

J. García Campayo

Efectividad de mirtazapina en el tratamiento de la depresión con síntomas somáticos asociados

Hospital Miguel Servet
Universidad de Zaragoza

Introducción. Se evalúa la evolución clínica de la depresión con síntomas somáticos durante los primeros 3 meses de tratamiento con mirtazapina.

Material y métodos. Diseño: estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, abierto y no controlado. Muestra: 711 pacientes seleccionados por 98 psiquiatras de todo el territorio española que trabajaban en consultas externas de psiquiatría. Instrumentos: se utilizó la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAMD-17) y la Entrevista Psiquiátrica Estandarizada Polivalente (EPEP), sección síntomas somáticos. Los pacientes fueron evaluados pretratamiento y a los 15, a los 30 y a los 90 días postratamiento.

Resultados. La intensidad de la depresión medida con la HAMD-17 disminuye significativamente ($p < 0,0001$) desde 23,27 pretratamiento hasta 6,75 a los 3 meses. La intensidad de la sintomatología somática medida con la EPEP disminuye significativamente ($p < 0,0001$) desde 7,68 pretratamiento hasta 2,28 a los 3 meses. Mirtazapina modifica la atribución de los síntomas somáticos en somatizadores: en la visita basal el 41,37% de la muestra pensaba que la causa de los síntomas era psicológica, mientras que a los 3 meses el porcentaje se había incrementado significativamente ($p < 0,05$) a un 63,94%. La mitad de la muestra (48,52%) tomaba benzodiazepinas al inicio del estudio; mientras que tras 90 días de tratamiento, sólo precisaron asociar benzodiazepinas un 6,71% de los pacientes. La incidencia de efectos adversos fue del 13,36% de los pacientes. Del total de los abandonos del estudio, solamente un 4% fueron debidos a acontecimientos adversos.

Conclusiones. Mirtazapina es un antidepresivo eficaz y seguro para el tratamiento de los pacientes depresivos con síntomas somáticos asociados y es capaz de modificar la atribución de los síntomas en pacientes somatizadores.

Palabras clave:

Mirtazapina. Depresión. Atribución. Síntomas somáticos. Tratamiento.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(1):25-32

Este estudio de investigación ha sido financiado por la compañía Organon®

Correspondencia:

Javier García Campayo
Av. Gómez Laguna, 52, 4.º D
50009 Zaragoza
Correo electrónico: jgarcamp@arrakis.es

Effectiveness of mirtazapine in the treatment of depression with associated somatic symptoms

Introduction. To assess the efficacy of mirtazapine in the treatment of depression with somatic symptoms in a 3-months follow-up study.

Material and methods. Design: multicenter, prospective, observational, open-label, and non controlled study. Sample: seven hundred and eleven patients recruited in outpatient psychiatric consultations by 98 psychiatrists nationwide. Instruments: 17-Item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17) and Standardized Polyvalent Psychiatric Interview (SPPI), somatic symptoms section. Patients were assessed pretreatment and at 15, 30 and 90 days post-treatment.

Results. Severity of depression assessed by HAMD-17 significantly decreased ($p < 0.0001$) from 23.27 in the pretreatment assessment to 6.75 at 3 months post-treatment. Severity of somatic symptoms assessed by EPEP significantly decreased ($p < 0.0001$) from 7.68 in the pre-treatment assessment to 2.28 at 3 months post-treatment. Mirtazapine modifies attribution of somatic symptoms in somatizers: in pretreatment assessment, 41.3% of the sample attributed somatic symptoms to a psychological origin, while at 3 months post-treatment this percentage significantly increased ($p < 0.05$) to 63.94%. Nearly half of the sample (48.52%) took benzodiazepines at the start of the study; but at 3 months post-treatment only 6.71% of the patients needed them. The incidence of adverse effects was 13.36% of the patients. From the total dropouts 4% were due to adverse events.

Conclusions. Mirtazapine is an effective and safe antidepressant for the treatment of depression with somatic symptoms and is able to modify attribution of somatic symptoms in somatizing patients.

Key words:

Mirtazapine. Depression. Attribution. Somatic symptoms. Treatment.

INTRODUCCIÓN

La depresión es una enfermedad grave y se considera un problema relevante en salud pública¹. Se han descrito índices

de prevalencia entre el 4,4 y el 19,6% en el caso de la depresión mayor, y entre el 3,1 y el 3,9% en la distimia². La depresión conlleva un elevado coste económico. No sólo en cuanto a los costes directos (gastos relacionados con la asistencia a los pacientes hospitalizados y ambulatorios, el tratamiento, días de hospitalización, etc.), sino también en costes indirectos como pérdida de horas de trabajo, pago de pensiones, absentismo laboral, etc. Los costes directos de la depresión representan una mayor carga económica que enfermedades crónicas como el asma, la diabetes o la esquizofrenia³.

