

Medicina basada en la evidencia. Su aplicación en medicamentos y en las pautas de tratamiento del trastorno bipolar



Franco Aceves Humana, «Fenómeno físico», temple sobre aluminio, 2010.

«Los niveles de evidencia son de importancia central, tanto para la aprobación de un fármaco como para delinear las guías de tratamiento de un determinado trastorno.»

Prof. Dr. Sebastián Alejandro Alvano, Buenos Aires, Argentina

Expertos invitados

Artículo original

Medicina basada en la evidencia. Su aplicación en medicamentos y en las pautas de tratamiento del trastorno bipolar

Prof. Dr. Sebastián Alejandro Alvano, Buenos Aires, Argentina, Pág. 4

Entrevista

Síndrome metabólico y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esquizofrenia

Leticia Medeiros-Ferreira, Barcelona, España, Pág. 10

Novedades seleccionadas

Vantagens da bupropiona em comparação aos inibidores seletivos da recaptção de serotonina

Journal of Psychopharmacology. Pág. 13

Escitalopram no tratamento do transtorno depressivo maior

Patient Preference and Adherence. Pág. 15

Uso da mirtazapina em pacientes depressivos com distúrbios do sono

Annals of Clinical Psychiatry. Pág. 16

Eventos recomendados. Pág. 18

Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 2, Número 1 - octubre 2013

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

Farmacología Clínica
Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

indizada por

Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Science Citation Index Expanded (SciSearch),
Journal Citation Reports/Science Edition (Thomson Scientific), LILACS, Latindex, Catálogo Latindex,
Ulrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.

Las obras de arte han sido seleccionadas de SIIC *Art Data Bases*:

Pág. 13 - Enrique Aravena Aravena, «El sueño del pescador», técnica mixta sobre tela, 2010; pág. 15 - Raul Pazos, «Dicen que soy un payaso»,
pastel sobre madera, 2013; pág. 16 - William Hernández Molina, «El iluminado», acrílico sobre tela, 2008.

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

Medicina basada en la evidencia. Su aplicación en medicamentos y en las pautas de tratamiento del trastorno bipolar Primera parte

Evidence-based medicine. Its application on drugs, and on guidelines for the treatment of bipolar disorder First part

Prof. Dr. Sebastián Alejandro Alvano

Médico psiquiatra universitario (Universidad de Buenos Aires [UBA]). Director y profesor estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro (UF). Docente adscripto, primera cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Profesor a cargo de Terapéutica en la Carrera de Médico Especialista Universitario en Psiquiatría (UBA), dictada en la Unidad Académica Hospital Moyano. Presidente honorario del Capítulo de Interfase Neurociencia Psicoterapias de Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA). Presidente honorario y miembro del Consejo Asesor Permanente de la Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA). Presidente del Colegio Argentino de Psicofarmacología y Neurociencia (CAPyN). International member, American Psychiatric Association (APA). Senior member, WPA Educational Liaisons Network (WPA ELN) for Argentina, World Psychiatric Association (WPA).


Recepción: 3/6/2013 - Aprobación: 16/8/2013

Enviar correspondencia a: Dr. Sebastián Alejandro Alvano
E-mail: s.alvano@fibertel.com.ar

Abstract

Since the late of 1990s, with the great expansion of evidence-based medicine, any medical intervention, whether preventive, diagnostic, therapeutic or related to rehabilitation, should be defined by its level of scientific evidence. Levels of evidence are of the utmost importance, both for the approval of a drug as well as to outline the treatment guidelines for a specific disorder. In this paper, we will give a brief introduction to evidence-based medicine first, and then we will apply those concepts to pharmaceutical drugs: whether they are original drugs, licenses, generic drugs and copies of patented medicines. In the second part we will develop the levels of evidence upon which treatment guidelines for bipolar disorder are based, including drugs approved by regulatory authorities for the management of acute mania, mixed and depressive episodes, and for the prevention of future episodes.

Key words: evidence based medicine, original drugs, generic drugs, biosimilars

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

Desde finales de la década de 1990, con la gran expansión de la medicina basada en la evidencia (MBE), cualquier procedimiento realizado en Medicina, ya sea preventivo, diagnóstico, terapéutico o de rehabilitación, debería estar avalado por su nivel de evidencia científica. Los niveles de evidencia son de importancia central, tanto para la aprobación de un fármaco como para delinear las guías de tratamiento de un determinado trastorno. En este trabajo, en primer lugar, haremos una breve introducción a la medicina basada en la evidencia, para luego aplicar estos conceptos a los medicamentos originales, licencias, genéricos y copias. En la segunda parte desarrollaremos los niveles de evidencia sobre los cuales se basan las pautas de tratamiento existentes en el trastorno bipolar, considerando dentro de ellas las drogas aprobadas por las autoridades regulatorias para el manejo de la manía aguda, de los episodios mixtos y depresivos, y en la prevención de futuros episodios.

Palabras clave: medicina basada en la evidencia, fármacos originales, genéricos, copias

Introducción

En 1970, ante la falta de fundamento de muchas decisiones clínicas, juntamente con la enorme variabilidad en la práctica médica, y la crítica a la medicina, se comienza a desarrollar, a través de la aplicación del diseño de los ensayos clínicos en el campo médico, la medicina basada en la evidencia (MBE).¹

El fundamento de la MBE es que las aplicaciones clínicas deben basarse en datos científicos y no en supuestos no demostrados. Esto significa el respaldo a la práctica médica con pruebas consistentes desde el punto de vista científico.^{2,3}

La práctica de la medicina, representada en el médico, combina tanto la ciencia como el arte de aplicar el conoci-

miento necesario para prevenir, diagnosticar y tratar una enfermedad. Esta conjunción gira alrededor de la relación médico-paciente, que permite que la acción médica pueda llegar a su fin.

Los trabajos pioneros de la MBE comienzan con los estudios de Archie Cochrane, médico epidemiólogo del servicio de la *British National Health*, quien en 1972 escribió el libro "Efectividad y eficiencia. Reflexiones al azar sobre los servicios sanitarios", en el que denunciaba que los médicos no utilizaban los resultados de la investigación en las decisiones a tomar en la práctica clínica.⁴ Sin embargo, el gran desarrollo de la MBE comenzará veinte años después, en 1992, a través del Grupo de Trabajo de la Universidad McMaster, en Ontario, Canadá (*Evidence-*

Based Medicine Working Group [EBMWG]). Dicho grupo publicó en noviembre del mismo año, en la revista JAMA, el artículo *Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine*, que proponía un cambio en el paradigma del aprendizaje y el ejercicio de la medicina.^{1,5}

Estos hechos serán luego transmitidos en los principales tratados de psicofarmacología y de farmacología general, y más recientemente, y de forma creciente, en diferentes procedimientos médicos, incluyendo en terapéutica, el uso de diferentes psicoterapias, según veremos en la segunda parte de este trabajo.

En 1995, el *American College of Neuropsychopharmacology*, fundado en 1961, publica *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*, de Floyd E. Bloom y David J. Kupfer, donde este último menciona que "entre los últimos cambios en la neuropsicofarmacología, se ha establecido un mayor énfasis en la documentación de los datos de investigación, incluyendo el diseño de los estudios clínicos";⁶ en el mismo tratado se indica que los ensayos controlados y aleatorizados (ECA), representan el nivel de evidencia más alto, constituyendo los estudios principales destinados a definir seguridad, eficacia y dosis relacionada con la respuesta de una droga determinada.⁷

También en 1996, en la novena edición del tratado de farmacología de Goodman y Gilman (*The pharmacological basis of therapeutics*), se refiere que: "la aplicación del método científico a la terapéutica se ejemplifica en los ECA. Estos constituyen la base de las decisiones terapéuticas de todos los médicos".⁸

El grupo de la Universidad McMaster, arriba mencionado, conducido por los médicos David Sackett y Gordon Guyatt, fue el precursor en establecer las metodologías empleadas para determinar la mejor evidencia.⁵ David Sackett es considerado por muchos el pionero y líder mundial de la MBE; médico y epidemiólogo, luego de su trabajo en la Universidad McMaster se trasladó al Reino Unido, a la Universidad de Oxford, donde coordina el Centro de la Medicina Basada en la Evidencia.

Tomando los preceptos de Sackett, podemos definir la MBE como la aplicación de la práctica médica donde las decisiones terapéuticas, sobre cada paciente en particular, corresponden a un uso racional y actualizado de la mejor evidencia disponible, cuya búsqueda y lectura crítica, se debe integrar con la experiencia clínica, anudada al conocimiento sistemático del acto médico, y a la preferencia del paciente.^{2,9-11}

Nivel de evidencia

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado, basado en las pruebas o estudios de investigación, que ayuda a los profesionales de la salud a valorar la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con los resultados obtenidos de una estrategia terapéutica.

Desde finales de la década de 1990, cualquier procedimiento realizado en Medicina, ya sea preventivo, diagnóstico, terapéutico o de rehabilitación, tiene que estar definido por su nivel de evidencia científica.¹¹

En psiquiatría, los niveles de evidencia son aplicados en diferentes guías de tratamiento, como las de la *American Psychiatric Association* (APA), la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) y el *National Institute for Health & Clinical Excellence* (NICE), entre otras instituciones, para el manejo de dis-

tintos trastornos, no sólo en cuanto a la aplicación de la farmacoterapia, sino también para la utilización de todos aquellos procedimientos terapéuticos no farmacológicos (como por ejemplo diferentes psicoterapias, la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcranial repetitiva o la estimulación vagal), así como para las indicaciones de fármacos no aprobados (de uso *off label* o por fuera del etiquetado) la combinación de medicamentos o de cualquiera de estos procedimientos con uno farmacológico.

Graduación de las categorías de evidencia

Dado que en la última década la cantidad de opciones disponibles para los pacientes con trastornos psiquiátricos es cada vez mayor, al igual que la creciente evidencia que describe su eficacia y seguridad, a menudo resulta difícil determinar el mejor tratamiento adecuado para cada caso en particular.

