

## Mirtazapina en trastorno depresivo mayor: revisión crítica de la evidencia científica

### Mirtazapine in major depressive disorder: a critical review of scientific evidence.

Jesús Ramírez-Bermúdez,<sup>1</sup> Jorge Aldrete-Velasco,<sup>2</sup> Mercedes Scarlett Enríquez-Ramos,<sup>3</sup> Benjamín Camacho-Silva<sup>4</sup>

#### Resumen

El trastorno depresivo mayor es una afección caracterizada por un patrón clínico en el que los síntomas emocionales cardinales (el ánimo depresivo y la anhedonia) se acompañan de alteraciones cognitivas y somáticas que producen un marcado deterioro funcional, así como un malestar subjetivo clínicamente significativo. En este artículo, se revisa la neurobiología de este trastorno y de los efectos terapéuticos de mirtazapina, un antidepresivo que actúa simultáneamente en los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico. Por su mecanismo de acción, la mirtazapina potencia la liberación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central. En la actualidad, los meta-análisis muestran que mirtazapina es uno de los tratamientos más eficaces en pacientes con trastorno depresivo mayor. Además, se ha estudiado la eficacia y la seguridad de mirtazapina en poblaciones especiales, incluyendo personas de la tercera edad y pacientes con comorbilidades.

**PALABRAS CLAVE:** Antidepresivos; mirtazapina; trastorno depresivo mayor; anhedonia; cognitivo; neurotransmisor.

#### Abstract

Major depressive disorder is a clinical entity characterized by a clinical pattern with a core of emotional symptoms (depressed mood and anhedonia), accompanied by cognitive and somatic alterations that produce a marked functional disturbance, as well as significant discomfort. This article reviews the neurobiology of the disorder, and the therapeutic effects of mirtazapine, an antidepressant that acts simultaneously on the noradrenergic and serotonergic systems. Due to the mechanism of action, mirtazapine enhances the release of these neurotransmitters in the central nervous system. Current meta-analysis show that mirtazapine is one of the most effective treatments in the approach to patients with Major depressive disorder. Additionally, its efficacy and safety have been studied in special populations, including the elderly and patients with comorbidities.

**KEYWORDS:** Antidepressants; Mirtazapine; Major depressive disorder; Anhedonia; Cognitive; Neurotransmitters.

<sup>1</sup> Psiquiatra con posgrado en Neuropsiquiatría y doctorado en Ciencias Médicas por la UNAM. Profesor titular del posgrado en Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores (CONACYT).

<sup>2</sup> Médico internista.

<sup>3</sup> Médico cirujano.

**Recibido:** 18 de septiembre 2020

**Aceptado:** 11 de octubre 2020

#### Correspondencia

Jesús Ramírez Bermúdez  
jesusramirez@yahoo.com.mx

#### Este artículo debe citarse como:

Ramírez-Bermúdez J, Aldrete-Velasco J, Enríquez-Ramos MS, Camacho-Silva B. Mirtazapina en trastorno depresivo mayor: revisión crítica de la evidencia científica. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 62-77.

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.4774>

## Trastorno depresivo mayor

### Cuadro clínico

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por un patrón clínico conformado por síntomas emocionales, cognitivos y somáticos. Para establecer el diagnóstico se requiere la coexistencia de al menos uno de los dos síntomas cardinales: 1) ánimo deprimido y 2) anhedonia (pérdida de interés por actividades placenteras). El diagnóstico de trastorno depresivo mayor requiere que los síntomas coexistan todos los días, durante la mayor parte del día, por un periodo de dos semanas o más, en conjunción con alteraciones cognitivas y somáticas que producen un significativo deterioro funcional.<sup>1,2</sup>

Además de las alteraciones en el estado de ánimo (depresivo y anhedonia persistentes), el paciente con trastorno depresivo mayor experimenta cambios en las funciones neurovegetativas (pérdida o aumento del apetito, reducción del peso corporal, alteraciones en los patrones del sueño), en la cognición (sentimientos inapropiados de culpa o de temor, reducción de la autoestima, dificultades para la concentración, la memoria y la toma de decisiones) y en la actividad psicomotora (por agitación o por retraso).<sup>3,4</sup> En esta pléyade de síntomas ocupan un lugar preponderante los pensamientos recurrentes acerca de la muerte y las ideaciones suicidas.<sup>2,4</sup>

En función de los criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor (que se puntualizarán en el siguiente apartado), el ánimo depresivo y la anhedonia, acompañada por 4 o más síntomas adicionales, involucra más de 60 signos y síntomas que pueden generar combinaciones distintas, lo que debe mencionarse para insistir en el amplio cortejo sintomático del trastorno depresivo mayor.<sup>5</sup>

Aun con lo anterior, el trastorno depresivo mayor se diferencia del trastorno distímico (depresión

crónica de bajo grado durante más de 50% de días durante 2 o más años)<sup>1</sup> y de los trastornos bipolares (para los que es definitorio el antecedente de episodios maníacos o hipomaniacos).<sup>1,3</sup> Debido a que los episodios de manía o hipomanía están ausentes en el trastorno depresivo mayor, suele denominarse a este último trastorno depresivo unipolar.<sup>1,3</sup>

El trastorno depresivo mayor está formado por episodios –a cada uno de los cuales se le concibe como episodio depresivo mayor– y, si bien puede manifestarse mediante uno solo de éstos, frecuentemente el cuadro clínico del trastorno depresivo mayor adopta un patrón crónico y está constituido por la recurrencia de múltiples episodios depresivos mayores.<sup>4,5</sup>