La depresión con síntomas somáticos se considera un subtipo importante de depresión. Algunos de los primeros estudios que abordaron el tema, como el de Hamilton⁴, documentaba una prevalencia del 80% de síntomas somáticos en pacientes depresivos. Desde una perspectiva biomédica, se pensaba que existían síntomas físicos específicamente asociados a la depresión, como fatiga, debilidad y dolor⁵, que formaban parte integral del síndrome depresivo y que reflejaban anomalías neurobiológicas subyacentes⁶. Por el contrario, otro grupo de síntomas como palpitaciones, disnea o parestias, se consideraban intrínsecamente relacionados con los trastornos de ansiedad⁷.

En los últimos años, la Organización Mundial de la Salud ha llevado a cabo una serie de estudios sobre somatización a escala mundial^{8,9} que pueden considerarse definitivos sobre el tema, tanto por el tamaño de la muestra (N=5.438 pacientes) como por su amplia representatividad internacional, al obtenerse la muestra en 15 países diferentes, y una cuidada metodología. Dichos estudios han concluido que: *a)* la depresión cursa sistemáticamente con síntomas somáticos; *b)* no existen síntomas somáticos específicamente asociados a ansiedad o a depresión, y *c)* la somatización está distribuida de forma similar en todos los países, con escasas diferencias e independientemente del tipo de cultura y del grado de desarrollo socioeconómico. Los estudios realizados en España¹⁰ demuestran que más del 10% de los pacientes de atención primaria presentan una depresión y en la mayoría de los casos estas depresiones se asocian a síntomas somáticos.

En el tratamiento de la depresión, la eficacia de los fármacos antidepresivos está bien establecida¹¹. Tanto la investigación neurobiológica como la neuroanatómica aportan evidencias que demuestran la importancia de las modificaciones de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico en el éxito del tratamiento antidepresivo¹². Mirtazapina tiene un mecanismo de acción dual, diferente al resto de antidepresivos utilizados actualmente: aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a través del bloqueo de los autorreceptores y heterorreceptores α_2 centrales. La liberación aumentada de serotonina, mediada por la estimulación de las neuronas serotoninérgicas, estimulará sólo los receptores 5-HT₁, ya que los 5-HT₂ y 5-HT₃ son bloqueados de forma específica por mirtazapina¹³. De este modo, mirtazapina puede describirse como un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico (NaSSA, del inglés

Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant). El aumento de la neurotransmisión por ambos sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, específicamente a través de los receptores 5-HT₁, es considerado responsable de la actividad antidepresiva global de mirtazapina^{14,15}.

El dolor es el síntoma que más frecuentemente presentan los pacientes con depresión⁶. Los resultados del estudio de metaanálisis de Onghena y Van Houdenhove¹⁶ sobre el uso de antidepresivos con efecto analgésico demuestran que los antidepresivos más efectivos son los que actúan simultáneamente sobre la serotonina y la noradrenalina. Por esta razón, mirtazapina estaría especialmente indicada en estos pacientes. Las muestras poblacionales que participan en estudios clínicos están altamente seleccionadas por una serie de criterios de inclusión y exclusión restrictivos que, aunque proporcionan gran validez interna a los estudios, suelen alejarse de las características de la población real de pacientes a los que se dirige un fármaco en la práctica clínica diaria. Es por esta razón que los estudios prospectivos naturalísticos se están implantando progresivamente, porque recogen lo que ocurre realmente en la práctica clínica, lejos de la asepsia y sesgo de la investigación.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de mirtazapina en el tratamiento de la depresión con síntomas somáticos en una muestra amplia de pacientes psiquiátricos ambulatorios, así como la tolerancia al fármaco en este grupo de enfermos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Multicéntrico, prospectivo, observacional y abierto, con un seguimiento a 15, 30 y 90 días en pacientes diagnosticados de trastorno depresivo con síntomas somáticos asociados que consultan en centros de salud mental (fig. 1).

Tamaño muestral

Participaron un total de 98 psiquiatras investigadores y se obtuvo información válida de 711 pacientes.

Medidas de evaluación

*Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAMD-17)*¹⁷

Cuestionario de 17 ítems que evalúa la gravedad del cuadro depresivo. La puntuación total tiene un rango de 0 a 52 puntos. Permite cuantificar la intensidad de la sintomatología depresiva en pacientes diagnosticados de depresión. Se consideraron pacientes respondedores al tratamiento los que lograron disminuir en un mínimo de un 50% su sintomatología basal.