Los diversos tipos de evidencias se pueden organizar jerárquicamente en un sistema de clasificación de acuerdo con la fuerza de cada una, con los ECA en el extremo superior, y los informes de casos y la opinión de expertos no basada en evidencia publicada (medicina basada en la "eminencia"), en el extremo más bajo del espectro.^{12,13}

En las distintas guías de tratamiento uno de los principales objetivos es resumir y simplificar tales resultados, evaluando el peso de las ventajas y desventajas de cada intervención disponible.¹⁴

Si bien la eficacia es un parámetro central a considerar en los diferentes niveles de evidencia, esta no es la única variable a tener en cuenta para la toma de decisiones. Por ejemplo, entre dos tratamientos con la misma eficacia, el que tenga el perfil más benigno de reacciones adversas a los medicamentos (RAM), o los costos más bajos, debe ser el recomendado. De esta manera en las guías de tratamiento también se pueden tener en cuenta los grados de recomendación o línea de tratamiento recomendada, que consideran la relación riesgo-beneficio de la intervención terapéutica evaluada.¹²

De esta forma, un tratamiento de primera línea representa un equilibrio de eficacia, y tolerabilidad, basado en los niveles de evidencia y apoyo clínico. Este último entendido como el consenso de expertos, el cual, según lo mencionado, por sí solo (o sea sin trabajos clínicos que lo avalen) constituye el último nivel de evidencia sobre la terapéutica a utilizar, pero es de central importancia para asegurar que las intervenciones apoyadas en niveles superiores de evidencia son realistas y aplicables en la práctica clínica en una región determinada y en un paciente en concreto. Por lo tanto, los tratamientos con mayores niveles de evidencia, una vez mencionados y citados, podrán ser recalificados debido a diferentes problemas clínicos, como las RAM y el costo de la intervención, entre otros criterios.¹⁵

Con los fines arriba mencionados en la Argentina se ha formado el Colegio Argentino de Psicofarmacología y Neurociencia (CAPyN). Los fundadores e integrantes del CAPyN provenimos de diferentes ámbitos académicos, universitarios y hospitalarios, como también de distintas asociaciones de psiquiatras de la República Argentina. Entre sus objetivos a corto plazo figura consensuar pautas de tratamiento psicofarmacológico para los diferentes trastornos psiquiátricos. Para tal fin, a través del CAPyN hemos convocado a diferentes grupos de expertos, de reconocida trayectoria en el tema, con los que se

están estableciendo pautas clínicas basadas en la revisión bibliográfica de las principales guías internacionales, planteando las similitudes y las diferencias de cada una de ellas, para poder aunar criterios sobre orientaciones terapéuticas psicofarmacológicas aplicables a la realidad de nuestro país. Para más información, ingresar a <http://capyn.org>.

Los niveles de evidencia sufren modificaciones en las diferentes guías arriba mencionadas, ya que existen más de cien sistemas diferentes para la calificación de la evidencia. Una de las razones de esta diversidad reside probablemente en los diferentes requerimientos de cada especialidad, subespecialidad o región.^{12,13} Por ejemplo, si bien los ECA representan el nivel de evidencia más alto (habitualmente denominado A) dentro del sistema de clasificación, se debe considerar la cantidad y la calidad de estos estudios. La cantidad de ECA solicitados para el nivel más alto puede variar generalmente entre 2 y 3, los cuales deben ser de alta calidad, lo que implica que, entre otras características, los estudios sean controlados contra placebo y droga activa y a doble ciego. En ellos se deben considerar: los criterios de inclusión y de exclusión, la dosis que se utiliza de la droga en estudio y del comparador, la duración, las medidas (escalas) y los parámetros empleados para evaluar la eficacia (respuesta o remisión), el tamaño de la muestra, la significación estadística y si son o no multicéntricos.

Otras modificaciones que habitualmente se observan en la organización jerárquica de los diversos tipos de evidencia es que la serie de casos reportados figure en diferentes niveles, aunque siempre en el extremo inferior del espectro, o que se incluyan además de los cuatro niveles clásicos, varios grados intermedios.

Un aspecto deseable es que los niveles de evidencia de las guías sean compatibles con los requisitos para la aprobación de nuevos medicamentos por las autoridades regulatorias.¹² En general, las guías de tratamiento se basan en fármacos aprobados. En la Argentina, el organismo encargado de esta tarea es la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), cuyas aprobaciones coinciden, en su mayoría, con otros entes regulatorios a nivel mundial como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*United States Food and Drug Administration* [FDA]), o la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency* [EMA]). La aprobación de la FDA generalmente requiere, para los trastornos psiquiátricos más frecuentes, por lo menos dos o más ECA de tolerabilidad y eficacia positivas, de alta calidad, según las especificaciones arriba mencionadas.

Sin embargo, muchos fármacos pueden contar con un solo trabajo, lo cual significa una evidencia sustancial emergente, y constituye el segundo nivel más alto (usualmente llamado B).

Por su parte, la EMA requiere trabajos de tres ramas, incluyendo una contra placebo y otra contra un comparador activo. De lo cual se deduce que un tratamiento recomendado no debería sólo ser mejor que un placebo (o cualquier intervención no activa), sino que además debe no ser menos eficaz que un tratamiento establecido. Sin embargo, estos hechos no se respetan en todas las guías.

Un ECA se inicia cuando surge una hipótesis a partir de estudios no controlados observacionales, habitualmente descriptivos y retrospectivos, o de estudios preclínicos. Sin embargo, llevarlo a la práctica es difícil, sobre todo

por el costo económico y de tiempo. En investigaciones preclínicas o en la práctica médica cotidiana, es frecuente descubrir posibilidades terapéuticas que luego no muestran ningún beneficio en un ensayo clínico.

Después de ser diseñado, el ECA debe ser aprobado por un comité de bioética. Los pacientes que forman parte deben conocer los objetivos del estudio, sus riesgos y beneficios y firmar el consentimiento informado, y podrán abandonar el estudio cuando lo deseen.^{16,17}

Una vez que el medicamento es aprobado para una determina indicación comienza la fase IV, denominada de farmacovigilancia. Esta es llevada a cabo por todos los médicos, y tiene como objetivos seguir evaluando las RAM en su frecuencia e intensidad, observar si aparecen nuevas RAM, indicaciones, o patrones de utilización, según los niveles de evidencia.⁸

Algunas guías incorporan los metanálisis en el nivel más alto de evidencia; no obstante, esta práctica también es problemática. El término metanálisis fue utilizado por primera vez por Gene V. Glass en 1976 para referirse al "análisis estadístico de una serie de resultados obtenidos en ensayos clínicos individuales con la finalidad de integrarlos". Estos pueden presentar un intervalo de confianza estrecho o amplio, el primero es indicativo de una estimación más precisa del efecto que un intervalo de confianza amplio, por lo que este tipo de metanálisis presenta un nivel de evidencia más alto. El intervalo de confianza describe la variabilidad entre la medida obtenida en un estudio y la medida real de la población (el valor real). Corresponde a un rango de valores, en el cual se encuentra, con alta probabilidad, el valor real de una determinada variable. Esta alta probabilidad se ha establecido por consenso en 95%. Así, un intervalo de confianza del 95% nos indica que dentro del rango dado se encuentra el valor real de un parámetro con 95% de certeza. La probabilidad de que el verdadero valor del parámetro se encuentre en el intervalo construido se denomina nivel de confianza, y se denota $1-\alpha$. Asimismo, la probabilidad de equivocarnos se llama nivel de significación y se simboliza α . Generalmente se construyen intervalos con confianza $1-\alpha = 95\%$ (o significación = 5%). Menos frecuentes son los intervalos con $\alpha = 10\%$ o $\alpha = 1\%$. Habitualmente se manejan valores de confianza del 95% y del 99%.

Si bien los metanálisis son herramientas útiles, presentan sus propias limitaciones. Por ejemplo, la elección de los estudios incluidos en el análisis puede sesgar considerablemente los resultados. Además, al agrupar diferentes estudios tiende a oscurecer los efectos sobre los subgrupos. De esta forma, en general, se acepta que los metanálisis tienen un número de deficiencias metodológicas que los hacen menos confiables que los ECA originales.^{12,18-21}

Medicamentos originales, licencias, genéricos y copias

En relación íntima con los niveles de evidencia se encuentra la discusión sobre los medicamentos originales, genéricos, y copias.

Los medicamentos se producen gracias a la investigación científica, casi siempre bajo el patrocinio de la industria farmacéutica, la cual, con el objetivo de proteger la investigación, y los costos relacionados, solicita la patente durante el desarrollo del fármaco. Ésta facilita la exclusividad de comercialización de la droga durante un

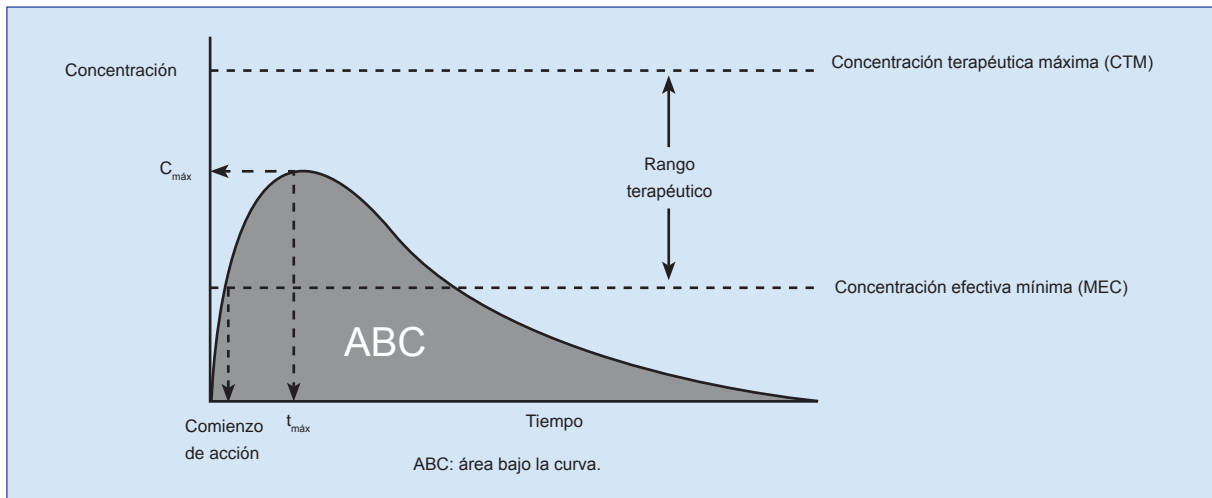


Figura 1

período determinado desde su descubrimiento. Una vez expirado el tiempo de cobertura de la patente, termina la exclusividad de la comercialización.²²

A partir de ese momento otras compañías pueden fabricar y vender el medicamento en cuestión.

Al medicamento con la patente se lo conoce como original o innovador, mientras que las otras marcas reciben el nombre de genéricos.

Así, "un genérico es un producto que puede ser elaborado una vez vencida la patente del medicamento original, reuniendo todas las condiciones de calidad y equivalencia (según definiciones de la Organización Mundial de la Salud [OMS] y de la Organización Panamericana de la Salud [OPS])."

