

# Combinación de mirtazapina más duloxetina: Una opción para el tratamiento de depresiones resistentes

**Jesús de la Gándara Martín.**

Complejo Asistencial. Burgos.

**Luis Agüera Ortiz.**

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

**Emilio Rojo Rodés.**

CASM-Hospital General de Granollers. Barcelona.

**Salvador Ros Montalbán.**

Hospital del Mar. Barcelona.

**Honorio Hernández Herrero.**

Complejo Asistencial. Burgos.

## Resumen

*Objetivo:* Evaluar la utilidad y riesgos de la asociación de duloxetina más mirtazapina en el tratamiento de depresiones resistentes en condiciones de práctica clínica.

*Metodología:* Se realizó un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo y abierto que incluyó a 38 pacientes (22 mujeres, 16 hombres; edad media 52 años) con depresión resistente. Para evaluar la respuesta de eficacia se utilizó la ICG y la Escala de Hamilton de depresión, al inicio, al primer mes y a la finalización del seguimiento. Los efectos adversos aparecidos quedaron reflejados en el cuaderno de recogida de datos.

*Resultados:* Todos los pacientes habían tomado o estaban tomando otros tratamientos: 23,7% ISRS, 31,6% un AD dual (venlafaxina, mirtazapina, duloxetina), 34,2% un ADT, 10,5% una asociación de AD, así como BZD o antipsicóticos ocasionalmente. Al inicio del nuevo tratamiento se asoció mirtazapina en el 57,9%, o duloxetina 42,1%. La dosis habitual de mirtazapina fue 30 mg, mientras que las de duloxetina oscilaron entre 60 y 120 mg. El motivo para iniciar la nueva asociación fue en el 40,0% la resistencia total, en el 18,4% respuesta parcial, en el 31,6% síntomas asociados (ansiedad, insomnio, impulsividad). El tiempo de seguimiento osciló entre 4 y 49 semanas (media 23,1 semanas). La puntuación media del HAM-D al inicio fue 24,2 (DT=5,2), al primer mes 20,2 ( $p<0.0001$ ), y en la última fue de 13,2 puntos ( $p<0.0001$ ). Igualmente se observó una reducción significativa de la ICG el primer mes ( $p<0,05$ ), y en la visita final ( $p<0.0001$ ). Se observó respuesta clínica en 21 de los 38 casos (55%), y remisión (HAM-D igual o menos de 7 puntos) en 12 casos (31,5%). En el 52,6% no se observó ningún efecto adverso. En el resto se observaron algunos efectos adversos del tipo ansiedad-insomnio-inquietud, o bien sedación-cansancio-cefalea, que motivaron el abandono en el 18,4% de los casos.

*Conclusiones:* La asociación de mirtazapina con duloxetina se ha mostrado como una opción eficaz y segura en el abordaje terapéutico de depresiones resistentes, si bien debería ser adecuadamente controlada por la posibilidad de aparición de efectos adversos.

**Palabras clave:** Duloxetina. Mirtazapina. Asociación/combinación de antidepresivos. Depresión resistente.

### Abstract

*Objective:* To evaluate the usefulness and risks of duloxetine and mirtazapine combination in the treatment-resistant depression in clinical practice conditions.

*Methodology:* We conducted a multicenter, observational, prospective, open study including 38 patients (22 women, 16 men, mean age 52 years) with treatment-resistant depression. To assess the efficacy response we used the ICG and the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17), at the beginning, the first month and at the end of follow up. Adverse events occurred were reflected in the data collection notebook.