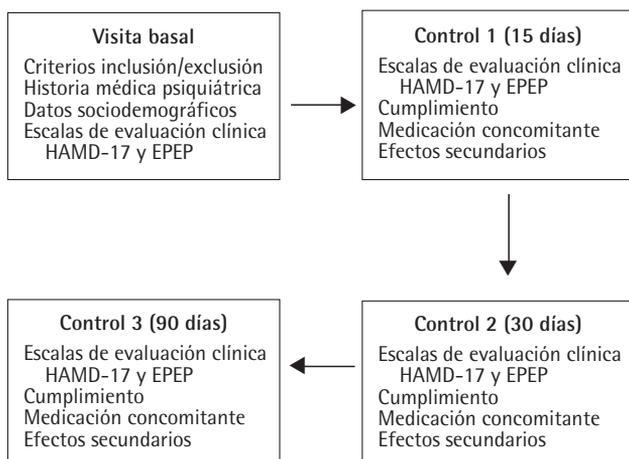


Figura 1 | Diseño del estudio. HAMD-17: Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems; EPEP: Entrevista Psiquiátrica Estandarizada Polivalente.

Entrevista Psiquiátrica Estandarizada Polivalente (EPEP)

Sección de síntomas somáticos¹⁸: se trata de una escala de valoración de los síntomas somáticos en la depresión. Está compuesta de cuatro apartados con una escala de valoración independiente para cada uno de ellos, ya que evalúan aspectos distintos. El primer apartado evalúa el número de síntomas somáticos y su distribución. Cada síntoma presente corresponde a 1 punto y la puntuación máxima puede llegar hasta 24. La evaluación de este apartado se realiza utilizando una escala de tres niveles que clasifica al paciente en los siguientes grupos: 0-3: síntomas somáticos leves; 4-9: síntomas somáticos moderados, y ≥ 10 : síntomas somáticos graves.

El segundo apartado valora la intensidad de los síntomas somáticos en una escala de 0 (ausente) a 4 (grave). El tercer apartado mide la incapacidad que producen los síntomas, también en una escala de 0 (ausente) a 4 (grave). Por último, el cuarto apartado valora la atribución de los síntomas por parte del paciente en una puntuación que oscila entre 0 (atribución psicológica) y 2 (atribución física).

Incidencia y características de los acontecimientos adversos

El estudio se realizó de forma que pudo detectarse y registrarse cualquier acontecimiento adverso en los participantes. Se definió acontecimiento adverso como:

- Cualquier nuevo signo o síntoma aparecido durante el período del estudio.
- Cualquier signo o síntoma preexistente al inicio del estudio, pero que aumentó su gravedad o frecuencia durante el período del estudio.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Al tratarse de un estudio observacional, los criterios de inclusión se definieron por la indicación autorizada del fármaco:

- Edad igual o superior a 18 años.
- Pacientes con trastorno depresivo, según los criterios del DSM-IV de episodio depresivo mayor (categorías 289.2 y 296.3), fuera éste leve, moderado o importante.
- Puntuaciones basales en la HAMD-17 de como mínimo 8 puntos. Este punto de corte es más bajo del habitual de 17 puntos utilizado en los estudios sobre depresión. La razón de emplearlo es que el diagnóstico ya se ha realizado clínicamente, y está demostrado que los niveles de depresión en somatizadores son más bajos que en psicologizadores¹⁹.
- Puntuaciones basales en la sección de síntomas somáticos de la EPEP¹⁸: pregunta 1: mínimo 4 puntos y/o pregunta 2: mínimo 2 puntos.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron fundamentalmente los propios de la ficha técnica del fármaco. No se incluyó a los pacientes que presentaran alguna de las siguientes condiciones:

- Presencia concomitante de otro trastorno psiquiátrico como diagnóstico principal o como motivo prioritario de tratamiento.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Deberán haber transcurrido 2 semanas desde la suspensión del tratamiento con IMAO para el inicio del tratamiento con mirtazapina.
- Enfermedades orgánicas graves, incapacitantes o con riesgo vital.
- Embarazo o lactancia.
- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a los excipientes.
- Participación del paciente en otro estudio.

Aspectos éticos

El estudio descrito en este protocolo se ha llevado a cabo de acuerdo con la versión vigente de la Declaración de Helsinki y posteriores, así como la legislación española en materia de farmacovigilancia postautorización del fármaco. En el momento en que se realizó los estudios de este tipo no requerían la aprobación de un comité ético. No obstante, los pacientes firmaron un consentimiento informado accediendo a participar en el estudio.

Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva inicialmente. Para la estadística inferencial se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas dependiendo del tipo de variable estudiada. Se situó el nivel de significación en 0,05, como es habitual. Para los análisis estadísticos se empleó el programa SPSS 11.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

La edad media de la muestra fue de 48,09 años (desviación estándar [DE] $\pm 15,06$). La distribución por sexos de la muestra fue de 460 mujeres (66%) y 236 hombres (34%), que implica una relación mujer/hombre de 1,94:1. Respecto al estado civil, la mayoría de los pacientes estaban casados (61,3%), seguidos de solteros (19,2%) y separados/divorciados (10,7%). En cuanto a la situación laboral, la mayoría se encontraban en activo (40,4%), con un importante porcentaje de amas de casa (26%) y jubilados (17,7%).

