238–43.
- García-Sevilla JA, Udina C, Fuster MJ, Álvarez E, Casas M. Enhanced binding of [3H] (-) adrenaline to platelets of depressed patients with melancholia: effect of long-term clomipramine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75(2):150–7.
- García-Sevilla JA, Ventayol P, Pérez V, Rubovszky G, Puigdemont D, Ferrer-Alcón M, et al. Regulation of platelet alpha 2A-adrenoceptors, Gi proteins and receptor kinases in major depression: effects of mirtazapine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(3):580–8.
- González-Maeso J, Rodríguez-Puertas R, Meana JJ, García-Sevilla JA, Guimón J. Neurotransmitter receptor-mediated activation of G-proteins in brains of suicide victims with mood disorders: selective supersensitivity of alpha(2A)-adrenoceptors. *Mol Psychiatry* 2002;7(7):755–67.
- Beyer CE, Lin Q, Rosenzweig-Lipson S, Schechter LE. Alpha 2A-adrenoceptors enhance the serotonergic effects of fluoxetine. *Eur J Pharmacol* 2006;539(3):164–7.
- Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Noradrenergic modulation of central serotonergic neurotransmission: acute and long-term actions of mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10 (Suppl 4):11–17.
- Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Acute and long-term actions of the antidepressant drug mirtazapine on central 5-HT neurotransmission. *J Affect Disord* 1998;51(3):255–66.
- Holm KJ, Markham A. Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs* 1999;57(4):607–31.
- Klein DF, Davis JM. The drug treatment of depression. *JAMA* 1970;212(11):1962–3.
- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, et al. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 2000;157(9):1501–4.
- Rubio G, San L, López-Muñoz F, Alamo C. Reboxetine adjunct for partial or nonresponders to antidepressant treatment. *J Affect Disord* 2004;81(1):67–72.
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51(2):183–8.
- Hannan N, Hamzah Z, Akinpeloye HO, Meagher D. Venlafaxine-mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J Psychopharmacol* 2007;21(2):161–4.
- Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsingden JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *Nordic Antidepressant Study Group. Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(6):329–37.
- Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJ, Schutte AJ; Comparative Efficacy Antidepressants Study Group. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS Drugs* 2005;19(2):137–46.
- Behnke K, Søgaard J, Martin S, Bäuml J, Ravindran AV, Agren H, Vester-Blokland ED. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(4):358–64.
- Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(9):656–63.
- Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM Jr; Mirtazapine vs. Paroxetine. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(5):541–50.

35. Benkert O, Szegedi A, Philipp M, Kohlen R, Heinrich C, Heukels A, et al. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(1):75–8.
36. Guelfi JD, Anseau M, Timmerman L, Kørsgaard S; Mirtazapine-Venlafaxine Study Group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):425–31.
37. Thompson C. Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 17):18–22.
38. Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J Clin Psychiatry* 2001;62(5):358–61.
39. Winokur A, DeMartinis NA 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 2003;64(10):1224–9.
40. Aapro M. 5-HT₃-receptor antagonists in the management of nausea and vomiting in cancer and cancer treatment. *Oncology* 2005;69(2):97–109.
41. Amstislavskaya TG, Popova NK. The roles of different types of serotonin receptors in activation of the hypophyseal-testicular complex induced in mice by the presence of a female. *Neurosci Behav Physiol* 2004;34(8):833–7.
42. Ozmenler NK, Karlidere T, Bozkurt A, Yetkin S, Doruk A, Sutçigil L, et al. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(4):321–6.
43. Ravindran LN, Eisfeld BS, Kennedy SH. Combining mirtazapine and duloxetine in treatment-resistant depression improves outcomes and sexual function. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(1):107–8.
44. Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchenzauner M, Lechner-Schoner T, Strauss R, Engl J, et al. Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *Clin Psychiatry* 2006;67(3):421–4.
45. Lee HY, Kang RH, Paik JW, Jeong YJ, Chang HS, Han SW, et al. Association of the adrenergic alpha 2a receptor--1291C/G polymorphism with weight change and treatment response to mirtazapine in patients with major depressive disorder. *Brain Res* 2009;1262:1–6.
46. Störmer E, von Moltke LL, Shader RI, Greenblatt DJ. Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metab Dispos* 2000;28(10):1168–75.
47. Cozza KL, Armstrong SC. The Cytochrome P450 System. *Drug Interactions Principles for Medical Practice*. Washington: American Psychiatric Publishing Inc., 2001.
48. Carpenter LL, Jovic Z, Hall JM, Rasmussen SA, Price LH. Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60(1):45–9.
49. Malhi GS, Ng F, Berk M. Dual-dual action? Combining venlafaxine and mirtazapine in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42(4):346–9.
50. Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, de Montigny C, Boucher N, Hébert C, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19(7):457–65.