*Results:* All patients had taken previously or were taking other antidepressants treatments: SSRI, 23,7%, a dual AD (venlafaxine, mirtazapine, duloxetine), 31,6%, a TCA, 34,2% and 10,5% an antidepressant, antipsychotics or BZD combination. Mirtazapine was associated in 57,9%, or duloxetine, 42,1% at the beginning of the new antidepressant treatment. Mirtazapine usual dose of mirtazapine was 30 mg and duloxetine was ranged from 60 to 120 mg. The reason to start the new combination was: no response to the treatment, 40,0%, partial response, 18,4% or associated symptoms (anxiety, insomnia, impulsivity) 31,6%. Study follow-up ranged from 4 to 49 weeks (mean 23,1 weeks). The average score of the HAMD-17 at baseline was 24,2 (SD = 5,2), the first month 20,2 ( $p < 0,0001$ ), and the end of the study was 13,2 points ( $p < 0,0001$ ). A significant score reduction was also observed at ICG in the first month ( $p < 0,05$ ) and at the final visit ( $p < 0,0001$ ). Clinical response was observed in 21 of the 38 cases (55%) and remission (HAMD-17 equal or less than 7 points) in 12 cases (31,5%). In 52,6% there was no adverse events observed. In the rest of the sample there were some adverse events such anxiety-insomnia-restlessness or sedation- fatigue-headache, which led to 18,4% of dropouts.

*Conclusions:* Mirtazapine and duloxetine combination has been shown as an effective and safe option at the therapeutic approach of treatment-resistant depression, although it should be adequately controlled by the possibility of adverse effects.

**Keywords:** Duloxetine. Mirtazapine. Association/combinación of antidepressants. Treatment-resistant depression.

## Introducción

Las resistencias de las depresiones a una pauta de tratamiento antidepresivo regular -un fármaco, a dosis y tiempos apropiados- son muy frecuentes. Entre las estrategias más habituales y usadas en la actualidad para vencer dichas resistencias se encuentran las asociaciones o combinaciones de antidepresivos (AAD), con las que en general se logran altas tasas de respuesta o remisión sin grandes complicaciones (1-4).

Aun así hay casos resistentes a AAD, o que tras haber respondido a una determinada pauta terapéutica sufren recaídas o recidivas resistentes a esas mismas pautas. En esos casos los clínicos tienden a utilizar alternativas de segundo nivel, entre las que se encuentran las nuevas opciones de asociación o combinación con antidepresivos

de nueva introducción, como ocurre en nuestro país con escitalopram, duloxetina o bupropion.

Ahora bien, las pautas de asociación de estos fármacos, su eficacia y riesgos aun no han sido suficientemente analizadas, pese a que se utilicen de forma empírica. Una de ellas es la combinación de duloxetina con mirtazapina, de la que hasta ahora sólo se dispone de algunas comunicaciones breves.

La primera de ellas (5) fue a propósito de un caso de una paciente con depresión y un linfoma en remisión, que a las 6 semanas de iniciar un tratamiento con mirtazapina más duloxetina y tras un incremento de la dosis de ésta presentó ictericia marcada y fallo hepático fulminante. Este caso supuso una seria advertencia sobre la utilización

de dicha asociación, sobre todo cuando en la vigilancia postcomercialización de este fármaco se había detectado casos aislados de ictericia colostática e incrementos de transaminasas, de hasta 20 veces sobre lo normal en pacientes con hepatopatías crónicas.

La segunda (6) fue una mujer de 83 años que con trastorno depresivo severo sin respuesta a diversos antidepresivos, solos o en asociación. Tras dos semanas de retirada del tratamiento previo (citalopram, risperidona, levomepromazina, bromazepam), se inició escitalopram (20 mg/día) más mirtazapina (30 mg/día), sin ninguna mejoría, por lo que se retiró escitalopram y se añadió duloxetina (30 mg/día), observándose una respuesta parcial, por lo que al mes se aumentó a 60 mg/día. Con este tratamiento se observó una mejoría global del cuadro clínico, con remisión de las alteraciones del estado de ánimo, desaparición de la ideación autolítica, y mejoría de la ansiedad, el insomnio y la actividad. Durante el seguimiento se realizaron sucesivas exploraciones, incluyendo tensión arterial, frecuencia cardiaca, peso, ECG y analítica (Hematimetría, bioquímica y estudio tiroideo), que no mostraron alteraciones significativas.