Respecto a antecedentes médicos, el 33,1% de los pacientes habían sufrido con anterioridad o presentaban en el momento de la entrevista alguna patología orgánica concomitante. Por aparatos, presentaban trastornos musculoesqueléticos el 22,5%, cardiovasculares el 14,9%, gastrointestinales el 11,5% y endocrinos el 8,5% del total de individuos que presentaban comorbilidad orgánica. En cuanto a antecedentes psiquiátricos, los presentaban el 27% del total. Entre ellos, el más frecuente era el antecedente de trastornos depresivos (53% de la muestra), seguido de antecedentes de ansiedad (51%) y trastornos adaptativos (18%).

Centrándonos en las características del episodio depresivo, la duración de la depresión era aguda (<2 meses) en el 22% de los casos, subaguda (2-6 meses) en el 48%, crónica (más de 6 meses) en el 15% y muy crónica (más de 1 año) en el 15%. Respecto a la intensidad, el 46% de la muestra del estudio presentaba depresión moderada según criterios HAMD-17, el 14% leve y sólo un 40% de los participantes mostraba una depresión grave. Respecto a la dosis de mirtazapina empleada, se prescribió a los pacientes 30 mg/día de mirtazapina desde el inicio del estudio, con ajuste de la dosis en cada visita, en función de la evolución clínica del paciente. La medicación se administró vía oral, en una toma única nocturna, en forma de comprimidos de 30 mg ranurados. La dosis media de mirtazapina que tomaron los pacientes fue de 0,80 comprimidos de 30 mg/día durante las primeras 2 semanas, 0,74 comprimidos durante las semanas 3 y 4, y 0,76 comprimidos al día durante el segundo y tercer mes.

Eficacia antidepressiva

Con el objeto de ilustrar las eventuales diferencias de los síntomas depresivos desde el inicio del tratamiento, la tabla 1

| Tabla 1 | | Resumen evolución puntuación media de cada ítem de la escala de Hamilton para la depresión durante el estudio | | | |
|---------------------------------------|-------|---|---------|---------|--|
| Ítem | Basal | 15 días | 30 días | 90 días | |
| Humor deprimido | 2,48 | 1,91 | 1,28 | 0,64 | |
| Sentimiento de culpabilidad | 1,36 | 1,06 | 0,61 | 0,28 | |
| Intención suicida | 1,07 | 0,70 | 0,33 | 0,09 | |
| Insomnio precoz | 1,51 | 0,80 | 0,43 | 0,29 | |
| Insomnio medio | 1,11 | 0,66 | 0,39 | 0,25 | |
| Insomnio tardío | 1,04 | 0,66 | 0,41 | 0,26 | |
| Trabajo | 2,36 | 1,98 | 1,42 | 0,85 | |
| Inhibición | 1,04 | 0,82 | 0,52 | 0,31 | |
| Agitación | 1,03 | 0,72 | 0,45 | 0,24 | |
| Ansiedad psíquica | 2,11 | 1,48 | 1,06 | 0,76 | |
| Ansiedad somática | 2,14 | 1,60 | 1,16 | 0,82 | |
| Síntomas somáticos gastrointestinales | 1,19 | 0,82 | 0,49 | 0,28 | |
| Síntomas somáticos generalizados | 1,40 | 1,11 | 0,84 | 0,62 | |
| Síntomas genitales | 0,97 | 0,85 | 0,65 | 0,49 | |
| Hipocondría | 1,34 | 1,01 | 0,67 | 0,46 | |
| Conciencia de enfermedad | 0,42 | 0,30 | 0,17 | 0,09 | |
| Pérdida de peso | 0,74 | 0,37 | 0,15 | 0,04 | |
| Total | 23,27 | 16,81 | 11,02 | 6,75 | |

recoge la evolución de las puntuaciones medias, ítem por ítem, desde su valor basal y en cada una de las visitas sucesivas.

En la figura 2 se observa que la puntuación media, al inicio del estudio, en la HAMD-17 fue de 23,27 (DE $\pm 5,42$), mientras que la puntuación media en el último control fue de 6,75 (DE $\pm 4,44$), situada dentro de la denominada «no depresión». En cuanto a la evolución de cada uno de los ítems de la escala comparando cada visita respecto al valor basal se observa que, para todos ellos, la reducción de la puntuación resulta estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) ya desde el primer control.

Si se analiza la evolución de la sintomatología depresiva de los pacientes, observamos que, al inicio del estudio, el 47% de la muestra presentaba depresión moderada y el 40% depresión importante. Tras 12 semanas de tratamiento con mirtazapina, sólo el 3% de los pacientes presentaba síntomas de depresión moderada, y no había ningún caso de depresión importante. Los resultados del estudio muestran que en el 61% de la muestra la sintomatología depresiva remitió completamente.

