



Salud en Tabasco

ISSN: 1405-2091

revista@saludtab.gob.mx

Secretaría de Salud del Estado de Tabasco  
México

Morlet-Barjau, Arturo; Baranda-Sepúlveda, Joaquín; Díaz-Anzaldúa, Alejandro; Cortes-Sotres, José  
Primer reporte del uso de mirtazapina intravenosa en pacientes hospitalizados con comorbilidades  
médicas y depresión en México

Salud en Tabasco, vol. 14, núm. 1-2, enero-agosto, 2008, pp. 738-746

Secretaría de Salud del Estado de Tabasco  
Villahermosa, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48711537005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Primer reporte del uso de mirtazapina intravenosa en pacientes hospitalizados con comorbilidades médicas y depresión en México

Arturo Morlet-Barjau,<sup>(1)</sup> Joaquín Baranda-Sepúlveda,<sup>(2)</sup> Alejandro Diaz-Anzaldúa,<sup>(3)</sup> José Cortes-Sotres<sup>(3)</sup>

*morletbarjau@gmail.com*

## RESUMEN

**Introducción.** La mirtazapina es un antidepresivo con un mecanismo de acción específico sobre noradrenalina (NA) y serotonina (5HT). Aunque los antidepresivos se administran generalmente por vía oral, existe evidencia que sugiere que la biodisponibilidad de las preparaciones intravenosas puede generar mayores beneficios en la fase inicial de tratamiento de un episodio depresivo mayor. Más aún, algunos pacientes con comorbilidades médicas hospitalizados que requieren tratamiento antidepresivo, tienen alguna situación clínica que hace difícil la administración oral. **Objetivo.** Describir la eficacia antidepresiva, seguridad y tolerabilidad de la administración de dosis ascendentes de mirtazapina intravenosa en una muestra de 29 pacientes hospitalizados con comorbilidades médicas y depresión mayor severa, que fueron referidos al servicio de Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en la Ciudad de México. **Diseño del estudio.** Se trata de un estudio experimental, abierto y de un solo grupo de pacientes tratados con mirtazapina intravenosa iniciando con 6 mg diarios los dos primeros días, 9 mg los siguientes dos días y 15 mg del quinto día hasta el final del estudio en el día 14. El diagnóstico de depresión mayor (DM) se realizó por medio de la entrevista clínica utilizando los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales DSM-IV (Asociación Psiquiátrica Americana, 1994)<sup>78</sup> y la entrevista neuropsiquiátrica internacional (M.I.N.I.)<sup>54</sup>. Asimismo se utilizó la escala de Depresión de Beck de 21 ítems (BDI-21)<sup>53</sup> para medir la mejoría durante el tratamiento. Los efectos secundarios emergentes se midieron con la escala de efectos secundarios UKU<sup>79</sup>. **Análisis estadístico.** Se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) con medidas repetidas (MR) para evaluar la mejoría y se comparó el efecto en el tiempo para cada una de las evaluaciones. El análisis se realizó considerando el criterio de intención de tratamiento

con acarreo de la última evaluación hacia delante para la evaluación final. **Resultados.** Los pacientes incluidos en el estudio (n=29) mostraron una reducción significativa en el puntaje total de la escala BDI-21 con una disminución de  $44.7 \pm 8.9$  puntos al inicio, a  $25.1 \pm 7.5$  puntos al día 14 [ $F(4,112)=93.94, p<0.001$ ]. La comparación entre los pacientes con episodio depresivo único o recurrente no mostró diferencias en los resultados. Ningún paciente fue excluido por eventos adversos o interacciones farmacológicas y los efectos secundarios que se presentaron fueron leves y transitorios y consistieron en boca seca, somnolencia, náuseas, ansiedad, vértigo, hipotensión y cefalea. **Conclusión.** Este estudio mostró que la mirtazapina intravenosa es una buena alternativa para pacientes hospitalizados con comorbilidades médicas, polifarmacia y depresión mayor por ser efectivo, bien tolerado y seguro. **Palabras claves:** *mirtazapina intravenosa, comorbilidades médicas, deprimidos hospitalizados, antidepresivos.*

## SUMMARY

**Introduction.** Mirtazapine is an antidepressant with a specific noradrenergic (NA) and serotonergic (5-HT) mechanism of action. Although mirtazapine has been administered orally, there is evidence to suggest that bioavailability of the intravenous formulations may carry greater benefits in the initial phase of treatment of a major depressive episode. Furthermore, there are some medically ill inpatients who require antidepressant treatment and their clinical situation makes the oral administration difficult. **Objective.** To describe the antidepressant efficacy, security and tolerability of the administration of ascending doses of intravenous mirtazapine in a sample of 29 inpatients with comorbidities and severe major depression who were referred to the Psychiatry service to the National Institute of Medical

<sup>(1)</sup> Secretaría de Salud del Estado de Tabasco, Dirección de Salud Psicosocial

<sup>(2)</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México, D.F.

<sup>(3)</sup> Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”, México, D.F.