Las patentes no constituyen la única barrera para la obtención de fármacos vitales, pero sí pueden jugar un papel significativo. Debido a esto han sido uno de los temas sobre el acceso a medicamentos esenciales más discutidos desde la creación de la Organización Mundial del Comercio (OMC) y la firma del Acuerdo sobre Aspectos Comerciales de los Derechos de Propiedad Intelectual (ADPIC) en 1994.

Un sistema de patentes operativo debería garantizar que todos los pacientes puedan beneficiarse de cualquier invención, incluyendo los medicamentos. En base a esto los países han puesto en marcha, con mayor o menor éxito, varias estrategias para equilibrar los intereses públicos y privados de sus sistemas de propiedad intelectual. Este equilibrio es especialmente importante para los gobiernos de países en vías de desarrollo, que intentan proteger la salud pública de sus habitantes.

Las patentes no son globalizadas. Cuando se dice que una compañía ha patentado un medicamento a nivel mundial, lo que realmente significa es que presenta diferentes patentes para cada país o región de interés.

La Declaración de Doha (capital de Catar) de 2001 de la OMC relativa al Acuerdo ADPIC y la Salud Pública ha jugado un importante papel en este proceso. Como importante ha sido la publicación en septiembre de 2002 del informe de la Comisión del Reino Unido "Integrando los Derechos de Propiedad Intelectual y Política de Desarrollo" que abogaba por sistemas de patentes que apoyen las políticas de salud pública de los países en vías de desarrollo, de acuerdo con las necesidades de cada país.

De esta manera cada país debería poder diseñar y operar su sistema de patentes como mejor conviniese a sus intereses nacionales, utilizando la flexibilidad contenida en el acuerdo ADPIC. Este principio fue de nuevo avalado por la Declaración de Doha relativa al Acuerdo de los ADPIC y la Salud Pública, cuando afirma que el acuerdo ADPIC "no impide, ni debería impedir, que los Miembros tomen medidas para proteger la salud pública."²³

Hecha esta salvedad, y retomando el concepto de medicamento genérico, esta denominación se debe a que los mismos se comercializan por su nombre genérico. Estos deben ser equivalentes a los medicamentos originales en términos de eficacia (capacidad de curar o controlar un padecimiento) y seguridad (en relación con sus efectos adversos).

Una forma indirecta de demostrar lo anterior es la realización de estudios clínicos de bioequivalencia con voluntarios sanos. Dos medicamentos son bioequivalentes si, siendo farmacéuticamente equivalentes (lo cual significa que presentan igual principio activo, forma farmacéutica, vía de administración y dosis), tienen la misma biodisponibilidad cuantitativa y cualitativa. O sea si en una curva farmacocinética que evalúa la concentración (en el eje vertical u ordenadas) y el tiempo (en el eje horizontal o abscisas) los dos medicamentos presentan la misma área bajo la curva (ABC), es decir biodisponibilidad cuantitativa, y la misma forma de la curva o biodisponibilidad cualitativa. Expresado de otra forma, si entendemos la biodisponibilidad como el tiempo y la concentración con que el fármaco llega a la biofase o lugar de acción biológico, podemos definir la bioequivalencia como la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y extensión en la que el ingrediente activo, o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, se hace disponible en el sitio de acción del fármaco, cuando se administra en la misma dosis molar, y en condiciones similares, en un estudio diseñado apropiadamente, según definición de la FDA (Figura 1).

La FDA establece que "cualquier droga genérica debe tener un comportamiento aproximado en el cuerpo similar al de la droga original. Existiendo siempre un ligero, pero no médicamente importante, nivel de variabilidad natural...". El nivel de variabilidad aceptado por la FDA se define por medidas farmacocinéticas derivadas de es-

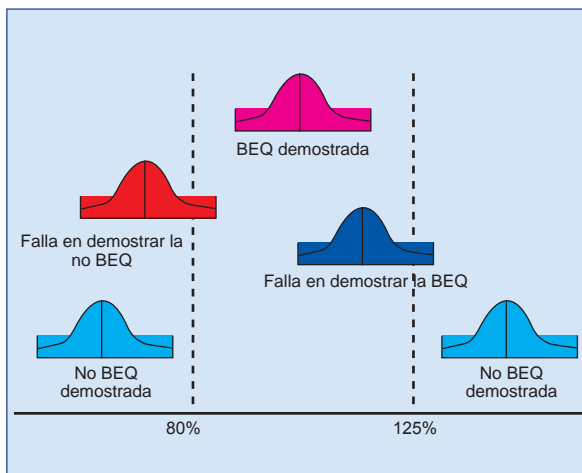


Figura 2. Posibles resultados de los estudios de bioequivalencia. Modificado de la FDA, 2004.

BEQ: bioequivalencia.

tudios de dosis única en voluntarios sanos, que requieren un mínimo de 24 a 36 participantes.

Una formulación genérica se considera bioequivalente con el producto innovador u original si las relaciones entre las medias de las áreas bajo la curva (establecidas entre el tiempo y la concentración sérica) y la relación entre las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}), entre el genérico y el original, caen dentro de un rango de 80% a 125%. Debido a que este rango permite diferencias individuales de entre -20% y +25% en comparación con la sustancia original, se han establecido dudas en cuanto al concepto de bioequivalencia como sinónimo de *equivalencia terapéutica*, esto es que, en términos de eficacia y seguridad, los efectos sean esencialmente los mismos²⁴⁻²⁶ (Figura 2).

En parte, estas dudas se deben a que en todo medicamento hay por lo menos dos factores más, determinantes de la eficacia y seguridad, además de las características farmacocinéticas: la sustancia activa (que debe ser pura), y la tecnología farmacéutica o farmacotecnia (conjunto de procedimientos para preparar el medicamento).

Un ejemplo de lo mencionado es lo que ocurre con las drogas antiepilépticas. En este caso, la FDA afirma, por un lado, que la normativa actual garantiza que los genéricos aprobados de drogas antiepilépticas se pueden utilizar indistintamente, presentando seguridad y eficacia compatibles, sin que haga falta ninguna prueba adicional. Estos hechos fueron confirmados, entre otros, en un trabajo realizado por Gregory L. Krauss y colaboradores, del Departamento de Neurología de la Universidad de Johns Hopkins, publicado en la revista *Annals of Neurology*, de la Asociación Americana de Neurología. En ese trabajo se evaluaron estudios de bioequivalencia para medicamentos antiepilépticos genéricos, aprobados por la FDA, y se halló que la mayoría de ellos, si bien presentaban diferencias en las concentraciones máximas (C_{max}), proporcionan una liberación total del medicamento (ABC) similar a los productos originales. Dicha publicación concluye afirmando que el cambio entre formulaciones genéricas puede causar mayores modificaciones en las concentraciones plasmáticas del fármaco, que las sustituciones de genéricos por productos originales.²⁷

Hemos mencionado hasta aquí los medicamentos originales y los genéricos. Por otra parte, las copias o similares,

son manufacturadas por varios fabricantes, y no cuentan con los estudios de investigación y desarrollo del original, ni con las pruebas de bioequivalencia como los genéricos. De esta forma, una copia se distinguirá de un genérico en que, a diferencia de este último, no asegura que su comportamiento clínico vaya a ser igual al del original, ya que no aporta los ensayos clínicos necesarios para ello. Se trata entonces de medicamentos cuyos fabricantes basan los datos requeridos de seguridad y eficacia, en la bibliografía del fármaco original.

En la Argentina, desde la norma sancionada en agosto de 2002, que establece que toda prescripción médica debe expresar el nombre genérico del medicamento, se han abierto grandes discusiones. Para aclarar los conceptos veremos algunas definiciones.

Un medicamento original o innovador es, como mencionamos, aquel que contiene un principio activo nuevo y con el que se ha realizado la investigación y el desarrollo completo. Es por lo tanto el primero, y a veces el único, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica. El laboratorio productor, propietario de los derechos, lo comercializa bajo un nombre de marca registrada.

Las licencias son los medicamentos elaborados o comercializados por compañías que obtienen una licencia del laboratorio que realizó la investigación del medicamento original, para comercializar o fabricar el mismo fármaco (normalmente bajo otra marca comercial).

Un medicamento genérico es una droga con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa que otro de referencia, que debe demostrar la misma equivalencia terapéutica mediante los estudios de bioequivalencia (disposición ANMAT 3185-99, 331-01), y es intercambiable con tal producto.

Finalmente, y según comentamos más arriba, los medicamentos copias o similares se deben diferenciar de los medicamentos genéricos.

En general, se podría decir que los genéricos son copias con estudios que demuestran su bioequivalencia con respecto a los originales, a través de la cual se deduce que en términos de eficacia y seguridad los efectos serán esencialmente los mismos (equivalencia terapéutica). Por lo tanto, una formulación puede sustituir a la otra en el tratamiento de una enfermedad o síntoma en un paciente concreto. Por su parte, las copias, a diferencia de lo que ocurre con los originales y genéricos, no cuentan con los estudios de investigación y desarrollo del original, ni con las pruebas de bioequivalencia que posee el genérico. Dados estos hechos, en la medida de lo posible, es conveniente utilizar fármacos originales, licencias o genéricos.²⁸

Conclusión

Las decisiones terapéuticas, sobre cada paciente en particular, corresponden a un uso racional y actualizado de la mejor evidencia disponible, cuya búsqueda y lectura crítica se debe integrar con la experiencia clínica, anudada al conocimiento sistemático del acto médico y a la preferencia del paciente. Esta conjunción gira alrededor de la relación médico-paciente, que permite que la acción médica pueda llegar a su fin.

Desde la expansión de la medicina basada en la evidencia (finales de la década de 1990), cualquier procedimiento realizado en Medicina, ya sea preventivo, diagnóstico, terapéutico o de rehabilitación, debería estar definido por su nivel de evidencia científica.

Cuando un medicamento original o innovador es lanzado al mercado, éste presenta un nivel de evidencia capaz de demostrar que no sólo es mejor que un placebo, sino que además no es menos eficaz que los tratamientos establecidos.

La medicina basada en la evidencia también es de central importancia para delinear las guías de tratamiento de los diferentes trastornos. Estas se basan, en general, en el nivel de evidencia y el grado de recomendación de los diferentes procesos terapéuticos.

Dentro de la terapéutica, en la farmacoterapia es importante considerar, además de la aprobación de la droga por autoridades regulatorias, la cantidad y calidad de ECA con los cuales cuenta cada medicamento, para cada indicación.