El análisis de la evolución del porcentaje de pacientes con buena respuesta; es decir, con una disminución del 50% de su sintomatología con respecto al valor basal, muestra que el porcentaje de respondedores al tratamiento ya en la segunda semana es del 52,82%, y a los 90 días, del 84,57%.

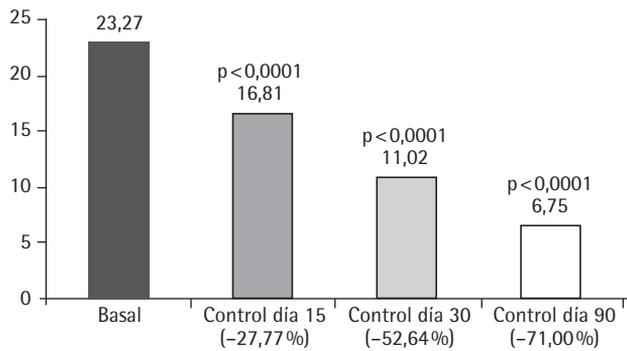


Figura 2 Evolución de la puntuación en la Escala de Hamilton de Depresión de 17 ítems a lo largo del estudio.

Eficacia en el tratamiento de los síntomas somáticos asociados

En la figura 3 se observa la puntuación media en el primer apartado de la EPEP, número total de síntomas somáticos, que fue de 7,68 (DE±3,13) al inicio del estudio y de 2,28 (DE±1,93) en el último control. Las diferencias en todos los controles fueron estadísticamente significativas (p<0,0001).

En la figura 4 se observa la puntuación media en la intensidad de los síntomas. Al inicio del estudio, la puntuación media fue de 2,85, que corresponde a una intensidad moderada. Al finalizar el estudio, la puntuación media disminuyó hasta 1,47, equivalente a una intensidad inapreciable/leve. Las diferencias en todos los controles fueron estadísticamente significativas (p<0,0001).

En el control basal (fig. 5), el grupo de síntomas somáticos con mayor puntuación media es el cardiopulmonar, seguido del gastrointestinal y del dolor. La evolución temporal de todos los grupos de síntomas somáticos muestra una clara mejoría a lo largo del estudio, siendo estadísticamente significativa en todos los controles.

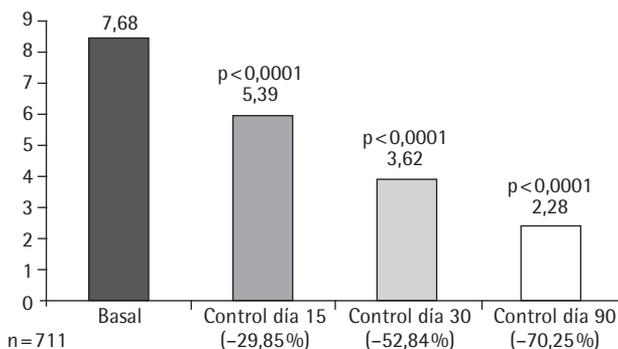


Figura 3 Evolución del número de síntomas somáticos.

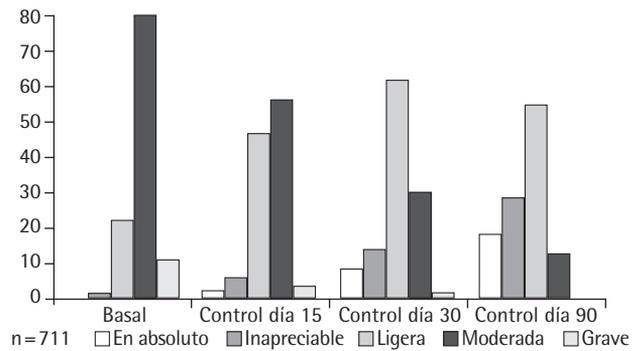


Figura 4 Intensidad de los síntomas.

Si analizamos el grupo de los síntomas cardiopulmonares, comprobamos que las palpitaciones constituyen el síntoma que aparece con más frecuencia en el control basal, seguido de la dificultad para respirar y el mareo. El dolor abdominal es el síntoma gastrointestinal que aparece con más frecuencia en el control basal, seguido de las náuseas y la flatulencia. En cuanto al grupo de los síntomas relacionados con el dolor a lo largo del estudio, comprobamos que el síntoma que aparece con más frecuencia en el control basal es el dolor de espalda, seguido del dolor de extremidades y dolor articular.

En la figura 6 se observa la afectación de la vida familiar y profesional medida con la EPEP. Al inicio del estudio, la puntuación media fue de 2,73 que corresponde a una afectación de la vida familiar o profesional moderada y al finalizar el estudio disminuyó hasta 1,19 equivalente a una afectación inapreciable/leve. Las diferencias en todos los controles fueron estadísticamente significativas (p<0,0001).