Sciences “Salvador Zubirán” in Mexico the City. **Study design.** This is an open experimental study, with a single group of patients treated with intravenous mirtazapine starting with 6 mg the first 2 days, 9 mg two days and 15 mg until the end of the study at day 14. The diagnostic of major depression (MD) was made according to a clinical interview using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV criteria. (American Psychiatric Association, 1994)<sup>78</sup> and the International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)<sup>54</sup> The 21-items Beck Depression Inventory (BDI-21)<sup>53</sup> was used to measure the improvement during the treatment and the emergent side effects were determined using the side effects rating scale UKU.<sup>79</sup> **Statistical analysis.** Repeated Measures (RM) Analysis of Variance (ANOVA) was used to evaluate the improvement and the time effect was compared for each one of the visits. The analysis was carried out considering the criteria of intention to treat of the last-observation-carried-forward for the endpoint assessment. **Results.** The patients included in the study (n=29) showed significant improvement in the severity of depression according to the BDI-21 from  $44.7 \pm 8.9$  points at baseline to  $25.1 \pm 7.5$  points at day 14 ( $F(4,112)=93.94$ ,  $p < 0.001$ ). The comparison among patient with single versus recurrent episode of depression did not show statistical differences in the outcome. The adverse events reported were mild and consisted on dry mouth, somnolence, nausea, anxiety, dizziness, hypotension and headache. No patient was excluded by adverse events or pharmacological interactions. **Conclusions.** This study shows that intravenous mirtazapine is a good alternative for inpatients with comorbidities, major depression and polypharmacy because is effective, well-tolerate and safe.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia del trastorno depresivo mayor en pacientes hospitalizados con comorbilidades médicas es de aproximadamente el 54% y se incrementa con la severidad de los síntomas.<sup>1</sup> El diagnóstico y tratamiento de la depresión en estos pacientes y en aquellos que son detectados en el primer nivel de atención es importante en vista de que, si esto no se lleva a cabo de manera oportuna, se incrementan los porcentajes de morbilidad y mortalidad como ha sido documentado ampliamente en la literatura internacional.<sup>2-8</sup> Es importante señalar que los pacientes hospitalizados con comorbilidades médicas y depresión, presentan porcentajes de respuesta menores en comparación con aquellos sin esta condición que son atendidos de manera externa.<sup>9-13</sup> Asimismo, al utilizar medicamentos psicotrópicos como los antidepresivos en pacientes con otros problemas médicos, debe considerarse la posibilidad de ocasionar interacciones farmacológicas y efectos adversos indeseables que podrían

afectar la calidad de vida, el apego al tratamiento y la recuperación del paciente.<sup>14-19</sup>

En la práctica clínica, la atención de los pacientes con depresión mayor en los hospitales generales, se complica cuando existen condiciones médicas que hacen difícil la administración de medicamentos por vía oral; es por ello que el desarrollo de antidepresivos que puedan administrarse por vía intravenosa es una alternativa razonable. Además de lo anterior, las formulaciones intravenosas tienen una biodisponibilidad mayor comparados con las formulaciones orales y esta característica puede ser considerada como una ventaja importante en los primeros días del tratamiento antidepresivo.<sup>20-26</sup>

La mirtazapina es un antidepresivo, que presenta una estructura química tetracíclica y pertenece al grupo de las piperazinoacepinas; se le ha considerado químicamente relacionada con la mianserina aunque estos dos medicamentos difieren en su efecto sobre la recaptura de norepinefrina y la selectividad a serotonina.<sup>27,28</sup> El mecanismo de acción relacionado con su efecto antidepresivo consiste en el bloqueo central presináptico de los adrenoreceptores  $\alpha$ -2, lo que ocasiona un incremento en la liberación de norepinefrina (NE) y serotonina (5-HT); asimismo bloquea los receptores serotoninérgicos (subtipos 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>3</sub>) e histaminérgicos (H1) y tiene una baja afinidad sobre los subtipos de receptores 5-HT<sub>1</sub> (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>).<sup>29</sup> Finalmente se considera que bloquea de manera débil los receptores muscarínicos y  $\alpha$ -1 adrenérgicos periféricos.<sup>30-35</sup> La farmacocinética de la mirtazapina, después de la administración intravenosa, no es significativamente distinta de la administración oral; los niveles en sangre después de la administración intravenosa de 7 mg son similares a los encontrados con la vía oral de 15 mg.<sup>36-38</sup>

Existen algunas evidencias de que el inicio de acción de la mirtazapina es más rápido en comparación con otros antidepresivos.<sup>39-47</sup> Aunque los inhibidores selectivos de la recaptura de 5-HT realizan esta función rápidamente, su acción terapéutica es retardada: el incremento de 5-HT sináptica activa un mecanismo de retroalimentación mediado por los autoreceptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> que reduce las descargas en las neuronas serotoninérgicas, disminuye la cantidad de 5-HT liberada por potencial de acción y finalmente la neurotransmisión de 5-HT. El tratamiento a largo plazo desensibiliza los autoreceptores inhibitorios serotoninérgicos y con en ello se incrementa la neurotransmisión de 5-HT. La mirtazapina, un antagonista de los receptores  $\alpha$ <sub>2</sub> adrenérgicos, no incrementa la neurotransmisión de 5-HT directamente pero desinhibe la activación noradrenérgica de las neuronas 5-HT por un mecanismo que no requiere la desensibilización de los receptores para ejercer su acción.<sup>48-50</sup>

Dentro de los antecedentes más importantes del uso de

mirtazapina intravenosa destacan dos estudios; el primero realizado por Konstantinidis y colaboradores<sup>51</sup> donde se evaluó la eficacia, tolerabilidad y seguridad de la mirtazapina intravenosa durante 2 semanas en pacientes hospitalizados con depresión moderada a severa utilizando la escala de Hamilton para depresión (HAMD-17). Los resultados de este estudio mostraron una disminución del puntaje total de la escala HAMD-17 en comparación con el momento basal ( $p < 0.001$ ) y los efectos secundarios fueron leves y transitorios. El segundo es un estudio reciente que se realizó por Mühlbacher M y colaboradores<sup>52</sup> con un diseño multicéntrico y naturalístico para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la mirtazapina intravenosa en 80 pacientes internados con depresión moderada a severa durante 14 días; los autores reportaron una disminución importante en el puntaje total de la escala de depresión HAMD-17 en comparación con el momento basal y también reportaron efectos secundarios leves y transitorios.