En algunos casos, fármacos no aprobados para una indicación pueden contar con una importante cantidad

de ECA, como ocurre para el litio en el tratamiento de la depresión bipolar aguda. También puede suceder que para una determinada línea de tratamiento no se cuente con ECA, en cuyo caso los lineamientos se establecerán sobre niveles de evidencia más bajos.

En la segunda parte de este trabajo revisaremos estos datos aplicados a las pautas de tratamiento del trastorno bipolar, haciendo también una breve consideración sobre los grados de recomendación o líneas de tratamiento recomendadas, para lo cual se debe tener en cuenta, además de la eficacia, la incidencia de reacciones adversas de los medicamentos y de interacciones medicamentosas, como también el costo del tratamiento, entre otros factores a examinar en cada paciente en concreto.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013

Cómo citar este artículo: Alvano SA. Medicina basada en la evidencia. Su aplicación en medicamentos y en las pautas de tratamiento del trastorno bipolar. *Primera parte*. Claves de Farmacología Clínica 2(1):4-9, Oct 2013.

How to cite this article: Alvano SA. Evidence-based medicine. Its application on drugs, and on guidelines for the treatment of bipolar disorder. *First part*. Claves de Farmacología Clínica 2(1):4-9, Oct 2013.

El Dr. Alvano se ha desempeñado como conferencista (*speaker*) de los siguientes Laboratorios: GlaxoSmithKline, Lundbeck, Servier, Abbott, Wyeth, Janssen y Bagó.

Bibliografía

- Gérvás J, Pérez Fernández M. Uso apropiado de la medicina basada en pruebas, revisión de diez artículos recientes. AMF, 2005.
- Sackett DL, y col. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 312(7023):71-72, 1996.
- Dearlove OR, Rogers J, Sharples A. Evidence based medicine. Authors' redefinition is better but not perfect. BMJ 313(7050):170-171.
- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. Nuffield Provincial Hospitals Trust, Londres, 1972.
- Guyatt G y col. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 268(17):2420-2425, 1992.
- Kupfer D. Introduction to clinical neuropsychopharmacology. En: Bloom F, Kupfer D (eds.). Psychopharmacology, the fourth generation of progress. Raven Press, Ltd, Nueva York pp. 813-821, 1985.
- Robinson D, Prien R. Clinical study design. En: Bloom F, Kupfer DJ (eds.). Psychopharmacology the fourth generation of progress. Raven Press, Ltd, Nueva York 829-838, 1995.
- Nies AS, Spielberg SP. Principios de terapéutica. En: Harman J, Limbird LE (eds.). Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena Edición, McGraw-Hill Interamericana Editores, México, pp. 47-67, 1996.
- Sackett, D. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. 2nd edition. Churchill Livingstone, 2000.
- Sackett DL, Straus SE. Finding and applying evidence during clinical rounds: the "evidence cart". JAMA 280(15):1336-8, 1998.
- Alcolea Cosín MT, Oter Quintana C, García AM. Enfermería basada en la evidencia. Orígenes y fundamentos para una práctica enfermera basada en la evidencia. Nure Investigación 52:1-7, 2011.
- Bandelow B, Zohar J, Kasper S, Moller HJ. How to grade categories of evidence. World J Biol Psychiatry 9(4):242-247, 2008.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Br Med J 336:924-926, 2008.
- Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. Health Technol Assess 5:1-69, 2001.
- Kennedy SH, Lam RM, Parikh SV, Patten SC, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Journal of Affective Disorders 117:1-64, 2009.
- Durán Quintana JA. Investigación en terapéutica clínica: Ensayos clínicos con medicamentos. Educ Méd 7(supl.1), 1997.
- Armijo JA, Adin J. Farmacología clínica: objetivos y metodología. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (eds.). Farmacología Humana 4ta edición, Masson, Barcelona, pp. 191-218, 2003.
- Bailar JC. The promise and problems of meta-analysis. N Engl J Med 33:559-61, 1997.
- Beral V. "The practice of meta-analysis": discussion. Meta-analysis of observational studies: a case study of work in progress. J Clin Epidemiol 48:165-6, 1995.
- L'abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. Ann Intern Med 107:224-233, 1987.
- Candia BR, Caiozzi AG. Medicina basada en la evidencia. Intervalos de confianza. Rev Méd Chile 133:1111-1115, 2005.
- Palma Aguirre JA. Medicamentos genéricos y originales. ¿Es lo mismo un original que una copia? Rev Med IMSS 43(4):277-279, 2005.
- Boulet P, Garrison Ch, Hoen E. Patentes de medicamentos en el punto de mira: Compartiendo conocimientos prácticos sobre las patentes farmacéuticas. Médicos Sin Fronteras, Mayo de 2003.
- Haidar y col. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. Pharm Res 25(1):237-41, 2008.
- Davit y col. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug. The AAPS Journal 10(1):148-56, 2008.
- Haidar y col. Evaluation of a scaling approach for the bioequivalence of highly variable drugs. The AAPS Journal 10(3):450-454, 2008.
- Krauss GL. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. Ann Neurol 70:221-228, 2011.
- Alvano SA. Factores a considerar en la elección de una medicación antidepressiva. Conceptos farmacológicos. En: Alvano SA. Trastornos depresivos y de ansiedad: aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos, 1ª. ed., Buenos Aires, Sciens, pp. 99-116, 2010.

Síndrome metabólico y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esquizofrenia

Metabolic syndrome and health-related quality of life in patients with schizophrenia

“La asociación entre síndrome metabólico y actividad física refuerza la importancia de incidir sobre los hábitos de vida saludables y la necesidad de intervenciones para promover la actividad física habitual en los pacientes con esquizofrenia.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Leticia Medeiros-Ferreira

Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Barcelona, España (especial para SIIC)

SIIC: A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, la esperanza de vida de los pacientes con esquizofrenia es menor que la observada en la población general. ¿A qué se debe esta diferencia?

LMF: Allebeck, en su ya clásico artículo *Schizophrenia: a life-shortening disease* (1989), corrobora una de las observaciones epidemiológicas mejor reproducidas en el campo de la esquizofrenia: las personas que padecen esquizofrenia mueren prematuramente. El Consenso Español sobre la Salud Física de los Pacientes con Esquizofrenia, en su recopilación y consenso de las prácticas psiquiátricas en este campo, ha revisado la bibliografía publicada en la base de datos Medline hasta 2006. Los autores concluyen que el síndrome metabólico (SM) es 2 a 4 veces más prevalente en esta población. Esto se debe, principalmente, a la presencia de factores de riesgo metabólico y cardiovascular relacionados con la propia enfermedad (alteración del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal), el estilo de vida (dieta inadecuada, tabaquismo y falta de actividad física) y el tratamiento antipsicótico de forma desmesurada. Esto es: altas dosis de fármacos por un tiempo excesivo, práctica de polifarmacia antipsicótica y falta de adaptación del tratamiento a la necesidad individual y a los antecedentes del sujeto que padece esquizofrenia.

Se hace énfasis en que el SM aumenta el riesgo cardiovascular en mayor magnitud que cada uno de sus componentes por separado. ¿Qué factores se asocian con mayor prevalencia de SM en los pacientes esquizofrénicos?

El SM es un cuadro clínico multifactorial reconocido desde hace más de 80 años en la bibliografía médica, pero cuya prevalencia e incidencia han aumentado en los últimos años, sobre todo en las sociedades occidentales, y también en las orientales con patrones alimentarios y de estilos de vida cada vez más globalizados. En la población con esquizofrenia, el SM crece en importancia debido a la posible asociación con el tratamiento antipsicótico. Nuestro equipo encontró una prevalencia de SM de un 36.8% entre los individuos afectados por esquizofrenia. Esta cifra está en concordancia con las de otros estudios de prevalencia. También observamos una asociación di-

recta entre SM y antecedentes personales de dislipidemia y de diabetes mellitus. Los sujetos con SM presentaban mayor peso, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal (PAb), presión arterial (PA), niveles de triglicéridos y glucosa y menor tasa de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). La presencia de antecedentes personales de dislipidemia y de diabetes mellitus y su relación con el SM refuerzan la importancia de investigar estos cuadros clínicos en las personas con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo con anterioridad a la elección de un tratamiento farmacológico.

¿Cuáles variables reducen la calidad de vida en general y la calidad de vida relacionada con la salud en particular en la esquizofrenia?

Es sabido que el impacto de la esquizofrenia sobre la calidad de vida (CV) del individuo conlleva frecuentemente un peor funcionamiento, dado su carácter crónico, la falta de un tratamiento plenamente eficaz y los efectos adversos de éste. La compleja relación también se debe a factores más específicos de la esquizofrenia, como los síntomas positivos, negativos y afectivos, la falta de *insight* y el estigma social. La importancia de estudiar la CV refleja la necesidad de acceder a la perspectiva del sujeto a la hora de conocer el impacto de una enfermedad y planificar estrategias de tratamiento que mejoren su situación vital y cotidiana. La Organización Mundial de la Salud (OMS) postuló en 1995 que la CV es el resultado de las *“individuals’ perceptions of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live, and in relation to their goals, expectations, standards, and concerns”*. La definición de la CV relacionada con la salud (CVRS) sería la *“evaluación subjetiva del paciente orientada hacia su entorno y centrada en el impacto de su salud sobre su capacidad de vivir la vida de forma satisfactoria”* (Bullinger y col., 1993). En nuestro estudio hemos tratado de forma indistinta los dos conceptos, dado que la bibliografía disponible así lo había hecho.

Por favor, describa los métodos del estudio efectuado.

Hemos estudiado la asociación entre el SM y la CVRS en individuos con esquizofrenia dado que esta relación se halla muy poco documentada. Optamos por un estudio de

tipo observacional, analítico y transversal, en el cual el objetivo principal fue investigar la asociación entre SM y CVRS en una muestra de sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (según los criterios del DSM-IV) atendida en el centro de salud mental de la red pública de Barcelona/Cataluña/España. Los objetivos secundarios fueron: estimar la prevalencia de SM en la muestra de estudio, analizar el nivel de desempeño/discapacidad y su relación con el SM en la muestra estudiada, analizar el nivel de desempeño/discapacidad y su relación con la CVRS de los sujetos. Fueron evaluados 76 individuos que dieron previamente su consentimiento informado. Se registraron sus características sociodemográficas, estilo de vida, sintomatología psicótica (PANSS), funcionamiento global (GAF), escala de CVRS subjetiva (EQ-5D), medidas antropométricas y análisis de sangre. El SM fue evaluado según los criterios del NCEP (2005). El estudio se realizó bajo los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki.