Asimismo se ha informado de la opción de combinar duloxetina con bupropión, y duloxetina con reboxetina con resultados favorables y escasos riesgos (6-8).

Así pues, y dado que desde un punto de vista clínico la asociación mirtazapina más duloxetina podría representar una nueva alternativa terapéutica, hasta ahora no bien estudiada, decidimos realizar el presente estudio, mediante un seguimiento naturalista, multicéntrico y abierto, de 38 pacientes tratados con dicha asociación en la práctica clínica cotidiana.

### Metodología

Se realizó un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo y abierto en condiciones de práctica clínica normal, sobre 38 pacientes, 22 mujeres y 16 hombres con diferentes tipos de depresiones resistentes a al menos una pauta de tratamiento antidepresivo previo, a dosis y tiempos correctos.

Las variables utilizadas como criterio de evaluación fueron la Escala de Depresión de Hamilton

(HAM-D, 17 ítems) y la ICG gravedad (7 niveles) que se evaluaron al inicio del tratamiento, al primer mes y al final del estudio. Se evaluó igualmente como criterio de respuesta la reducción del 50% en la puntuación inicial, tanto del HAM-D, como de la ICG. El resto de variables consideradas fueron sexo, edad, tiempo total del tratamiento en semanas, diagnósticos Eje I (distintas clases de depresiones resistentes agrupadas en TDM simples y TDM comórbidos), Eje II (si tenían algún diagnóstico o no), Eje III (si tenían alguna condición médica o no), tratamiento previo, primer AD utilizado; segundo AD, dosis de MTZ inicial y final, dosis de duloxetina inicial y final, otros fármacos asociados, motivo para indicar la asociación, efectos adversos, intensidad y duración de los mismos, abandono del tratamiento y motivo del abandono. Todas ellas se trataron como variables numéricas para simplificar el estudio las dosis de MTZ y duloxetina y las puntuaciones ICG.

Se describen las variables con un recuento de frecuencias y porcentajes. En el análisis de las puntuaciones sucesivas en el test de HASM-D e ICG se empleó la prueba T para muestras relacionadas, tal como la computa el paquete SPSS.

### Resultados

La muestra final estudiada estuvo compuesta por 38 casos; 22 mujeres y 16 hombres. La edad oscilaba entre los 22 y 85 años, con una media de 51,9 años y una DT de 21,9.

### Diagnósticos

**EJE-I:** Todos presentaban algún trastorno dentro de las categorías DSM-IV-TR de patología afectiva (Tabla II). Concretamente, se podrían agrupar en:

- a. Trastorno depresivo mayor (TDM) sin especificaciones; TDM episodio único; TDM recidivante de gravedad leve o moderada y un trastorno adaptativo mixto con ansiedad y depresión: 14 pacientes (36,8%).
- b. TDM recidivante grave no psicótico: 7 pacientes (18,4%).
- c. TDM psicótico: 4 pacientes (10,5%).
- d. Trastorno distímico: 4 pacientes (10,5%).
- e. Trastorno afectivo por uso de sustancias o debido a enfermedad: 3 pacientes (7,9%).

f. Trastornos depresivos comórbidos u otros: 6 pacientes (15,8%). (2 casos de TDM + TOC; 1 caso de TDM + hipocondría; 1 caso de TDM + deterioro cognoscitivo; 1 caso de TDM + trastorno distímico y 1 caso de trastorno por estrés postraumático).

g. Simplificando aun más, podrían agruparse en TDM típicos, 21 casos (55,3%); y TDM comórbidos y otros, 17 casos (44,7%).

**EJE II:** Doce personas (31,6%) tenían un diagnóstico de personalidad frente a 26 (68,4%) que no lo tenían.

**EJE III:** En 9 casos (23,7%) se detectó alguna condición física anómala, como hipertensión arterial, diabetes, hiperlipemia, insuficiencia cardíaca, neurocirugía previa, ictus, síndrome vascular cerebral, artrosis, dolor, fatiga crónica mientras que en las 29 restantes (76,3%) no se apreciaban (Tabla I).