El presente estudio es el primer reporte del uso de mirtazapina intravenosa en México en pacientes con depresión mayor severa, hospitalizados, con enfermedades médicas concomitantes y uso de polifarmacia utilizando la escala de depresión de Beck de 21 ítems (BDI-21)<sup>53</sup> y la entrevista neuropsiquiátrica internacional (M.I.N.I.)<sup>54</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron referidos por los médicos tratantes del servicio de hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" de la Ciudad de México, al servicio de Psiquiatría, 45 pacientes hospitalizados entre el mes de febrero del 2002 al mes de marzo del 2003. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento para participar en el estudio por escrito y el protocolo se llevó a cabo de acuerdo a los lineamientos de la declaración de Helsinki.<sup>55-56</sup>

El diagnóstico de depresión se realizó por medio de la entrevista clínica de psiquiatras entrenados en psiquiatría de enlace (Psiquiatría de Hospital General) y utilizando los criterios del DSM-IV y la aplicación del M.I.N.I. asimismo, se aplicó la escala de depresión BDI-21 para medir mejoría clínica durante el tratamiento.

Se consideró que los pacientes cursaban con un cuadro depresivo mayor severo en vista de la entrevista clínica, los resultados del M.I.N.I considerando el apartado de riesgo suicida (86% de la muestra presentaron riesgo suicida moderado a severo) y los puntajes de la escala de Beck-21 en el momento basal ( $44.7 \pm 8.9$  puntos). El objetivo del estudio es conocer el comportamiento del uso de la mirtazapina intravenosa en esta población de pacientes incluyendo un modelo descriptivo de investigación.

De la muestra total de pacientes referidos ( $n=45$ ), cuatro fueron excluidos por no reunir criterios para depresión mayor

de acuerdo a la entrevista clínica y los criterios del DSM-IV, dos pacientes por presentar insuficiencia renal crónica, dos pacientes con insuficiencia hepática severa, tres por presentar un trastorno depresivo secundario a una causa médica de acuerdo a la entrevista clínica y otro por rehusarse a recibir tratamiento antidepresivo. Finalmente 4 pacientes no terminaron el estudio y no fueron incluidos en el análisis final: uno de ellos recibió 2 dosis y se rehusó a seguir el tratamiento por prejuicios al tratamiento antidepresivo; otros 2 recibieron únicamente 3 dosis y fueron egresados del hospital debido a una mejoría clínica de su padecimiento médico y el último recibió únicamente 4 dosis, por haber sido referido a otro unidad médica debido al diagnóstico de miastenia gravis.

Se incluyeron en el estudio un total 29 pacientes entre 18 a 65 años que no habían recibido tratamiento antidepresivo por lo menos un mes antes de la hospitalización, sin insuficiencia hepática o renal severa o sensibilidad conocida a la mirtazapina y en quienes los síntomas depresivos no estuvieran relacionados a alguna causa médica de acuerdo a la entrevista clínica.<sup>57</sup> Con la intención de poder ministrar el tratamiento antidepresivo intravenoso por lo menos durante 2 semanas, se preguntó a los médicos tratantes el tiempo estimado de estancia hospitalaria de acuerdo a la condición clínica de los pacientes para que recibieran el tratamiento el mayor tiempo posible. Los pacientes fueron egresados del hospital cuando, de acuerdo al juicio de su médico tratante, su condición médica estuviera bajo control; ningún paciente permaneció internado sólo para administrarle el tratamiento antidepresivo.

Se trata de un estudio experimental abierto de un solo grupo, en donde los pacientes fueron tratados con mirtazapina intravenosa, utilizando como vehículo solución glucosada al 5% considerando la administración del antidepresivo entre las 20 y las 22 hrs. durante un periodo de 60 minutos. La dosis proporcionada en los dos primeros días fue de 6 mg, los siguientes dos días se utilizaron 9 mg y del quinto día hasta el día 14 la dosis fue de 15 mg. Se consideró este esquema de administración siguiendo los lineamientos de los protocolos iniciales de seguridad y eficacia con este antidepresivo. Asimismo se prefirió la administración nocturna en vista de los efectos sedantes conocidos de este medicamento y con la intención de mejorar el sueño durante la noche.<sup>58</sup> Todos los pacientes de la muestra final incluidos en el estudio ( $n=29$ ) fueron evaluados de manera programada por medio de la escala BDI-21 en un momento basal (día 1) y posteriormente los días 3, 7 y 15 para medir la evolución e intensidad de los síntomas depresivos. Los pacientes no recibieron ningún tipo de psicoterapia y las visitas consistieron solamente en la aplicación de la entrevista estructurada M.I.N.I. en el momento basal, la solicitud para contestar la escala BDI-21 y la aplicación de la escala de efectos secundarios UKU en cada visita programada. En

vista de la presencia de riesgo suicida en los sujetos de estudio, se tomaron las precauciones necesarias para la protección de los pacientes incluyendo la vigilancia estrecha por el personal médico y de enfermería, así como el reporte inmediato a los investigadores en caso necesario.