De acuerdo con los resultados, ¿qué factores se asociaron en forma significativa con el SM en los pacientes estudiados?

Se encontró una relación positiva entre el SM y la presencia de antecedentes personales de dislipidemia ($p = 0.002$) y de diabetes mellitus ($p = 0.006$). Los sujetos con SM tuvieron mayor peso ($p < 0.0005$), IMC ($p < 0.0005$), perímetro abdominal ($p < 0.0005$), PA sistólica y diastólica ($p < 0.0005$ y $p = 0.001$, respectivamente), triglicéridos ($p < 0.0005$) y glucosa ($p = 0.002$) y menor tasa de HDLc ($p = 0.001$). También el SM estuvo asociado de forma directa con la edad ($p = 0.035$) y con la situación laboral de inactividad (falta de trabajo, jubilación o incapacidad laboral de cualquier tipo) ($p = 0.042$). La monoterapia antipsicótica fue la práctica más frecuente (56.8%, intervalo de confianza [IC] del 95%: 46.0-67.6). En el subgrupo con SM, un 39.3% de los individuos estaban bajo tratamiento antidepresivo, un 67.9% con ansiolíticos/hipnóticos y un 35.7% con eutimizantes. El 21.4% se encontraba bajo tratamiento con anticolinérgicos y fármacos para la dependencia de alcohol (naltrexona y disulfirán).

¿Se encontraron diferencias en la comparación de las dimensiones del cuestionario EQ-5D entre los distintos subgrupos?

Las comparaciones de las dimensiones del EQ-5D entre los subgrupos de SM no muestran diferencias significativas. Sin embargo, la dimensión de "cuidado personal" mostró un *odds ratio* (OR) de 3.96 ($p = 0.09$) y la de "ansiedad/depresión" un OR de 0.47 ($p = 0.27$), lo que sugiere una tendencia de SM que se asocia con un mejor cuidado personal y una menor ansiedad/depresión. La escala analógica visual del EQ-5D muestra una interacción entre SM y actividad física, en el sentido de que los sujetos que presentan SM y practican actividad física refieren mejor autopercepción de salud, lo que refuerza la importancia de promover hábitos saludables y el tratamiento del SM desde una perspectiva interdisciplinaria.

¿Cuál fue el vínculo entre la presencia de SM y la actividad laboral en los participantes del ensayo?

Las características sociodemográficas y clínicas son una descripción del perfil más frecuente de usuario del programa de atención a la población con trastornos mentales graves de nuestro centro. Consideramos que el SM y la inactividad laboral se relacionan con el tiempo de evolución y la gravedad de la enfermedad, además de vincularse con

el hecho de que, en España, los usuarios con el grado de disminución psíquica reconocido por esquizofrenia reciben una prestación económica que en la mayoría de los casos no les permite acceder al mercado de trabajo ordinario.

En función de los hallazgos del estudio, ¿existió una asociación entre el SM y el consumo de sustancias psicoactivas o la terapia con psicofármacos?

No fue posible comprobar la asociación de SM con el consumo de sustancias psicoactivas o la terapia con psicofármacos (divididos por categorías: antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, eutimizantes, otros), probablemente por el tamaño de la muestra ($n = 76$). Además, no hemos controlado la variable consumo/abuso de sustancias psicoactivas con parámetros sanguíneos, es decir que sólo teníamos la versión del paciente acerca de si hacía uso o no de alguna sustancia. Sin embargo, el 65.8% de los sujetos presentaban dependencia de la nicotina, y esto confirma la alta prevalencia de tabaquismo en esta población. Los resultados sobre la asociación de SM y sustancias psicoactivas en la bibliografía médica son dispares. Por otra parte, hay información sobre la participación de ciertos antipsicóticos en el incremento del riesgo de alteraciones metabólicas que, añadido a hábitos poco saludables y a una predisposición genética, culmina en la aparición de SM.

Se destaca la ausencia de estudios previos de evaluación de la repercusión del SM sobre la CVRS en estos pacientes. ¿Qué aportes surgieron en el presente estudio?

Éste es un terreno poco explorado. El análisis cuantitativo de un concepto abstracto y multidimensional como la CVRS (que guarda relación con el contexto sociocultural e histórico de donde proviene el individuo) es una tarea compleja de llevar a cabo con las herramientas de las que se dispone en la actualidad y, probablemente, éste es el motivo por lo cual todavía no existe este tipo de estudios. Los hay que analizan el SM y la CVRS, el SM y la esquizofrenia, la esquizofrenia y la CVRS. La expresión de la CV/CVRS podría estar condicionada más por las limitaciones psíquicas (cuadro psiquiátrico) que por las físicas (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia u obesidad), según el instrumento utilizado. No existe un instrumento específico para evaluar el SM y la CVRS en individuos con esquizofrenia, hasta donde tenemos conocimiento. Consideramos importante la creación de instrumentos específicos, con énfasis en la versión subjetiva del individuo.

De acuerdo con su experiencia, ¿se dispone de estudios similares efectuados en países de habla hispana? ¿Cree que es posible extrapolar los resultados obtenidos a otros grupos de pacientes con afecciones de la salud mental? ¿Por qué?

Sí, de hecho hay mucho escrito sobre la prevalencia del SM y sobre la influencia de la CV y la CVRS en diversas afecciones de la salud mental en distintos países y lenguas. Hay artículos efectuados en naciones de habla hispana, pero no tenemos conocimiento de un algún artículo exactamente igual al nuestro. La novedad de nuestra investigación fue el contexto y los objetivos en especial, es decir, un estudio en el mundo real con sujetos reales en el marco de un Protocolo de Salud Física y Riesgo Metabólico creado *ad hoc* de forma interdisciplinaria (enfermería y psiquiatría) y sin la participación de la industria farmacéutica.

En relación con los aspectos académicos, ¿considera que debería incrementarse la capacitación en enfermedad cardiometabólica en la formación de los especialistas en salud mental?

Rotundamente, sí. Considero que debería incrementarse la capacitación en enfermedades orgánicas que están asociadas con los procesos psíquicos; es decir, no sólo las cardiometabólicas, como las endocrinas (por ej., las alteraciones del funcionamiento de la tiroides), los trastornos inmunitarios (como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoidea) o las dermatológicas (como la urticaria, la psoriasis o las dermatitis), sólo por citar algunas. Considero que los especialistas en salud mental, sobre todo los psiquiatras, deben tener conocimientos más amplios sobre procesos orgánicos, así como los médicos de atención primaria deben tener conocimientos sobre los procesos psíquicos que generan, involucran o modifican el curso de las enfermedades orgánicas.

No se trata de perder la especificidad de la labor de cada profesional, simplemente se trata de una mirada más global con el fin de que ésta sea realizada de forma más eficaz, menos compartimentada y más interdisciplinaria.

A modo de conclusión, por favor sugiera recomendaciones para la práctica clínica a partir de los resultados de este ensayo.

El SM es un importante problema de salud pública, especialmente en este colectivo de sujetos, dada la alta

morbimortalidad que conlleva el tratamiento con antipsicóticos, así como la propia esquizofrenia. En nuestro estudio, la asociación entre SM y actividad física refuerza la importancia de incidir sobre los hábitos de vida saludables y la necesidad de intervenciones para promover la actividad física habitual, sea de forma individualizada, en las visitas de seguimiento con el psiquiatra y la enfermera de referencia, o con la creación de programas de salud física y de prácticas deportivas en los centros de salud mental o en los centros de rehabilitación psicosocial.

Las principales motivaciones de nuestro Protocolo de Salud Física y Riesgo Metabólico fueron el interés en mejorar el pronóstico de la esquizofrenia a largo plazo, la necesidad de fomentar buenos hábitos de salud y el objetivo de minimizar el aumento de la mortalidad por la presencia de alteraciones metabólicas y cardiovasculares relacionadas con la elección de tratamiento antipsicótico. La búsqueda de una mejor CV fue el hilo conductor de esta estrategia terapéutica, al igual que la redacción de artículos científicos, la diseminación de los resultados y la sistematización del conocimiento adquirido en estos años de trabajo interdisciplinario entre psiquiatría, enfermería y medicina de familia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siic.salud.com

La Dra. Leticia Medeiros-Ferreira forma parte del Equipo del Protocolo de Salud Física y Riesgo Metabólico, junto con Jordi E. Obiols, José Blas Navarro, Antonio Zúñiga, Rosanna Romani, Juan Carlos Valdearcos y Jacobo San Miguel.

Cómo citar este artículo: Medeiros-Ferreira L. Síndrome metabólico y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esquizofrenia. Claves de Farmacología Clínica 2(1):10-2, Oct 2013.

How to cite this article: Medeiros-Ferreira L. Metabolic syndrome and health-related quality of life in patients with schizophrenia. Claves de Farmacología Clínica 2(1):10-2, Oct 2013.

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Resúmenes amplios de trabajos recientemente seleccionados de revistas, generales y especializadas, de alcance internacional.

Vantagens da bupropiona em comparação aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Journal of Psychopharmacology 22(7):792-804, Set 2008



Leuven, Bélgica

O tratamento a longo prazo é necessário nos pacientes com depressão maior (DM). Entretanto, até 60% dos pacientes com DM interrompem o tratamento durante o primeiro trimestre, sem orientação médica. Esta suspensão da medicação geralmente está associada com a sensação de melhora do quadro depressivo ou com o aparecimento de efeitos adversos. No caso dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), seu uso pode causar efeitos adversos físicos e psicológicos. Ambos podem levar, com a mesma frequência, o paciente a parar de utilizar a medicação.

A bupropiona é um fármaco antidepressivo com ação sobre os sistemas noradrenérgico e dopaminérgico, que foi desenvolvido com o objetivo de melhorar o perfil de segurança e tolerância dos antidepressivos existentes. Seu uso tem como principal objetivo evitar efeitos adversos, como disfunção sexual, ganho de peso e fadiga.

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a prevalência de disfunção sexual, ganho de peso e distanciamento emocional durante o tratamento com ISRS. Secundariamente, foi avaliada a tolerância da bupropiona, em relação à ocorrência de efeitos adversos. Por último, foram avaliados os dados sobre a reversão dos efeitos adversos induzidos pelos ISRS com a administração de bupropiona.

Foi realizada uma seleção de estudos publicados a partir da base de dados Medline e pela revisão das referências, foram incluídos apenas estudos publicados em inglês e realizados na população adulta.