Tabla 1. Diagnósticos DSM-IV-TR

Variables	Número	Porcentaje (%)
<b>Diagnóstico Eje I</b>		
TDM/ Único/Adaptativo	14	36,8
TDM Recidivante grave, no psicótico	7	18,4
TDM psicótico	4	10,5
T. distímico	4	10,5
T. afectivo orgánico/sustancias	3	7,9
Comórbido/ Estrés Postraumático	6	15,8
<b>Diagnóstico Eje I agrupado</b>		
TDM	21	55,3
TDM Comórbido/ Otros	17	44,7
<b>Eje II</b>		
Sí	12	31,6
No	26	68,4
<b>Eje III</b>		
Sí	9	23,7
No	29	76,3

## Tratamientos

**Tratamiento previo:** Trece casos (34,2%) tenían prescrito un ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopran, escitalopran); 12 (31,6%) tomaban un antidepresivo dual (venlafaxina, mirtazapina, duloxetina) y 13 (34,2%) tenían otros antidepresivos (ADT: clomipramina, amitriptilina) o asociaciones de varios de ellos o de AD con BZD o con AP. Estos tratamientos fueron retirados por insuficiente respuesta o mala tolerancia, salvo en el caso de que estuvieran tomando cualquiera de los fármacos objeto del estudio actual (tabla II).

**Tratamiento asociado:** El tiempo total de tratamiento con las asociaciones prescritas osciló entre las 4,4 y 49,4 semanas con una media de 23,1 semanas y una DT de 12,3. En el 57,9% de los

casos (22 sujetos) el primer antidepresivo asociado fue mirtazapina y en el 42,1% (16 casos) lo es duloxetina. Como segundo antidepresivo utilizado se obtienen los casos y porcentajes complementarios a éstos (Tabla III).

**Mirtazapina:** La dosis media inicial fue de 30,79 mg/día. En el 76,3% de los casos (29 sujetos) se comenzó con 30 mg/d de MTZ; en 10,5% (4 casos) se comenzó con 15 mg/d; en otros 4 casos (10,5%) con 45 mg/d y sólo en 1 caso (2,6%) con 60 mg/d (Tabla III). En el reajuste final de la dosis la media en mg/d resultó ser de 29,19 (Tabla I): En 4 casos persiste la dosis de 15 mg/d; al grupo de 30 mg/d emigran dos casos para llegar hasta 31 sujetos (81,6%); en 45 mg/d continúan 2 (5,3%) de los cuatro iniciales y el único de 60 mg/d desaparece.

**Duloxetina:** La dosis media de duloxetina inicial fue de 66,32 mg/d (Tabla I). El 65,8% de los casos (25 sujetos) inician el tratamiento de duloxetina con 60 mg/d; un 13,2% (5 casos) con 30 mg/d, un 7,9% (3 casos) con 90 mg/d y otro 13,2% (5 casos) con 120 mg/d. (Tabla III). La dosis media final de duloxetina fue de 70 mg/d (Tabla I). Dieciséis casos (42,1%) persisten en 60 mg/d; 7 (18,4%) en 30 mg/d; otros 7 (18,4%) en 90 mg/d y 6 (15,8%) pasan en 120 mg/d.

**Otros fármacos asociados:** En 13 casos (34,2%) no se asociaron otros fármacos; en otros 13 (34,2%) se prescribió una BZD (alprazolam, benzotazepam, lorazepam, lormetazepam, diazepam, clorazepato dipotásico); en 6 casos (15,8%) se añadió un antipsicótico (quetiapina, olanzapina); en 4 (10,5%) un eutimizante (gabapentina, pregabalina, topiramato); en 2 (5,3%) se asocian dos psicofármacos más (lorazepam+risperidona y topiramato+quetiapina).