El análisis estadístico consideró un modelo de análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas (MR) para evaluar la mejoría y se comparó el efecto en el tiempo para cada una de las evaluaciones. El análisis también incluyó el criterio de intención de tratamiento con acarreo de la última evaluación hacia adelante. La significancia se consideró con el valor  $P < 0.05$  y se utilizó el programa estadístico SPSS V9.0

**RESULTADOS**

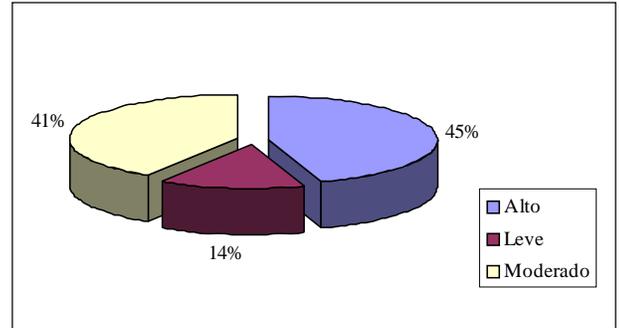
De los 29 pacientes que se incluyeron en el estudio, 20 (69%) pertenecían al genero femenino y 9 (31%) al masculino. La media de edad de los pacientes fue de  $39.6 \pm 11.4$  años y el promedio de internamiento de  $13.8 \pm 9.1$  días. Los diagnósticos médicos se realizaron tomando en cuenta los criterios del CIE-10 (International classification of diseases and related health problems, 2004)<sup>59,60</sup> (cuadro 1). De la muestra total de los pacientes incluidos en el análisis (n=29) y de acuerdo al M.I.N.I. 14% (n=4) presentaron riesgo suicida leve, 41% (n=12) moderado y 45% (n=13) alto (Gráfica 1).

**CUADRO 1.** Diagnósticos médicos concomitantes de acuerdo a la clasificación internacional de las enfermedades (CIE-10).<sup>61</sup>

| Diagnósticos                         | n  | %   |
|--------------------------------------|----|-----|
| NDiabetes Mellitus (DM) *            | 6  | 21  |
| HIV**                                | 4  | 14  |
| Perdida de peso en estudio           | 5  | 17  |
| CáncerΦ                              | 4  | 14  |
| Enfermedades autoinmunes¥            | 5  | 17  |
| Enfermedad inflamatoria intestinal § | 3  | 10  |
| Disfagia                             | 2  | 7   |
| Total                                | 29 | 100 |

\*Cuatro pacientes con DM-II, dos pacientes con DM-I.  
 \*\*Tres pacientes con estadio B2 y un paciente con B3 de acuerdo al Sistema de clasificación HIV/SIDA, (Center of Disease Control, 1993).<sup>62</sup>  
 Φ Dos pacientes con CA duodenal, uno con CA de colon y una paciente con CA de ovario.  
 ¥ Tres pacientes con Lupus Eritematoso, un paciente con esclerosis múltiple, un paciente con miastenia gravis.  
 § Dos pacientes con Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica, un paciente con Enfermedad de Crohn.

**GRÁFICA 1.** Riesgo suicida de acuerdo a la entrevista neuropsiquiátrica internacional (M.I.N.I). N=29.



De acuerdo al DSM-IV todos los sujetos incluidos en el estudio cumplieron criterios para depresión mayor; 10 con episodio único (34.5%) y 19 (65.5%) recurrentes, de los cuales 16 pacientes nunca habían recibido tratamiento antidepresivo. Del grupo de pacientes que habían recibido tratamiento, 11 habían presentado remisión parcial y 2 remisión total de los síntomas depresivos. De los pacientes que habían presentado remisión parcial, dos de ellos habían recibido tratamiento con dos grupos de antidepresivos diferentes (antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de 5-HT) y 9 pacientes habían sido tratados con un solo antidepresivo: 3 con un antidepresivo tricíclico, 4 con un inhibidor selectivo de la recaptura de 5-HT y 2 con un inhibidor dual de la recaptura de 5-HT y NA. Los 2 pacientes con episodios recurrentes que reportaron remisión total de los síntomas depresivos fueron tratados con un inhibidor selectivo de la recaptura de 5-HT y con un antidepresivo inhibidor dual de la recaptura de 5-HT y NA. En relación a la comorbilidad psiquiátrica de acuerdo al M.I.N.I. 58% de los pacientes (n=17) presentaron algún trastorno psiquiátrico adicional y en el 42 % (n=12) no se documentaron (cuadro 2).