Eficacia sobre la atribución de los síntomas somáticos

En la figura 7 observamos que existe una significativa evolución temporal en el porcentaje de individuos que atribuyen los síntomas somáticos a diferentes grupos de síntomas somáticos de la Entrevista Psiquiátrica Estandarizada Polivalente.

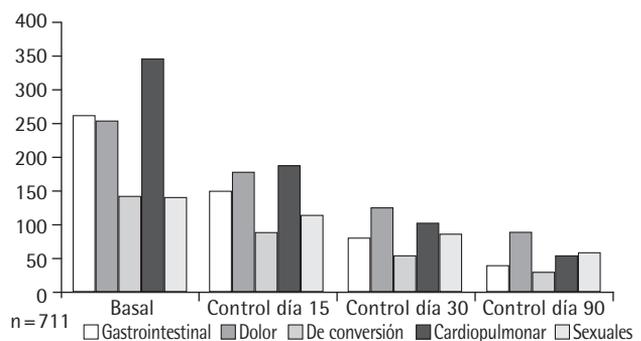


Figura 4 Evolución de la intensidad de los diferentes grupos de síntomas somáticos de la Entrevista Psiquiátrica Estandarizada Polivalente.

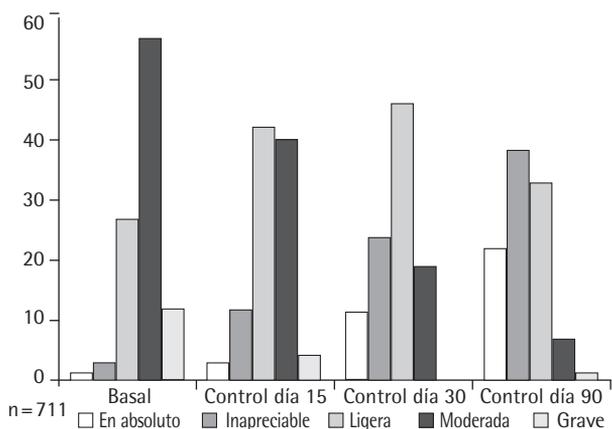


Figura 6 | Afectación de la vida familiar y profesional medida con la Entrevista Psiquiátrica Estandarizada Prolivante.

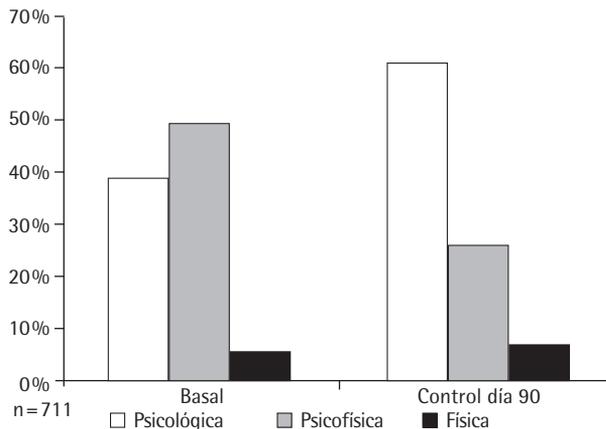


Figura 7 | Atribución de los síntomas somáticos.

buyen sus síntomas somáticos a un trastorno psicológico exclusivamente. En el control basal, el 41,37% de los pacientes atribuía su sintomatología a una causa psicológica, incrementándose dicho porcentaje en el último control hasta el 63,94% de la muestra.

Finalización del estudio

De los 711 pacientes que iniciaron el estudio, 511 pacientes (el 77,49%) lo completaron satisfactoriamente. De los abandonos, sólo el 4% fueron por efectos adversos (tabla 2), 5% fueron por no adherencia al tratamiento y el otro 14% fueron por otras causas (pérdidas de seguimiento, remisiones, causas voluntarias, etc.).

| Tabla 2 | | Porcentaje de acontecimientos adversos | |
|----------------------------|------------------|--|--|
| Acontecimiento adverso | N.º de pacientes | Porcentaje | |
| Somnolencia/sedación | 50 | 7,03 | |
| Aumento de apetito y peso | 20 | 2,81 | |
| Cefalea | 10 | 1,40 | |
| Mareos/inestabilidad | 9 | 1,26 | |
| Patología gastrointestinal | 6 | 0,84 | |
| Alteraciones circulatorias | 6 | 0,84 | |
| Ansiedad | 5 | 0,70 | |
| Algias | 3 | 0,42 | |
| Astenia | 3 | 0,42 | |
| Insomnio | 2 | 0,28 | |
| Alteraciones cutáneas | 1 | 0,14 | |
| Otros | 12 | 1,68 | |

DISCUSIÓN

Aunque se ha evidenciado que mirtazapina resulta eficaz en la depresión¹⁵, el objetivo del estudio consistía en evaluar la eficacia de mirtazapina en la depresión con síntomas somáticos asociados, en las condiciones clínicas reales. Un total de 98 psiquiatras obtuvo información válida de 711 pacientes, en el marco de un estudio observacional, abierto y multicéntrico. Por tanto, nos encontramos ante el mayor estudio realizado a nivel nacional sobre tratamiento farmacológico de la depresión con síntomas somáticos asociados. Por otra parte, este estudio presenta las importantes limitaciones asociadas a un estudio abierto y no controlado, siendo la principal que no se ha podido delimitar el impacto de otras variables en el resultado final como el uso de benzodiazepinas concomitantes o las visitas médicas realizadas. Otra limitación es la heterogeneidad asociada a la intervención de los 90 psiquiatras investigadores, aunque este aspecto se intentó minimizar mediante una reunión previa de estandarización en los instrumentos a utilizar por parte de todos los profesionales que intervinieron.