Tabla 2. Tratamientos previos y descripción de las asociaciones empleadas

VARIABLES	Número	Porcentaje (%)
<b>Tratamiento previo agrupado</b>		
ISRS	13	34,2
Duales	12	31,6
ADT/ Asociaciones	13	34,2
<b>Primer AD utilizado</b>		
Mirtazapina	22	57,9
Duloxetina	16	42,1
<b>Segundo AD utilizado</b>		
Duloxetina	22	57,9
Mirtazapina	16	42,1
<b>Dosis MTZ inicial</b>		
15 mg/d	4	10,5
30 mg/d	29	76,3
45 mg/d	4	10,5
60 mg/d	1	2,6
<b>Dosis MTZ final</b>		
15 mg/d	4	10,5
30 mg/d	31	81,6
45 mg/d	2	5,3
Missing	1	2,6
<b>Dosis duloxetina inicial</b>		
30 mg/d	5	13,2
60 mg/d	25	65,8
90 mg/d	3	7,9
120 mg/d	5	13,2
<b>Dosis duloxetina final</b>		
30 mg/d	7	18,4
60 mg/d	16	42,1
90 mg/d	7	18,4
120 mg/d	6	15,8
Missing	2	5,3
<b>Otros fármacos asociados</b>		
BZD	13	34,2
Eutimizantes	4	10,5
Antipsicóticos	6	15,8
Asociaciones varias	2	5,3
Ninguno	13	34,2

Tabla 3. Tratamientos (medias de dosis y tiempo)

Variables	Media	DT	Mediana	Mínimo	Máximo
Dosis MTZ inicial (mg/d)	30,8	8,5	30,0	15,0	60,0
Dosis MTZ final (mg/d)	29,2	6,1	30,0	15,0	45,0
Dosis Duloxetina inicial (mg/d)	66,3	25,3	60,0	30,0	120,0
Dosis Duloxetina final (mg/d)	70,0	29,6	60,0	30,0	120,0
Tiempo de tratamiento (semanas)	23,1	12,3	19,8	4,4	49,4

## Respuesta clínica

**Cambio en HAM-D:** La puntuación media en el HAM-D al inicio del tratamiento fue de 24,24 con una DT de 5,2 (min 18, max 38). La puntuación tras el primer mes había descendido a 20,24 con una DT de 7,7 (min 9, max 40), y al final fue de 13,29 con una DT de 6,3 (min 5, max 29) (Tabla IV y V).

**Cambio en ICG de gravedad:** La puntuación media de la ICG-g inicial fue de 5,03; o dicho de otra forma, en 13 casos (34,2%) la ICG-g inicial fue de 4; en 11 (28,9%) de 5 y en 14 (36,8%) de 6. (Tabla IV). Al primer mes de tratamiento la puntuación media de la ICG-g descendió a 4,16, es decir, en 2 (5,3%) fue de 1; en 4 (10,5%) de 3; en 16 (42,1%) de 4; en 10 (26,3%) de 5 y en 5 (13,2%) de 6. Al finalizar el estudio la ICG-g media fue de 2,75; es decir, en 6 (15,8%) fue de 1; en 12 (31,6%) de 2; en 5 (13,2%) de 3; en 7 (18,4%) de 4; en 4 (10,5%) de 5 y en 1 (2,6%) de 6 (Tabla IV y V).

## Análisis de las respuestas observadas (HAM-D; ICG-g)

**HAM-D:** Como vimos la puntuación media en el HAM-D bajó significativamente desde el inicio del tratamiento al primer mes ( $T=3,91$ ;  $P=0,000$ ), y desde este al final ( $T=5,90$ ;  $P=0,000$ ). Este cambio no se relacionó significativamente con variables como la edad, el sexo, el grupo diagnóstico, la presencia de comorbilidad, o la existencia de algún diagnóstico en eje II o eje III. Tampoco con el AD prescrito en primer lugar (mirtazapina o duloxetina), ni con los tratamientos previos o con la duración total del tratamiento (Tabla IV-V).