**CUADRO 2.** Comorbilidad psiquiátrica de acuerdo a la entrevista neuropsiquiátrica internacional (M.I.N.I.)

|  |    |
|--|----|
| Sin diagnóstico adicional                      | 12 |
| Distimia de inicio temprano                    | 4  |
| Crisis de angustia con agorafobia              | 3  |
| Historia de dependencia a alcohol              | 2  |
| Ansiedad generalizada                          | 2  |
| Trastorno por déficit de atención en el adulto | 1  |
| Historia de estrés posttraumático              | 1  |
| Fobia social                                   | 1  |
| Fobia específica                               | 1  |
| Abuso de sustancias actual                     | 1  |
| Abuso de alcohol                               | 1  |
| <b>N=29</b>                                    |    |

## ARTICULO ORIGINAL

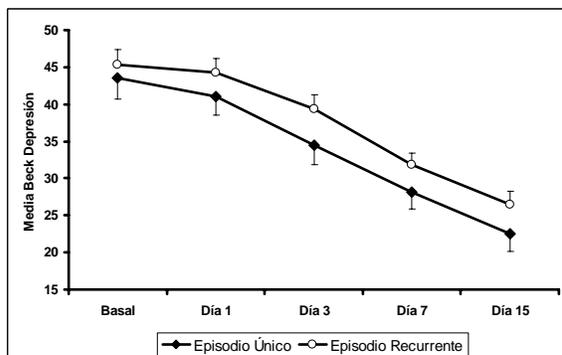
Los pacientes mostraron mejoría significativa en la severidad de la depresión de acuerdo a la escala BDI-21. Del grupo total de pacientes ( $n=29$ ), la media en la puntuación de la escala de BDI-21 disminuyó de  $44.7 \pm 8.9$  puntos al inicio, a  $25.1 \pm 7.5$  puntos al día 14 [ $F(4,112)=93.94$ ,  $p<0.001$ ]. Los apartados de la escala BDI-21 que mostraron cambios significativos fueron los relacionados a la ansiedad, sueño y ánimo. La comparación entre pacientes con episodio depresivo único y recurrente no mostró diferencias significativas en su evolución durante el tratamiento antidepresivo (gráfica 2).

Todos los pacientes presentaron una respuesta temprana al efecto antidepresivo con una reducción de más del 20% en puntaje total de la escala BDI-21 en el día 3 del estudio en comparación con la basal y no fue necesario un incremento de la dosis en ninguno de los pacientes fuera del esquema de dosificación del protocolo.

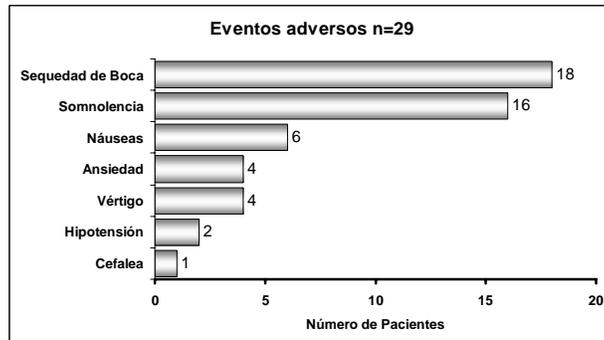
Todos los pacientes, excepto uno, que no se pudo volver a contactar posterior a su egreso por cambio de residencia, fueron cambiados a la vía oral de 30 mg diarios al final de la evaluación (día 15). Durante el estudio solamente se administró una benzodiacepina a un paciente en una sola ocasión por insomnio: como ha sido reportado por otros autores en pacientes con depresión mayor, el uso de este antidepresivo mejora la calidad del sueño y hace innecesario el uso de benzodiacepinas.<sup>63-65</sup>

Ningún paciente fue excluido por efectos adversos o interacciones farmacológicas y los eventos adversos reportaron fueron leves y consistieron en somnolencia, vértigo, sequedad de boca, náuseas, ansiedad e hipotensión ortostática (gráfica 3).

**GRÁFICA 2.** Cambios en la escala de Beck (BDI-21) para depresión desde el momento basal al día 15 ( $p<0.001$ ) considerando episodios depresivos únicos y recurrentes ( $n=29$ ).



**GRÁFICA 3.** Eventos adversos reportados en los pacientes tratados con mirtazapina intravenosa.



## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que examina la eficacia y tolerabilidad de la mirtazapina intravenosa en pacientes hospitalizados con depresión mayor severa, polifarmacia y enfermedades médicas concomitantes considerando la evaluación de la mejoría clínica por el mismo paciente a través de la escala de depresión BDI-21. Es importante destacar que se realizó una selección cuidadosa de la muestra, en vista de que los evaluadores fueron psiquiatras entrenados en psiquiatría de enlace con la habilidad clínica para descartar aquellos pacientes con cuadros depresivos secundarios a causas médicas. Asimismo, se utilizaron los criterios del DSM-IV y la entrevista MINI para realizar el diagnóstico de depresión mayor.

Es importante señalar que los pacientes incluidos en este estudio presentaron un cuadro depresivo mayor severo con riesgo suicida y se encontraban bajo una situación de estrés importante como es el tener problemas médicos asociados y el hecho de estar hospitalizados.

En este estudio encontramos que la administración de mirtazapina intravenosa en forma gradual de 6 a 15 mg, diarios en el transcurso de 7 días y durante 2 semanas, fue bien tolerada y segura en este grupo de pacientes. Asimismo, los efectos secundarios no fueron diferentes a los reportados en otro estudio (Konstantinitis y colaboradores, 2001)<sup>51</sup> en donde se iniciaron 15 mg de mirtazapina intravenosa desde el primer día de tratamiento; sin embargo, es posible que con esta dosis de inicio se incrementen las posibilidades de efectos secundarios e interacciones farmacológicas cuando se considere una muestra mayor de pacientes.