Sabe-se que os ISRS e outros agentes serotoninérgicos podem causar efeitos adversos sexuais, embora, até o presente momento, a prevalência exata destes efeitos não seja conhecida. Os resultados dos estudos duplo cego e controlados com placebo indicaram prevalência de disfunção sexual significativamente maior com o uso de ISRS do que com o placebo. Em estudo transversal que incluiu 502 pacientes adultos, a prevalência da disfunção sexual com os ISRS e com os inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina (IRNS) na França e no Reino Unido foram de 39.2% e 26.6%, respectivamente. Na

maioria dos estudos, não foram encontradas diferenças significantes entre os diferentes ISRS em relação à ocorrência de disfunção sexual. Os efeitos adversos relatados pelos pacientes incluíram diminuição da libido, da excitação sexual e da duração e intensidade do orgasmo.

Em geral, não existe consenso sobre as alterações que podem ocorrer nas diferentes fases do ciclo de resposta sexual com o uso dos ISRS. Segundo diversos autores, os homens apresentam maior frequência de efeitos adversos sexuais com o tratamento antidepressivo do que as mulheres. Entretanto, as mulheres apresentam quadros mais graves. Em estudo de 2004, aproximadamente metade dos pacientes referiram que os efeitos adversos sexuais com o uso dos ISRS eram muito incômodos. Além disso, até 83.3% dos pacientes apresentaram disfunção sexual em algum momento durante três meses de tratamento. Finalmente, 27.5% dos pacientes interromperam o tratamento devido à ocorrência de efeitos adversos.

Foram avaliados os resultados de estudos randomizados e controlados com placebo, nos quais foram incluídos pacientes com depressão maior que receberam tratamento com bupropiona, placebo ou ISRS por oito semanas. A prevalência de transtornos do desejo sexual foi significativamente menor com a bupropiona do que com o placebo em um dos estudos, enquanto que nos demais estudos não foram observadas diferenças significativas entre a bupropiona e o placebo.

A avaliação dos transtornos relacionados ao orgasmo indicou maior comprometimento com o uso de sertralina, fluoxetina ou escitalopram, em comparação com o uso de bupropiona.

A bupropiona não teve diferença significativa a este respeito em comparação ao placebo. Além disso, o uso de bupropiona ou placebo se associou com maior satisfação sexual em comparação ao uso de ISRS. Segundo os autores, de acordo com os resultados avaliados, a bupropiona causa menos disfunção sexual que os ISRS.

Os autores também avaliaram os resultados de diferentes estudos sobre o uso da bupropiona no tratamento dos pacientes com disfunção sexual, na ausência de depressão. Um dos estudos incluiu pacientes com inibição do desejo ou da excitação sexual ou inibição do orgasmo. O uso da bupropiona se associou com melhora gradual e significativa do desempenho e funcionamento sexual, em comparação com o placebo. Assim, 63% dos pacientes tratados com bupropiona apresentaram melhora perceptível no funcionamento sexual, fato observado em apenas 3% dos pacientes que receberam placebo. Em outro estudo sobre o desejo sexual em mulheres pós-menopausa, observou-se que o uso de bupropiona se associou com melhora da excitação e da satisfação sexual e do orgasmo, em comparação com o placebo. Outros autores encontraram associação entre o tratamento com bupropiona e a melhora na intensidade do orgasmo nas mulheres. Quanto aos homens, a bupropiona se associou ao retardo do orgasmo e da ejaculação e ao aumento da satisfação sexual. Ao mesmo tempo, a bupropiona melhorou significativamente a disfunção erétil.

Foram avaliados os resultados de estudos abertos sobre a substituição dos ISRS por bupropiona em pacientes com efeitos adversos sexuais. Em mulheres com depressão e diminuição da libido durante o tratamento com ISRS, o

uso da bupropiona se associou com a melhora significativa da libido, da excitação e do orgasmo. Estes resultados são coincidentes com os de outros autores. Especificamente, a administração de bupropiona melhorou a função sexual e o quadro clínico de pacientes com depressão que estavam em uso de ISRS. Por último, um estudo incluiu pacientes com depressão tratados com fluoxetina e que apresentavam anorgasmia ou disfunção orgásmica. Nestes pacientes, a substituição por bupropiona se associou com melhora significativa da libido e da satisfação sexual.

O tratamento mais utilizado para pacientes com efeitos adversos sexuais induzidos por ISRS consiste na administração de bupropiona. Embora em dois estudos sobre esta estratégia não tenham observado benefícios significativos, em comparação com o placebo, em um terceiro estudo foi observada melhora significativa da frequência de atividade sexual com o uso da bupropiona, em comparação ao placebo. Os resultados de um estudo aberto indicaram que a associação de bupropiona ao tratamento com ISRS melhorou a função sexual global nas mulheres. Outros autores observaram diminuição da disfunção sexual com o uso de bupropiona em pacientes ambulatoriais tratados com ISRS. Nesse caso, a melhora ocorreu em todas as etapas do ciclo sexual, mais pronunciada em relação ao desejo e ao orgasmo. Em um estudo que incluiu 19 pacientes, a associação de bupropiona ao tratamento com ISRS ou IRNS melhorou a libido, a excitação e o orgasmo. Além disso, as melhorias significativas ocorreram em relação ao orgasmo nas mulheres e ao funcionamento sexual nos homens. Por último, no estudo que incluiu pacientes com efeitos adversos sexuais induzidos pelos ISRS, a associação de bupropiona promoveu melhora tanto nos homens como nas mulheres. Mais da metade das melhorias observadas ocorreu durante as primeiras duas semanas de tratamento com 100 a 200 mg diários de bupropiona.

De acordo com os dados disponíveis, a bupropiona não causa alterações significativas no peso corporal, no apetite ou na ingestão calórica. Os resultados obtidos em três estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo, que incluíram pacientes com depressão tratados com bupropiona durante oito semanas, indicam que o fármaco diminui o peso corporal, de forma dose-dependente. O efeito da bupropiona, em longo prazo, em pacientes com depressão, foi avaliado em estudo com uma etapa inicial de nove semanas, seguida por uma etapa de seguimento com 44 semanas de duração. A bupropiona causou redução do peso, em comparação com o placebo, principalmente nos pacientes com índice de massa corpórea maior. Outros autores avaliaram o benefício da bupropiona no tratamento de pacientes obesos sem depressão. Os resultados obtidos indicam que o uso da dose máxima de 400 mg/dia do fármaco, em combinação com uma dieta de 1 600 kcal/dia, durante oito semanas, se associou com redução média de peso de 6.4 kg, enquanto o uso do placebo se associou com redução média de 1.5 kg. Após 24 semanas de tratamento, a redução do peso corporal média com bupropiona e placebo foram de 12.5 kg e 10.7 kg, respectivamente. A bupropiona também diminuiu significativamente o desejo de consumir alimentos e a fome, em comparação com o placebo. Finalmente, em um estudo duplo-cego e controlado com placebo, que incluiu 227 pacientes obesos, a administração de 300 ou 400 mg/dia de bupropiona foi comparada com o placebo, durante 24 semanas, ambos em associação com um plano nutricional e exercícios físicos. A redução ponderal média com placebo, bupropiona 300 mg/dia e bupropiona 400 mg/dia foi de 5%, 7.2% e 10.1%, respectivamente. Os pacientes que receberam placebo inicialmente foram realocados para tratamento com bupropiona, apresentando maior redução do peso. Por outro lado, os pacientes que

receberam bupropiona continuaram o mesmo tratamento pelo período adicional de 24 semanas, sem apresentar redução adicional significativa do peso. Os autores do presente estudo destacam que em todos os estudos avaliados, a redução do peso corporal de pelo menos 5% ocorreu em uma quantidade significativamente maior de pacientes tratados com bupropiona em comparação aos que receberam placebo.

Embora seja observada associação entre o tratamento com ISRS e distanciamento emocional, até o momento não existe uma definição clara sobre este conceito. Assim, é impossível avaliar a prevalência de distanciamento emocional entre os pacientes tratados com ISRS. Nos casos descritos, observa-se diminuição da motivação e da resposta emocional relacionada com a dose utilizada. As estratégias terapêuticas propostas para os pacientes tratados com ISRS que apresentam distanciamento emocional incluem redução da dose utilizada, administração noturna da medicação, substituição do fármaco e associação de uma segunda medicação.

Até o momento não existem estudos que avaliaram a ocorrência de distanciamento emocional associado ao uso da bupropiona. De acordo com dados provenientes de pacientes com depressão que apresentam fadiga e sonolência, o tratamento com bupropiona causa melhora superior nestes sintomas em comparação aos ISRS e ao placebo. Também foi observado que a bupropiona diminui significativamente a fadiga e a falta de interesse em pacientes com depressão. O perfil de tolerância da bupropiona, em relação à ocorrência de fadiga e sonolência como efeitos adversos, é favorável, segundo diversos estudos comparativos com sertralina, fluoxetina e paroxetina. Finalmente, foi avaliado o perfil da bupropiona em relação à fadiga e sonolência como sintomas residuais em pacientes com depressão que alcançaram remissão clínica. Foi observado que o tratamento com bupropiona se associou com frequência significativamente menor de sintomas residuais como fadiga e sonolência, em comparação aos ISRS.

Não existem estudos sobre os benefícios da bupropiona na reversão do distanciamento emocional associado ao uso dos ISRS. Um estudo sugeriu que a associação de bupropiona ao tratamento com fluoxetina pode ser eficaz nos pacientes com apatia. Também foi relatada melhora da fadiga e da motivação ao associar bupropiona ao tratamento com fluoxetina ou paroxetina.

O nível de disfunção sexual associado ao uso de ISRS é maior do que aquele relacionado ao uso da bupropiona. Em segundo lugar, o tratamento em longo prazo com ISRS pode causar ganho de peso. Por outro lado, o tratamento em longo prazo com bupropiona se associou a redução pelo menos de 5% do peso corporal. Por último, os ISRS podem induzir distanciamento emocional, apatia ou fadiga, enquanto que a bupropiona é eficaz no tratamento dos sintomas depressivos relacionados à fadiga, sonolência e diminuição da energia.

 Información adicional
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136070

Comentario

Os efeitos adversos dos antidepressivos podem afetar o processo terapêutico e impedir a remissão e recuperação dos pacientes com depressão maior. Por este motivo, estes efeitos devem ser levados em conta na hora de decidir qual fármaco deve ser utilizado.

A bupropiona pode constituir uma alternativa terapêutica significativa se considerar o seu perfil favorável a efeitos sexuais adversos, aumento de peso e fadiga, em comparação com outros antidepressivos.