Por el contrario las dosis iniciales de MTZ son más altas a puntuaciones mayores de HAM-D tanto al inicio ( $F=3,55$ ;  $P=0,025$ ), como al primer

mes ( $F=5,94$ ;  $P=0,006$ ), pero no al final del estudio. Lo mismo ocurre con las dosis duloxetina, tanto iniciales ( $F=4,39$ ;  $P=0,010$ ) como al primer mes ( $F=4,76$ ;  $P=0,007$ ), pero no al final del estudio, lo que sugiere que a mayor gravedad se usan dosis mayores de fármacos.

Asimismo, la puntuaciones de HAM-D al primer mes y finales son mayores en los que abandonan el tratamiento tienen unas puntuaciones Hamilton al primer mes y al final de estudio que los que no abandonan ( $T=2,72$ ;  $P=0,01$ ;  $T=6,04$ ;  $P=0,000$ ).

Por su parte la existencia de efectos adversos no se relaciona con las puntuaciones iniciales en el HAM-D, pero sí con las obtenidas al primer mes ( $F=2,96$ ;  $P=0,046$ ) y al final del estudio ( $F=3,87$ ;  $P=0,018$ ).

**ICG-G:** El descenso observado de las puntuaciones medias de la ICG-g fue significativo tanto al primer mes ( $T=3,59$ ;  $P=0,001$ ) como al final del estudio ( $T=6,95$ ;  $P=0,000$ ). En el resto de contrastes los cambios observados fueron superponibles a los del HAM-D. Como variable categorial la **ICG-g inicial** presenta grados 4, 5 y 6, es decir indicativos de la elevada gravedad del cuadro clínico al inicio. Al **primer mes** los valores se desplazan en general hacia grados de menor gravedad. Las diferencias, salvando la escasez de componentes estarían en el límite de la significación (Chi cuadrado=17,85;  $P=0,058$ ). Entre la ICG-g al primer mes y la final ocurren los mismos fenómenos pero más acentuados (Chi cuadrado =84,85;  $P=0,000$ ) Las relaciones de la ICG-g con otras variables las ICG-g son difíciles de explorar ya que se dispersan excesivamente los componentes entre los diversos grados de gravedad (Tabla IV-V).

Tabla 4. Descripción de las variables cuantitativas de respuesta

VARIABLES	Media	DT	Mediana	Mínimo	Máximo
HAM-D inicial	24,2	5,2	23,0	18,0	38,0
HAM-D 1º mes	20,2	7,7	18,0	20,0	40,0
HAM-D final	13,3	6,3	12,0	5,0	29,0
ICG-g inicial	5,0	0,9	5,0	4,0	6,0
ICG-g 1º mes	4,2	1,3	4,0	0,0	6,0
ICG-g final	2,7	1,5	2,0	0,0	6,0

Tabla 5. Diferencias entre evaluaciones sucesivas de HAM-D e ICG-g

VARIABLES	Diferencia de medias	DT	Prueba	Signif.
HAM-D inicial vs 1º mes	4,00	6,31	T=3,91	P=0,000
HAM-D 1º mes vs final	6,95	7,26	T=5,90	P=0,000
HAM-D inicial vs final	10,95	7,98	T=8,46	P=0,000
ICG-g inicial – 1º mes	0,87	1,49	T=3,59	P=0,001
ICG-g 1º mes – final	1,36	1,18	T=6,95	P=0,000
ICG-g inicial – final	2,22	1,73	T=7,73	P=0,000

### Tolerabilidad y seguridad

**Efectos adversos:** En 20 casos (52,6%) no se detectaron efectos adversos significativos. En segundo lugar se observaron efectos de tipo “adrenérgico” (ansiedad, insomnio, inquietud, irritabilidad, sudoración, etc.) en 9 pacientes (23,6%). El resto de los efectos adversos observados fueron de menor frecuencia e intensidad, destacando los de tipo mareo, cansancio, somnolencia o cefalea en otros 8 pacientes (21,1%). El resto de los efectos adversos observados se recogen en la Tabla VI.