Otro de los hallazgos de este estudio fue el inicio de acción más rápido de la mirtazapina en comparación con los esperado con otros antidepresivos como se ha reportado en otros estudios clínicos.<sup>40,66,67</sup> Aunque algunos autores (Escobar J. y colaboradores, 2000)<sup>68</sup> no señalan diferencias entre la administración oral versus intravenosa en la rapidez del inicio de acción antidepresiva, es probable que esta vía de administración haya sido un factor positivo en la

percepción del inicio de acción como ha sido reportado en un estudio doble ciego con citalopram intravenoso.<sup>69</sup> Aún no se ha determinado si la administración de la mirtazapina intravenosa es superior a la oral en la fase inicial del tratamiento antidepressivo, pero se ha sugerido por diversos autores que la biodisponibilidad de esta vía puede ser útil en las primeras semanas de tratamiento,<sup>61</sup> así como la ventaja de evitar algunos efectos secundarios gastrointestinales ocasionada por la vía oral. Además de lo anterior, existen algunas circunstancias clínicas que hacen difícil la administración oral de los antidepressivos, como en pacientes hospitalizados y con enfermedades médicas concomitantes. Por otra parte, el hecho que se administre un antidepressivo intravenoso en un ambiente controlado como un hospital, ofrece ventajas obvias como son la certeza de la administración y con ello el apego al tratamiento, la vigilancia estrecha de la evolución del paciente y efectos secundarios así como la posibilidad de intervención inmediata en caso de un evento adverso serio.

Deben señalarse algunas limitaciones de este estudio, como el hecho de que el tamaño de la muestra no fue suficiente para determinar eventos adversos raros o interacciones medicamentosas, así como la falta de un grupo placebo. Asimismo, aunque la escala BDI-21 es sensible para determinar cambios en las intervenciones farmacológicas a lo largo del tiempo en el tratamiento de la depresión<sup>70,71</sup> hubiera sido apropiado incluir además la escala de depresión de Hamilton (HAMD-17) o la escala de depresión de Montgomery y Asberg (MADRS). Es importante señalar que los pacientes en este estudio recibieron más "atención médica" que la de un paciente habitual internado con depresión y comorbilidades médicas y el hecho de que pudo existir algún efecto psicofarmacológico relacionado con el uso de la vía intravenosa de administración como se ha reportado en otros estudios.<sup>62,72</sup> Finalmente aunque no existen estudios transculturales relacionados con el efecto placebo intravenoso, en nuestra experiencia clínica es muy importante considerar esta situación, especialmente en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas.

## CONCLUSIÓN

En este estudio, la mirtazapina por vía intravenosa fue bien tolerada y los efectos secundarios fueron leves y transitorios. Ningún paciente fue excluido en el estudio debido a eventos adversos o interacciones farmacológicas a pesar de que todos los pacientes recibían múltiples medicamentos por vía oral e intravenosa.

La administración de mirtazapina parece ser efectiva y segura para el tratamiento de la depresión mayor en pacientes con comorbilidades médicas y polifarmacia y el inicio de acción parece ser más rápido que el esperado con otros

antidepressivos.

Finalmente, es importante diseñar en el futuro estudios con suficiente sensibilidad y metodología para medir rapidez de acción en tiempos cortos<sup>73-77</sup> e incluir un diseño que permita la comparación con dosis diferentes de mirtazapina intravenosa así como la inclusión de otro antidepressivo y placebo por la misma vía de administración.

## REFERENCIAS

1. Cassem EH. Depressive disorders in the medically ill. An overview. *Psychosomatics* 1995; 36 (2):S2-10.
2. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270 (15):1819-25.
3. Cañ RA. Navigating the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study. Practical Outcomes and Implications for Depression Treatment in Primary Care. *Cain R - Prim Care* September 2007; 34(3); 505-519.
4. Maurer D. An evidence-based approach to the management of depression. *Prim Care* 2006; 33(4): 923-41.
5. Jiang W, Glassman A, Krishnan R, et al. Depression and ischemic heart disease: What have we learned so far and what must we do in the future?. *Am Heart J* 2005; 150:54 - 78.
6. Oxman T, Dietrich AJ, Schulberg HC. Evidence Based Models of Integrated Management of Depression in Primary Care. *Psychiatr Clin N Am* 2005; 28, 1061-1077.
7. Varia I, Venkataraman S, Hellegers C, Gersing K, Doraiswamy PM. Effect of mirtazapine orally disintegrating tablets on health-related quality of life in elderly depressed patients with comorbid medical disorders: a pilot study. *Psychopharmacology Bulletin* 2007; 40(1):47-56.
8. Fusar-Poli P, Matteo L, Luca de M, Politi P, Cortesi M, Carboni V. Anxiety and depression after lung transplantation: Mirtazapine as a first-choice agent?. *Journal of Psychosomatic Research* 2007;62(1):101.
9. Barczy SR. Comorbidities: Psychiatric, Medical, Medications, and Substances. *Sleep Medicine Clin* 2006; 1(2); 231-245.
10. Iosifescu DV. Treating depression in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30(1): 77-90.
11. Stockton P. Treatment patterns and outcomes of depressed medically ill and non-medically ill patients in community psychiatric practice. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26(1): 2-8.
12. De Jonge P, Honig A, van Melle JP, Schene AH, Kuyper AM, Tulner D, Schins A, Ormel J. Nonresponse to treatment for depression following myocardial infarction: association with subsequent cardiac events. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (9):1371-8.
13. Raji MA, Barnum PD, Freeman J, Markowitz AB. Mirtazapine for depression and comorbidities in older