Escitalopram no tratamento do transtorno depressivo maior

Patient Preference and Adherence 6:853-861, 2012



Tokio, Japón

O escitalopram é um inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS) que se liga seletivamente ao transportador de serotonina. A inibição da recaptção de serotonina faz com que este neurotransmissor aumente no espaço sináptico, promovendo a atividade antidepressiva. O citalopram é um antidepressivo utilizado em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) e que possui um S-enantiômero ativo e um R-enantiômero clinicamente inativo. O escitalopram foi desenvolvido a partir do isolamento da forma ativa do S-enantiômero do citalopram. Diversos estudos demonstraram que o escitalopram inibe de forma mais potente a proteína transportadora de serotonina do que o citalopram. Em 2011, o escitalopram foi aprovado em 100 países na Europa, América do Norte e outras regiões. Esse fármaco é indicado para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de ansiedade, transtorno disfórico pré-menstrual e TDM.

O escitalopram possui alta afinidade e ação inibitória dose-dependente sobre o transporte de serotonina. Seu efeito antidepressivo está relacionado ao aumento do tempo de duração da ação da serotonina no sistema nervoso, promovido pela inibição da recaptção de serotonina no terminal pré-sináptico. Estudos que utilizaram radiofármacos demonstraram que o escitalopram tem maior seletividade pelo transportador de serotonina do que os outros ISRS. O escitalopram possui dois sítios diferentes de ligação aos transportadores de serotonina: o de maior afinidade (sítio primário) é o que controla a recaptção de serotonina nas terminações nervosas, e o de baixa afinidade (sítio alostérico) é o que promove mudanças no transportador de serotonina. Estima-se que o sítio de baixa afinidade, devido à sua ação alostérica, estabilize e prolongue o tempo de ligação do escitalopram ao sítio primário. A meia-vida de ligação do escitalopram ao seu receptor é de 130 horas, muito maior que a meia-vida da concentração plasmática desta droga, que é de 30 horas, aproximadamente. A ação alostérica parece estar envolvida no tempo prolongado de ligação do escitalopram ao sítio primário. Em relação à inibição enzimática, o escitalopram afeta principalmente a CYP2D6; outras enzimas são apenas discretamente afetadas.

Em um estudo controlado com placebo, os pacientes com TDM que receberam 10 mg de escitalopram por dia apresentaram melhora significativamente maior, após oito semanas de tratamento, do que os pacientes que receberam placebo. A escala de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS; *Montgomery-Åsberg Depression Rating*

Scale) foi utilizada para a avaliação. A partir da segunda semana de tratamento já foi observada melhora no grupo escitalopram, diferente do grupo placebo, demonstrando o rápido início da ação do escitalopram. Além disso, a taxa de remissão, definida por pontuação menor ou igual a 12 na escala MADRS, foi significativamente maior nos indivíduos que receberam escitalopram. Neste estudo, demonstrou-se que a dose de 10 mg de escitalopram é eficaz. Outros estudos também observaram que tanto a dose de 10 mg, como a de 20 mg de escitalopram promovem melhora dos pacientes em comparação com o placebo.

Seis estudos duplo-cegos e randomizados compararam o escitalopram com o citalopram, observando que o escitalopram teve eficácia igual ou maior que o citalopram. Em um dos estudos, que incluiu 149 pacientes que foram randomizados para receberem placebo, escitalopram 10 mg ou citalopram 20 mg ou citalopram 40 mg por dia, a eficácia dos fármacos foi semelhante. Em outro estudo, maior número de pacientes respondeu ao escitalopram após oito semanas do que ao citalopram. Em outro dos seis estudos mencionados, observou-se resposta após duas semanas, em 58% dos pacientes do grupo escitalopram e em 49% do grupo citalopram. Após quatro semanas, 90% dos indivíduos do grupo escitalopram (10 ou 20 mg por dia) apresentaram melhora, enquanto 86% do grupo citalopram (20 ou 40 mg) melhoraram. As taxas de remissão também foram de 74% no grupo escitalopram e 65% no grupo citalopram. Além disso, observou-se menor necessidade de aumento da dose no grupo escitalopram do que no grupo citalopram. Um estudo que incluiu 240 indivíduos não encontrou diferenças entre os grupos escitalopram e citalopram.

Uma metanálise que incluiu estudos que compararam o escitalopram com o citalopram observou que o escitalopram foi, em geral, mais eficaz que o citalopram. No entanto, outros autores não observaram superioridade do escitalopram no tratamento em curto e médio prazo, em comparação ao citalopram.

Em um estudo duplo-cego, controlado e com 24 semanas de seguimento, que comparou o escitalopram com a paroxetina em pacientes com depressão grave, o escitalopram 20 mg/dia foi mais eficaz do que a paroxetina 40 mg/dia. Porém, outro estudo, que analisou estes dois fármacos, não encontrou diferenças entre eles. Outros estudos demonstraram eficácia semelhante entre o escitalopram, a fluoxetina e a sertralina.

Em um estudo duplo-cego, com oito semanas de seguimento, que comparou escitalopram (10 a 20 mg/dia) com duloxetina (60 mg/dia), observou-se que o escitalopram foi significativamente melhor que a duloxetina de acordo com a pontuação da escala MADRS. Outro estudo semelhante apresentou os mesmos resultados. Foi demonstrado também que o escitalopram é igual ou superior à venlafaxina de liberação prolongada.

Estudos que investigaram a eficácia do escitalopram em longo prazo observaram que a taxa de remissão aumentava com o passar do tempo, sendo que na 52ª semana, ela foi de 70%. Quando foi estudado o tempo até a recorrência do quadro, observou-se que, nos pacientes que receberam tratamento de manutenção com escitalopram, a incidência de recidivas foi menor do que no grupo placebo. Em um estudo que comparou pacientes que receberam profilaxia com escitalopram por 52 semanas com um grupo placebo, observou-se 27% de recidiva no grupo escitalopram e 65% no grupo placebo.

Os pacientes com TDM geralmente apresentam boa tolerância ao escitalopram, tanto em uso por períodos curtos como no uso prolongado. Os efeitos adversos geralmente são leves e transitórios. Os mais frequentes são insônia, náuseas, sudorese excessiva, fadiga, sonolência, transtornos da espermatogênese e diminuição da libido.

Em comparação com outros ISRS, uma metanálise de 16 estudos duplo-cegos e controlados observou que o escitalopram se associou com diarreia e boca seca, entre outros efeitos, com menor frequência que os demais ISRS. Também verificou-se que o escitalopram tem menor probabilidade de causar náuseas, insônia, boca seca, vertigem, constipação, sudorese excessiva e vômitos do que os inibidores da noradrenalina e serotonina.

Sintomas de abstinência podem aparecer com a suspensão do tratamento com antidepressivos. Foi realizado um estudo detalhado sobre os sintomas de abstinência em pacientes com TDM, após 27 semanas de tratamento com escitalopram 20 mg/dia ou paroxetina 40 mg/dia. Os sintomas de abstinência foram avaliados pela escala *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms*. Após uma semana de uso de placebo, o grupo escitalopram apresentou significativamente menos sintomas de abstinência do que o grupo paroxetina.

Em uma metanálise que incluiu 34 estudos controlados sobre os ISRS, com mais de 40 000 pacientes, 2 600 indivíduos foram tratados com escitalopram. Nesta população ocorreu um suicídio seis dias após o final do tratamento. Em outro estudo, controlado com placebo, que incluiu pacientes depressivos em tratamento com escitalopram, não houve suicídios no grupo escitalopram e houve um suicídio no grupo placebo. Neste estudo não houve indícios de aumento do risco de autoagressão ou de pensamentos suicidas no grupo escitalopram, em comparação com o grupo placebo. Também, o escitalopram diminuiu a pontuação do item 10 da escala MADRS, que considera os pensamentos suicidas, e do item 3 da escala de depressão de Hamilton, que considera o mesmo tema.

Em relação à disfunção sexual, os dados sugerem que o escitalopram está associado ao aumento dos transtornos sexuais, em comparação com a bupropiona e a sertralina. Entretanto, um estudo retrospectivo pequeno, que incluiu 47 indivíduos, indicou que dois terços dos pacientes apresentaram melhora da disfunção sexual quando substituíram um tratamento prévio com outro ISRS ou com um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina e serotonina pelo uso do escitalopram. Os estudos que abordaram o aumento do intervalo QT demonstraram que o escitalopram não prolonga o QT.

O excesso de escitalopram pode causar depressão do sistema nervoso, efeitos adversos cardiovasculares e alterações eletrocardiográficas.

O TDM possui altas taxas de recidiva, motivo pelo qual a aderência ao tratamento é fundamental nos pacientes com este transtorno. Segundo uma metanálise de estudos que investigaram a aceitação de 12 antidepressivos, o escitalopram teve uma boa aceitação pelos pacientes com depressão. Os autores acreditam que a boa aderência ao escitalopram pode ser, em parte, devido ao rápido início de ação do fármaco. A melhora que os pacientes apresentam no início do tratamento parece colaborar com a boa aderência a este fármaco.

Esta revisão forneceu dados sobre a eficácia, tolerância e aceitação ao escitalopram pelos pacientes. Em termos de eficácia, este fármaco é superior ao placebo e igual ou melhor do que a paroxetina, outros ISRS e inibidores de noradrenalina e serotonina. Os pacientes apresentam boa aderência ao escitalopram devido a seu bom perfil de efeitos adversos que, quando presentes, são discretos. Além disso, os sintomas de abstinência são menos frequentes do que os da paroxetina. Somado a isto, a boa aderência observada no tratamento com escitalopram pode ser benéfica para evitar recidivas que ocorrem no TDM. Considera-se que, por todas estas vantagens, o escitalopram é um fármaco de primeira linha para o tratamento da depressão.

Uso da mirtazapina em pacientes depressivos com distúrbios do sono

Annals of Clinical Psychiatry 24(3):215-224, Ago 2012



Wingate, EE.UU.

Entre os antidepressivos de primeira linha para o tratamento de pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), está a mirtazapina. Uma das características deste fármaco é o efeito sedativo e o ganho de peso. Assim, ele é utilizado em pacientes depressivos com distúrbios do sono e diminuição do apetite e do peso. A administração de mirtazapina está associada a índices maiores de sonolência e fadiga, em comparação com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina (IRNS) e bupropiona.