Los parámetros relativos a los aspectos sociodemográficos de la muestra estudiada muestran una gran concordancia con las cifras aceptadas en la epidemiología de la depresión¹⁻⁶. Además, se ha constatado el paralelismo respecto a recientes estudios en población depresiva de nuestro medio, lo cual confiere mayor robustez a los hallazgos descritos y avala la representatividad de los pacientes incluidos.

El análisis de los resultados del estudio mostró las siguientes conclusiones:

- Mirtazapina es eficaz en el tratamiento de la depresión y lo es de forma precoz. Se observó una mejoría estadísticamente significativa de la depresión y de los síntomas somáticos asociados ya desde el primer control, efectuado a los 15 días de tratamiento. Según los resultados obtenidos, mirtazapina resultó eficaz a una dosis

media de 30 mg/día usada durante 12 semanas. La intensidad de la depresión disminuyó ya en el primer control, descendiendo significativamente el valor medio de la HAMD-17 desde 23,27 hasta 16,81, con un valor medio final de 6,75. La disminución en la puntuación de la HAMD-17 en el primer control respecto a la obtenida en el control basal fue de 27,77% ($p < 0,0001$). La disminución de la puntuación en el segundo control fue de un 52,64% ($p < 0,0001$) y de 70,25% en el control final ($p < 0,0001$). Otra forma de valorar la eficacia es mediante las tasas de respuesta al tratamiento, tomando como criterio de buena respuesta la disminución de la puntuación de la HAMD-17 a lo largo del seguimiento en más de un 50% con relación al valor basal. Se observó mejoría estadísticamente significativa en todos los ítems de la escala, que fue aún más marcada en los ítems de humor depresivo, ansiedad e insomnio.

- Mirtazapina es eficaz en el tratamiento de los síntomas somáticos de la depresión de forma precoz. La intensidad de la sintomatología somática disminuyó en el primer control, descendiendo significativamente el número de síntomas somáticos medidos con la EPEP desde 7,68 hasta 5,39, con un valor medio final de 2,28. Ya en el primer control, la puntuación de la EPEP disminuyó en un 29,85% ($p < 0,0001$) en relación a la puntuación obtenida en el control basal. En el segundo control, la disminución de la puntuación fue de un 52,84% ($p < 0,0001$) y de 70,25% en el control final ($p < 0,0001$).
- Mirtazapina es igual de eficaz en el tratamiento de los diferentes grupos de síntomas somáticos que pueden aparecer en la depresión: encontramos una mejoría significativa de todos los grupos de síntomas somáticos (dolor, síntomas digestivos, molestias cardiovasculares, etc.) desde el primer control, que continuaba de forma significativa en los controles restantes.
- En cuanto a la atribución de los síntomas somáticos, del 41,37% de la muestra que pensaba que la causa de dichos síntomas era psicológica en la visita basal, tras 90 días de tratamiento con mirtazapina, el porcentaje se había incrementado significativamente a un 63,94%. Mirtazapina podría ser capaz de modificar la atribución de los síntomas somáticos en somatizadores y transformar a estos pacientes en psicologizadores, que son más fáciles de tratar. No obstante, dado que es un estudio no controlado, no puede confirmarse este hecho porque podrían también intervenir otros factores como el uso concomitante de otras medicaciones o la asistencia a la consulta en varias ocasiones. Éste es el primer estudio internacional que sugiere, con todas las limitaciones expuestas, que la atribución somática de los síntomas en somatizadores podía verse modificada exclusivamente mediante un tratamiento farmacológico, sin necesidad de utilizar las técnicas psicológicas de reatribución de Goldberg.
- Mirtazapina disminuye el uso concomitante de benzodiazepinas. Se observó que durante el estudio dismi-

nuyó el tratamiento concomitante de ansiolíticos o hipnóticos, lo que sugiere la falta de necesidad de asociarlos a mirtazapina. La mejoría de la depresión y de la sintomatología somática a lo largo del estudio se obtuvo sin apenas necesidad de asociar benzodiazepinas de forma concomitante. Aproximadamente la mitad de la muestra (48,52%) tomaba benzodiazepinas al inicio del estudio, mientras que tras 90 días de tratamiento con mirtazapina, sólo precisaron asociar benzodiazepinas un 6,71% de los pacientes.