- patients with cancer. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (9): 1548-9.
14. Mulder H, Heerdink ER, Van Lersel EE, Wilmlink FW, Egberts AC. Prevalence of patients using drugs metabolized by cytochrome P450 2D6 in different populations: a cross-sectional study. *Annals of Pharmacotherapy* 2007; 41(3):408-13.
  15. Dubarek W, Kucia K. Applications and safety of modern antidepressants in patients with liver diseases. *Wiadomosci Lekarskie* 2007; 60(1-2):28-33.
  16. Verma S, Cikurel K, Koralnik JJ, Morgello S, Cunningham-Rundles C, Weinstein ZR, Bergmann C, Simpson DM. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *Journal of Infectious Diseases* 2007; 196(5):709-11.
  17. Dubarek W, Kucia K. Applications and safety of modern antidepressants in patients with liver diseases. *Wiadomosci Lekarskie* 2007; 60(1-2):28-33.
  18. Successful mirtazapine treatment of an 81-year-old patient with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40(3):129-31.
  19. Honig A, Kuyper AM, Schene AH, van Melle JP, De Jonge P, Tulner DM, Schins A, Crijns HJ, Kuijpers PM, Vossen H, Lousberg R, Ormel J. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. *Psychosom Med* 2007; 69(7):606-13.
  20. Douggan-Walls K, Henry A. SDG Release Report: An assessor-blind, randomized, multicenter, group-comparative clinical trial of intravenously administered Org 3770 and clomipramine in depressed patients with a treatment period of ten days followed by a double-blind oral treatment period of 32 days (Protocol no. 22506). 1997. Report No. 4724.
  21. Kasper S, Müller-Spahn F. Intravenous antidepressant treatment: focus on citalopram. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2002; 52 (3): 105-109.
  22. Moukaddam NJ, Hirschfeld RM. Intravenous antidepressants: a review. *Depress Anxiety* 2004; 19:1-9.
  23. Baumann P, Nil R, Bertschy G, Jecker A, Brandli H, Morand J, et al. A double-blind double-dummy study of citalopram comparing infusion versus oral administration. *J Affect Disord* 1998; 49:203-210.
  24. Laux G, König W, Lesch KP, Stein A. Intravenous versus oral treatment of endogenously depressed patients with doxepin - A double-blind study with plasma level determination. *Wien Med Wochenschr* 1989; 139:525-529.
  25. Deisenhammer EA, Whitworth AB, Geretsegger C, Kurzthaler I, Gritsch S, Miller CH, et al. Intravenous versus oral administration of amitriptyline in patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 417-422.
  26. Escobar JJ, Flemenbaum A, Schiele BC. Chlorimipramine: a double-blind comparison of intravenous versus oral administration in depressed patients. *Psychopharmacologia* 1973; 33:111-116.
  27. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (1): 10-21.
  28. De Boer TH, Maura G, Raiteri M, De Vos CJ, Wieringa J, Pinder RM. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. *Neuropharmacology* 1988; 27 (4): 399-408.
  29. Hinz R, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Cunningham VJ, Grasby PM. Validation of a tracer kinetic model for the quantification of 5-HT(2A) receptors in human brain with [(11)C]MDL 100,907. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2007; 27(1):161-72.
  30. Rouquier L, Claustre Y, Benavides J. Alpha 1-adrenoceptor antagonists differentially control serotonin release in the hippocampus and striatum: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1994; 261 (1-2): 59-64.
  31. Clement HW, Gemsa D, Wesemann W. The effect of adrenergic drugs on serotonin metabolism in the nucleus raphe dorsalis of the rat, studied by in vivo voltammetry. *Eur J Pharmacol* 1992; 217 (1): 43-8.
  32. De BT, Nefkens F, Van HA. The alpha 2-adrenoceptor antagonist Org 3770 enhances serotonin transmission in vivo. *Eur J Pharmacol* 1994; 253 (1-2): R5-R6.
  33. Mongeau R, Blier P, De MC. In vivo electrophysiological evidence for tonic activation by endogenous noradrenaline of alpha 2-adrenoceptors on 5-hydroxytryptamine terminals in the rat hippocampus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993; 347 (3): 266-72.
  34. Sitsen JMA, Zinkov M. Mirtazapine: Clinical profile. *CNS Drugs* 1995; 4 (Suppl 1): 39-48.
  35. Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38 (6): 461-74.
  36. Voortman G, Paanakker JE, Timmer CJ, Van Hal HJM, Van Den Dungen EM. SDG Release Report: Absolute Bioavailability of Org 3770 tablets in healthy male subject after single and multiple oral dosing (Protocol no. 22505). 1990. Report No. 2548.
  37. Brockmoller J, Meineke I, Kirchheiner J. Pharmacokinetics of mirtazapine: enantioselective effects of the CYP2D6 ultra rapid metabolizer genotype and correlation with adverse effects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2007; 81(5):699-707.
  38. Haduch A, Bromek E, Kot M, Jemnitz K, Veres Z, Vereczkey L, Daniel WA. Effect of mirtazapine on the CYP2D activity in the primary culture of rat hepatocytes. *Pharmacological Reports: PR* 2006; 58(6):979-84.
  39. Benkert O, Szegedi A, Kohlen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (9): 656-63.
  40. Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J Clin Psychiatry* 2001; 62