O efeito antidepressivo da mirtazapina ocorre por antagonismo dos autorreceptores e heterorreceptores alfa-2 e dos receptores serotoninérgicos 5HT₂ e 5HT₃. Assim, há aumento da liberação de noradrenalina e da neurotransmissão serotoninérgica mediada pelos receptores 5HT_{1A}. O antagonismo 5HT₂ contribui promovendo o sono. De acordo com os dados disponíveis, os receptores 5HT_{2A} e 5HT_{2C} diminuem o sono REM e o sono de ondas lentas. O efeito promotor do sono promovido pela mirtazapina difere conforme o genótipo de 5HT₂, coincidente com a associação entre o antagonismo 5HT₂ e a promoção do sono. A ligação da mirtazapina aos receptores de histamina H1 também contribui para os efeitos sobre o sono. Acredita-se que os efeitos em curto prazo da mirtazapina sobre o sono estão relacionados ao antagonismo 5HT₂ e H1, enquanto que os efeitos em longo prazo estariam relacionados ao antagonismo 5HT₂. Isto é importante já que se considera que, após 7 a 10 dias de tratamento, observa-se tolerância aos efeitos anti-histamínicos da mirtazapina. Também se deve considerar que os efeitos da mirtazapina sobre o sono são dose-dependentes. Assim, a administração de até 30 mg de mirtazapina está associada a efeitos mais favoráveis, enquanto que o uso de doses maiores se associa à redução parcial da atividade anti-histamínica, relacionada ao aumento da neurotransmissão noradrenérgica.

Até o presente momento, os efeitos da mirtazapina sobre o sono em pacientes com TDM em comparação a outros antidepressivos, não são totalmente conhecidos. Esta revisão foi realizada com o objetivo de avaliar os dados disponíveis sobre os efeitos da mirtazapina sobre o sono em pacientes com TDM.

Realizada busca de estudos nas bases de dados Medline e *International Pharmaceutical Abstracts*. Foram incluídos apenas artigos que avaliaram o sono e seus componentes. Os estudos incluídos apresentaram diferentes características metodológicas e, em geral, incluíram pacientes com TDM. Os diagnósticos psiquiátricos foram realizados de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM) ou pela Classificação Internacional das Doenças (CID).

Também foram avaliados o perfil farmacológico e o perfil de segurança da mirtazapina para contextualizar os efeitos do fármaco sobre o sono.

Foram incluídos 23 estudos com duração média de 9 semanas com 171 pacientes em média. Mais da metade (57%) dos estudos foram randomizados, duplo-cegos e controlados, enquanto que 43% foram abertos. A média de idade foi de 51 anos e 66% dos pacientes eram mulheres. A dose média de mirtazapina utilizada foi de 36 mg. Na maioria dos estudos, a avaliação dos sintomas depressivos foi realizada pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D; *Hamilton Depression Rating Scale*) ou pela Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*). A mirtazapina foi significativamente superior, em comparação ao placebo, na melhora dos sintomas depressivos. Por outro lado, na maioria dos estudos controlados com outros antidepressivos, a mirtazapina não foi significativamente superior em relação aos efeitos antidepressivos. Isto indica que a atividade da mirtazapina sobre o sono não está relacionada exclusivamente a seu efeito antidepressivo.

Em 15 estudos, a avaliação do sono foi realizada pela análise dos fatores correspondentes ao sono da escala HAM-D. Nos estudos em que se aplicou este parâmetro, a mirtazapina apresentou vantagens em termos de melhora do sono, porém não houve diferença entre a mirtazapina e a amitriptilina. A imipramina teve melhora do sono superior à mirtazapina em um estudo, porém a mirtazapina foi superior à imipramina em outro estudo. Os autores concluíram que a mirtazapina e os antidepressivos tricíclicos apresentam efeito favorável sobre o sono. Por outro lado, a mirtazapina promoveu melhora significativamente maior do sono do que a venlafaxina e a paroxetina, e foi semelhante à fluoxetina. Ou seja, os resultados da análise dos fatores correspondentes ao sono da escala HAM-D indicaram que a mirtazapina, os antidepressivos tricíclicos, os IRNS e os ISRS podem melhorar o sono de pacientes com TDM. A mirtazapina não foi sistematicamente superior aos demais antidepressivos, porém foi superior a alguns deles.

Em alguns estudos utilizou-se o Questionário para Avaliação do Sono de Leeds (LSEQ; *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*), um parâmetro que permite avaliar o ponto de vista dos pacientes. Os resultados obtidos indicaram melhora significativa do sono com o uso da mirtazapina. Os parâmetros do sono que melhoraram de forma mais sistemática com o uso da mirtazapina foram a latência e a qualidade do sono. Também foi observada melhora significativa no tempo total de sono e da conduta posterior aos despertares. Tanto o citalopram como a mirtazapina melhoraram significativamente os parâmetros do sono. Além disso, a mirtazapina foi significativamente superior em relação à latência, a qualidade do sono e quanto à conduta posterior aos despertares. Os autores concluíram que a mirtazapina melhora sistematicamente a latência e a qualidade do sono em pacientes com depressão. Embora a mirtazapina tenha sido superior aos ISRS, os dados a este respeito não foram conclusivos.

Nos estudos que avaliaram objetivamente o sono, observou-se melhora significativa desde o início do tratamento com mirtazapina. A mirtazapina promoveu melhora sistemática ao se considerar eficiência do sono, tempo total de sono e período de vigília posterior ao início do sono. A melhora significativa do sono REM e dos estágios do sono ocorreu apenas em alguns estudos. A mirtazapina foi superior à fluoxetina em relação ao tempo total e à latência do sono. Outros autores observaram que, diferente da fluvoxamina, a mirtazapina normalizou o sono REM. Pode-se concluir que o uso de parâmetros objetivos para avaliação do sono permite observar a melhora sistemática do tempo total e da eficiência do sono com o uso da mirtazapina. Por outro lado, a mirtazapina não teve efeito

sistemático sobre os estágios do sono. A comparação entre os efeitos da mirtazapina e os efeitos dos ISRS e dos IRNS demonstrou superioridade significativa da mirtazapina quanto à melhora do sono, avaliada subjetivamente. Também, em um estudo comparativo com ISRS, a mirtazapina melhorou significativamente os parâmetros objetivos do sono. Assim, pode-se inferir que a mirtazapina promove melhora principalmente da latência, do tempo total e da qualidade do sono.

De acordo com os resultados obtidos, os efeitos da mirtazapina sobre o sono não podem ser explicados apenas por sua eficácia antidepressiva. De modo geral, considera-se que a mirtazapina possui eficácia antidepressiva semelhante à dos antidepressivos tricíclicos, dos ISRS e dos IRNS. Também se observou que a mirtazapina tem início de ação mais rápido que os ISRS, o que está associado com melhora mais rápida do sono. Apesar disso, os benefícios da mirtazapina sobre o sono não se limitam apenas às primeiras semanas de tratamento.

Os benefícios da mirtazapina sobre o sono em pacientes com TDM foram observados no presente estudo e em estudos prévios. Deve-se considerar que a mirtazapina também pode afetar o sono, o nível de energia e a concentração negativamente. Assim, o tratamento dos pacientes com TDM deve ser individualizado. O índice de sonolência associado à mirtazapina observado nos estudos foi de 12% a 62%, enquanto que os índices de fadiga e sedação excessiva foram de 2% a 36% e de 4% a 8%, respectivamente. Também foi relatado que o uso de mirtazapina se associa com índices significativamente maiores de sonolência, sedação e fadiga que o placebo. Ou seja, a mirtazapina provoca sedação, sonolência e fadiga, que podem representar problemas em alguns pacientes. A frequência destes efeitos adversos foi maior com a mirtazapina do que com os ISRS e semelhantes à dos antidepressivos tricíclicos.

A mirtazapina é uma opção de primeira linha para o tratamento dos pacientes com TDM, porém pode ser inadequada em alguns casos. A mirtazapina tem o potencial de causar ganho de peso significativo, que pode ser benéfico em pacientes com diminuição do apetite e prejudicial naqueles obesos, com diabetes ou com distúrbios metabólicos. Do mesmo modo, a mirtazapina não é adequada para o tratamento de pacientes com depressão atípica, já que este quadro está associado a aumento do peso e sonolência. A mirtazapina deve ser utilizada preferencialmente em pacientes com TDM não obesos e com distúrbios do sono. Não é recomendado o uso da mirtazapina em pacientes com distúrbios primários do sono. Também não se recomenda a associação sistemática de mirtazapina com outros agentes sedativos com o objetivo de promover o sono.

A mirtazapina pode melhorar o sono em pacientes com TDM. Os efeitos do fármaco sobre o sono são significativamente superiores aos do placebo. Por outro lado, seus efeitos são semelhantes aos dos antidepressivos tricíclicos. Em comparação aos ISRS e aos IRNS, a mirtazapina está associada à menor probabilidade de piorar o sono, porém gera sedação com maior frequência. De acordo com os resultados de diferentes estudos, a mirtazapina melhora a eficiência, tempo total e qualidade do sono de pacientes com TDM. Estes benefícios foram, em geral, superiores aos observados com outros antidepressivos. São necessários estudos adicionais a respeito dos efeitos da mirtazapina sobre o sono de pacientes com TDM. De todo modo, pode-se afirmar que a mirtazapina é um fármaco antidepressivo eficaz e que também melhora o sono, o que representa uma vantagem na comparação com outros antidepressivos. Por outro lado, a mirtazapina pode causar efeitos adversos relacionados à sedação, que devem ser considerados na hora de escolher o tratamento do paciente com TDM.

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.

■ **ACA 2013 Autoimmunity Congress Asia**

Hong Kong, República de China
20 al 22 de noviembre de 2013
www2.kenes.com/autoimmunity2013

■ **9th International Congress on Autoimmunity**

Niza, Francia
26 al 30 de marzo de 2014
www.autoimmunity-network.com

■ **2nd Annual Biosimilars & Biobetters Congress 2014**

Londres, Reino Unido
3 y 4 de abril de 2014
www.biosimilars-congress.com

■ **European Society of Toxicology In Vitro 2014 International Congress**

Egmond aan Zee, Países Bajos
10 al 13 de junio de 2014
www.estiv2014.org
congress@estiv2014.org

■ **17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology**

Ciudad del Cabo, Sudáfrica
13 al 18 de julio de 2014
www.wcp2014.org

■ **XVI Congreso Argentino de Neuropsiquiatría
12º Congreso Latinoamericano de Neuropsiquiatría**

Buenos Aires, Argentina
20 al 22 de agosto de 2014
ana@fibertel.com.ar
<http://www.neuropsiquiatria.org.ar/espanol/index.asp>

■ **ESICM 2014 European Society of Intensive Care Medicine**

Barcelona, España
26 de septiembre al 1 de octubre de 2014
www.esicm.org

■ **19th Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP)**

Adelaide, Australia
26 al 28 de noviembre de 2014
www.iscp2014.com