- Mirtazapina presenta un buen perfil de seguridad. La tolerabilidad sigue un patrón coherente con lo esperable según los datos de los estudios previos con mirtazapina, no apareciendo significativamente otros efectos secundarios que no fueran descritos con anterioridad. La incidencia de efectos adversos fue menor a la referida en otros estudios, ya que tan sólo el 13,36% de los pacientes presentó acontecimientos adversos referidos espontáneamente. Este hecho puede estar relacionado con la duración del estudio limitada a 12 semanas. El perfil de efectos secundarios de mirtazapina coincide, aunque en menor proporción, con el de la bibliografía previa, con aparición de somnolencia o sedación (7,03% de la población estudiada), aumento del apetito o del peso (2,81%) y cefalea (1,40%). Del total de los abandonos del estudio, solamente un 4% fueron debidos a acontecimientos adversos. No obstante, hay que tener en cuenta que la evaluación de los efectos secundario no constituía el objetivo primario del estudio, por lo que no se han administrado escalas específicas o, en el caso del aumento de peso, no se ha pesado a los pacientes, confiando exclusivamente en lo que ellos refieren. Por estas razones, es muy probable que el porcentaje de efectos adversos se encuentre infraponderado.

El estudio MEDAS, con las limitaciones evidentes de los estudios abiertos, pero también con las ventajas de mostrar lo que sucede en la práctica clínica, evidencia que, en una muestra representativa por su tamaño y características de la población general de pacientes depresivos con síntomas somáticos asociados nacionales, mirtazapina actúa reduciendo de forma significativa la sintomatología ya desde el primer control. La mejoría de los síntomas se muestra tanto en la HAMD-17 como en la EPEP, con diferencias estadísticamente significativas en todos los controles y clínicamente relevantes ya desde el primer control.

BIBLIOGRAFIA

1. Üstün TB, Sartorius N. Public health aspects of anxiety and depressive disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8 (Suppl. 1): 15-20.
2. Angst J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacol* 1992; 106:S71-4.
3. Kind P, Sorenson J. The cost of depression. *J Clin Psychiatry* 1993;54:191-5.

4. Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness). *Br J Psychiatry* 1989;154:201-6.
5. Katon W, Russo J. Somatic symptoms and depression. *J Fam Practice* 1989;29:65-9.
6. Ebert D, Martus P. Somatization as a core symptom of melancholic type depression. Evidence from a cross-cultural study. *J Affect Disord* 1994;32:253-6.
7. Katon W. Panic disorder and somatization. Review of 55 cases. *Am J Med* 1984;77:101-6.
8. Gureje O, Simón GE, Üstun TB, Goldberg DP. Somatization in cross-cultural perspective: a World Health Organization study in primary care. *Am J Psychiatry* 1997;154:989-95.
9. Simon G, Gater R, Kisely S, Piccinelli M. Somatic symptoms of distress: an international primary care study. *Psychom Med* 1996;58:481-8.
10. Lobo A, García-Campayo J, Campos R, Marcos G, Pérez-Echeverría MJ, Lobo A, et al. Somatisation in primary care in Spain. I. Estimates of prevalence and clinical characteristics. *Br J Psychiatry* 1996;168:344-8.
11. Frank E, Kupfer DY, Thase M. New psychopharmacologic and psychotherapeutic strategies for long-term treatment of mood disorders. En: Costa e Silva YA, Nadelson CC, editores. *International Review of Psychiatry*, vol. I. American Psychiatric Press (in conjunction with Ninth World Congress of Psychiatry). Washington DC, 1993.
12. Baldessarini RY. Current status of antidepressants: clinical pharmacology and therapy. *J Clin Psychiatry* 1989;50:117-26.
13. Van Praag HM, Asnis GM, Kahn RS. Monoamines and abnormal behaviour: a multiaminergic perspective. *Br J Psychiatry* 1990; 157:723-34.
14. De Boer T, Ruigt GSF and Berendsen HHG. The α_2 -selective adrenoceptor antagonist Org 3770 (mirtazapine, Remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. *Hum Psychopharmacol* 1995;10(Suppl. 2):S107-19.
15. Kasper S. Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analysis of pooled data. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10 (Suppl. 4):25-37.
16. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992;49:205-20.
17. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-96.
18. Lobo A, Campos R, Pérez-Echevarría MJ, Izuzquiza J, García-Campayo J, Saz P, et al. A new interview for the multiaxial assessment of psychiatric morbidity in medical settings. *Psycholog Med* 1993;23:505-10.
19. García-Campayo J, Campos R, Marcos G, Pérez-Echeverría MJ, Lobo A, GMPPZ. Somatisation in primary care in Spain. II. Differences between somatisers and psychologisers. *Br J Psychiatry* 1996;168:348-53.