La intensidad de los efectos adversos en una escala de 1 a 7 varió entre 2 y 6 para cada efecto individual, siendo el valor 3 el más repetido (16 veces), seguido del 4 (9 veces). La duración media de los efectos adversos fue de 8,15 semanas con una DT de 4,3.

**Abandono del tratamiento:** Siete casos (18,4%) abandonaron el tratamiento a lo largo de estudio (Tabla VI). Los dos motivos importantes fueron efectos adversos y falta de eficacia.

Tabla 6. Efectos adversos; abandono del tratamiento

VARIABLES	Número	Porcentaje (%)
Ningún efecto adverso	20	52,6
Algún efecto adverso	18	47,4
<b>Tipos</b>		
Ansiedad	8	21,7
Sudoración	4	10,5
Mareos	4	10,5
Insomnio	4	10,5
Aumento de peso	4	10,5
Somnolencia	3	7,8
Sequedad de boca	3	7,8

VARIABLES	Número	Porcentaje (%)
Temblor	2	5,2
Nauseas	2	5,2
Irritabilidad	1	2,6
Inquietud	1	2,6
Cefalea	1	2,6
Cansancio	1	2,6
Anorgasmia	1	2,6
<b>Abandono del tratamiento</b>		
Sí	7	18,4
No	31	81,6

**Seguridad:** Durante el seguimiento de los casos se realizaron las exploraciones clínicas de rutina, incluyendo exploraciones somáticas, EEG y pruebas analíticas, en las que en ningún caso se detectó ninguna anomalía clínica relevante. Adicionalmente en 11 pacientes (28,9%) en los que se estimó algún tipo de factor de riesgo o comorbilidad somática, se realizaron exploraciones analíticas al comienzo y al final del tratamiento, incluyendo hematimetría, bioquímica y pruebas hepáticas, no observándose tampoco ninguna alteración significativa.

## Discusión

Según los datos que presentamos, parece que la asociación de mirtazapina con duloxetina podría representar una nueva alternativa terapéutica en casos de depresión resistente.

Se trata de dos fármacos que podrían promover una potenciación farmacodinámica, al sumar dos mecanismos de acción diferentes, sobre dos sistemas de neurotransmisión diferentes: adrenérgico y serotoninérgico. Duloxetina es un bloqueador inhibitorio potente y equilibrado del transportador presináptico de serotonina y noradrenalina. Por su parte mirtazapina aumenta la actividad de las neuronas centrales noradrenérgicas y serotoninérgicas mediante el bloqueo de los autorreceptores y heterorreceptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , antagonizando los receptores postsinápticos 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, impidiendo que el exceso sináptico de serotonina de lugar a efectos adversos serotoninérgicos. Por lo tanto hay razones farmacodinámicas para pensar que su uso asociado puede potenciar la neurotransmisión 5HT y NA, más de la que teóricamente se hubiese logrado mediante la utilización de un antidepresivo "dual" potente por sí solo.

Desde el punto de vista farmacocinético no es presumible que ninguno de ambos fármacos interactúe con el otro, por lo que a este nivel no habría, al menos teóricamente, y a expensas de estudios más específicos, inconvenientes para asociarlos.

Según nuestras observaciones una respuesta clínica satisfactoria se alcanzó en 21 de los 38 casos (55%), lográndose una remisión clínica (HAM-D igual o menos de 7 puntos) en 12 casos (31,5%); o bien una ICG-g de 2 o menos en 18 casos (47 %).

La respuesta fue independiente de las mayoría de las variables demográficas y clínicas (tipo de diagnóstico, comorbilidad, ejes II y III, gravedad inicial de los casos, etc.).

No se observó relación con el hecho de que el inicio de la asociación se haga con uno o con otro fármaco, ni con los tratamientos previos. Tampoco hubo una relación clara de la respuesta final con la duración del tratamiento. Las dosis con las que se inicia y realiza el tratamiento tienen más que ver con la gravedad inicial, que con otras características clínicas o de respuesta. Igualmente el hecho de usar otros fármacos asociados (antipsicóticos, combinaciones varias de fármacos y eutimizantes, etc.) vino determinado por las peculiaridades clínicas y la gravedad inicial de los casos, pero tampoco se relacionó con la respuesta final.