- (5): 358-61.
41. Thase M. The fast onset of action of Mirtazapine orally disintegrating tablets. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5 (Suppl. 1): 224.
42. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM Jr. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10 (5): 541-50.
43. Benkert O, Szegedi A, Philipp M, 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.
44. Hong CJ, Hu WH, Chen CC, Hsiao CC, Tsai SJ, Ruwe FJ. A double-blind, randomised, group-comparative study of the tolerability and efficacy of 6 week's treatment with mirtazapine or fluoxetine in depressed Chinese patients, *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 921-6.
45. Hansen R, Gartlehner G, Lohr K, et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2005; 143: 415-426.
46. Nelson JC, Hollander SB, Betzel J, Smolen P. Mirtazapine Nursing Home Study Group. Mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed nursing home residents 85 years of age and older. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 21(9):898-901.
47. Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, Lam RW, Lépine JP, Möller HJ, Nutt DJ, Rouillon F, Schatzberg AF, Thase ME. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6):323-329.
48. Blier P. Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 15) :12-17.
49. Blier P, Gobbi N, Haddjeri N, Dong J, Santarelli L, Hen R. Roles of 5-HT Autoreceptors in controlling 5-HT transmission and mediating the antidepressant response. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(Suppl. 1):19.
50. Artigas F, Nutt DJ, Shelton R, Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacology Bulletin* 2002; 36 (Suppl 2):123-32.
51. Konstantinidis A, Stastny J, Ptak-Butta J, Hilger E, Winkler D, et al. Intravenous mirtazapine in the treatment of depressed inpatients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12 (1): 57-60.
52. Mühlbacher M, Konstantinidis A, Kasper S, Eichberger H, Hinterhuber P, et al. Intravenous Mirtazapine Is Safe and Effective in the Treatment of Depressed Inpatients. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 83-87.
53. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
54. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 20): 22-33.
55. Hyder AA, Human D, Crawley FI, Jesselmuideen C, Singer PA, Benatar SR. Revised Declaration of Helsinki *BMJ* 2001; (323): 283-283.
56. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. ISBN 92 9036 056 9. Ginebra: 53-56, 1993.
57. Cassem EH. Depression and anxiety secondary to medical illness. *The Psychiatry Clinics of North America* 1990; 13: 597-612.
58. Aslan S, Isik E, Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep* 2002; 25(6):677-9.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41 :1-19.
60. World Health Organization: International classification of diseases and related health problems, Tenth revision (ICD-10), 2004.
61. Organización Mundial de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. – 10a. revisión. v. 3. Washington, D.C.:OPS; 1995.
62. Berzewski H. Clinical experience with antidepressive infusion therapy: trazodone. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95 (Suppl):S31-S33.
63. Suh HS, Lee HS, Koo MS. Superfluous use of benzodiazepines in patients with major depression treated with mirtazapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002 volume 5 (Suppl 1):S140.
64. Feren S. Efficacy of Hypnotic Medications and Other Medications Used for Insomnia. *Sleep Medicine Clin* 2006; 1(3): 387-397.
65. Winokur A, Schutte AJ, Van Willigenburg APP. Sleep Improvement During Treatment of Depression With Mirtazapine or SSRIs. Poster presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA ) May 1-6, 2004; New York. Abstract NR 392.
66. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJ, Schutte AJ. Comparative Efficacy of Antidepressants Study Group. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS Drugs* 2005; 19 (2): 137-146.
67. Thase ME, Kremer C, Rodrigues HE. Mirtazapine vs. sertraline after SSRI nonresponse: results of a double-blind switch study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;

- 11(suppl3):S342.
68. Escobar J, Flemenbaum A, Schiele B. Chlorimipramine: A double-blind comparison of intravenous versus oral administration in depressed patients. *Psychopharmacology* 1973; 32 (2):111-116.
69. Guelfi JD, Strub N, Loft H. Efficacy of intravenous citalopram compared with oral citalopram for severe depression. Safety and efficacy data from a double-blind, double-dummy trial. *J Affect Disord* 2000; 58 (3): 201-9.
70. Gilbody S, House AO, Sheldon TA. Screening and case findings instruments for depression. *The Cochrane database of Systematic Reviews*, 2005. Art No: CD 002792. DOI: 10.1002/1465 1858.CD00 2792.pub2.
71. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, et al. Rapid screening for major depression in post-MI patients: An investigation using Beck Depression Inventory-II items. *Heart* 2006; 92: 1656-1650.
72. Poldinger W, Rhonfer-Bertolini E. The treatment of severe, therapy-resistant depression using infusions of antidepressants. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1989; 78 (8): 188-90.
73. Leon AC. Measuring onset of antidepressant action in clinical trials: an overview of definitions and methodology. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 4) :12-6.
74. Montgomery SA. Fast-onset antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(suppl 3): S1-S5.
75. Pinder RM. Depression: The relevance of time factor. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 15): 5-7.
76. Thase ME. Methodology to measure onset of action. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl15):18-22.
77. Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Stat Medicine* 1991;10: 1665-1677.
78. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, Fourth Edition, 1994.
79. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU (Udvalg für Kliniske Undersogelser) Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 334:1-100.