En cuanto a la tolerabilidad destacan los casos en los que se presentan varios efectos adversos juntos, generalmente de tipo adrenérgico o serotoninérgico, y menos casos que sufren síntomas aislados, como ansiedad, insomnio, aumento de

peso, somnolencia, etc. En general las observaciones de respuesta y remisión tienden a ser peores en los pacientes en los que se observa algún tipo de intolerancia. Asimismo los abandonos del tratamiento se relacionan esencialmente con los efectos adversos (7 de 38 casos), y en cuatro de ellos no hubo una respuesta clínica relevante a lo largo del seguimiento. Finalmente, y aunque no se ha realizado un estudio sistemático de la seguridad somática, los datos disponibles de analíticas y otras exploraciones físicas no han revelado problemas significativos. Ningún caso tuvo que ser suspendido por este motivo.

En definitiva, según nuestras observaciones, y a falta de estudios clínicos controlados, parece que la asociación de mirtazapina más duloxetina

puede ser útil en algunos casos de depresión con mala respuesta previa a otros tratamientos, incluyendo asociaciones de antidepresivo u otros fármacos.

En nuestra experiencia no ha planteado problemas graves de tolerabilidad y ninguna caso de riesgo para la seguridad clínica, si bien la presencia de efectos adversos en casi la mitad de los pacientes (18 de 38 casos) obligan a ser cautos y recomendar un exquisito cuidado a la hora de utilizar esta asociación, reservándola para “segundos” niveles, cuando otras mejor estudiadas y más experimentadas en la práctica clínica, como mirtazapina más un ISRS o venlafaxina, hubiesen fracasado.

#### Correspondencia:

Jesús de la Gándara Martín.

Hospital Divino Valles, Ctra. de Santander, s/n. 09001

Teléfono: 947 244 833 • correo electrónico: jgandara@saludcastillayleon.es

#### Referencias bibliográficas

- De la Gándara J.J (Editor): Antidepressant combinations: How and when to use them. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112 (Supp 428) 2005.
- Rojo JE, Ros S, Aguera L, de la Gándara J, de Pedro JM. Combined antidepressants: clinical experience. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2005; (428): 25-31, 36.
- Ros S, Aguera L, de la Gándara J, Rojo JE, de Pedro JM. Potentiation strategies for treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2005;(428):14-24, 36.
- Carpenter L, Zeljko J, Hall J, Rasmussen S, Price L. Mirtazapine augmentation in treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 45-49.
- Hanje AJ, Pell LJ, Votolato NA, Frankel WL, Kirkpatrick RB. Case report: fulminant hepatic failure involving duloxetine hydrochloride. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jul;4(7):912-7.
- De la Gándara J. J.: Caso clínico: Asociación de antidepresivos de segundo nivel (mirtazapina más duloxetina). *Psicotropías*, nº 1; 2-3, 2007.
- De la Gándara J.J., Agüera L.F., Rojo E., Ros S., Hernández H., Cuesta S. Combinación de mirtazapina más duloxetina: Una nueva oportunidad para las depresiones resistentes. Póster presentado en el XI Congreso Nacional de Psiquiatría, Santiago de Compostela, 24-28 septiembre 2007.
- Papakostas GI, Worthington JJ 3rd, Iosifescu DV, Kinrys G, Burns AM, Fisher LB, Homberger CH, Mischoulon D, Fava M. The combination of duloxetine and bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. *Depress Anxiety.* 2006; 23(3): 178-81.
- Seguí J, López-Muñoz F, Álamo C., Camarasa X, García-García P.: Effects of adjunctive reboxetine in patients with duloxetine-resistant depression: a 12-week prospective study. *Journal of Psychopharmacology*, Mar 2009; vol. 0: pp. 0269881109102641v1.