### Criterios diagnósticos

Existe una coincidencia casi puntual entre los criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor expuestos en la quinta edición del *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5, 2013) y los contenidos en la undécima revisión de la *International Classification of Diseases* (CIE-11, 2018) (**Cuadro 1**), excepto porque en el DSM-5 se establece la distinción entre el trastorno depresivo mayor y los datos indicativos de trastorno bipolar; además, en el DSM-5 se insiste en las repercusiones clínicas negativas del trastorno depresivo mayor sobre el funcionamiento personal y social; en contraparte, en la CIE-11 se especifica que debe excluirse como factor causal de trastorno depresivo mayor el sentimiento de duelo.<sup>5,6</sup>

### Repercusión epidemiológica y en la calidad de vida relacionada con la salud

La prevalencia mundial de trastorno depresivo mayor es superior a 4%, con efecto mayor en el sexo femenino respecto del masculino. Del total de personas de cualquier edad que padecen

**Cuadro 1.** Trastorno depresivo mayor: criterios diagnósticos (DSM-5, 2013; CIE-11, 2018)<sup>5,6</sup>

Criterios incluidos en el DSM-5	Los criterios marcados con + están incluidos también en la CIE-11
<b>A.</b> Presencia de 5 o más de los siguientes síntomas durante 2 semanas o más, con cambios respecto del funcionamiento previo; por lo menos uno de los síntomas es <b>(1)</b> estado de ánimo deprimido o <b>(2)</b> pérdida de interés o de placer: <sup>a</sup>	
<b>1.</b> Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días <sup>b</sup>	+
<b>2.</b> Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días	+
<b>3.</b> Disminución o aumento del apetito casi todos los días y aumento o disminución de más de 5% del peso corporal en un mes, sin hacer dietas <sup>c</sup>	+
<b>4.</b> Insomnio o hipersomnia casi todos los días	+
<b>5.</b> Agitación o retraso psicomotor casi todos los días	+
<b>6.</b> Fatiga o pérdida de energía casi todos los días	+
<b>7.</b> Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días <sup>d</sup>	+
<b>8.</b> Disminución de la capacidad para concentrarse o tomar decisiones, casi todos los días	+
<b>9.</b> Pensamientos recurrentes de muerte (no solo miedo a morir), ideaciones suicidas o planes específicos para cometer suicidio	+
<b>B.</b> Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en el desempeño social, laboral y en otras áreas importantes del funcionamiento <sup>e</sup>	
<b>C.</b> El episodio no puede atribuirse a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.	+
<b>D.</b> El episodio depresivo mayor no se explica mejor por trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	
<b>E.</b> Nunca ha habido un episodio maniaco o hipomaniaco <sup>f</sup>	

CIE-11: undécima revisión de la *Clasificación internacional de enfermedades (International Classification of Diseases, 11<sup>th</sup> revision)*. DSM-5: quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition)*.

<sup>a</sup> Sin incluir síntomas claramente atribuibles a otra afección médica.

<sup>b</sup> En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.

<sup>c</sup> En niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.

<sup>d</sup> Descartando el simple autorreproche o la culpa por hallarse enfermo.

<sup>e</sup> La conjunción de los criterios A a C constituye por sí sola un episodio depresivo mayor.

<sup>f</sup> Esta exclusión no aplica cuando todos los episodios maníacos o hipomaniacos pueden atribuirse al uso de una sustancia o a los efectos fisiológicos de otra afección médica.

trastorno depresivo mayor, 5.1% son mujeres y 3.6% hombres; entre personas de 55 a 74 años, la mayor proporción de pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor es también del sexo femenino (7.5 vs. 5.5%).<sup>7</sup> En México, la prevalencia del trastorno depresivo mayor a lo largo de la vida se ha calculado en 7.2%.<sup>8</sup>

En menores de 15 años, la prevalencia de trastorno depresivo mayor es baja (menos de 1%), pero se incrementa a 4-5% durante la adolescencia.<sup>2</sup> En las poblaciones jóvenes, la existencia de trastorno depresivo mayor incrementa 5 veces el riesgo de conductas suicidas y, de hecho, el suicidio asociado con trastorno depresivo

mayor es el principal factor de muerte entre los adolescentes.<sup>4</sup>

Los estragos inducidos por el trastorno depresivo mayor guardan una relación directa con el aumento en los índices de obesidad, tabaquismo y abuso de sustancias.<sup>2</sup> Asimismo, los pacientes con trastorno depresivo mayor tienen mayor riesgo de recrudescimiento del cáncer, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas, fibromialgia, infecciones, síndrome de fatiga crónica o síndrome de intestino irritable.<sup>4</sup> En esas enfermedades, el trastorno depresivo mayor es un factor decisivo de mal pronóstico y viceversa: en una relación bidireccional –un círculo vicioso patológico, difícil de romper–, la existencia de esas enfermedades potencia el riesgo de trastorno depresivo mayor.<sup>4</sup>

En estudios efectuados por instituciones nacionales e internacionales, la prevalencia global de trastorno depresivo mayor en México varía entre 4.2 y 7.9%; el trastorno afecta principalmente a mujeres: 5.8 vs. 2.5%.<sup>7,9</sup> En la población femenina mexicana de 41.2 ± 12.1 años de edad, el desencadenante central del trastorno depresivo mayor es la violencia intrafamiliar (en 47.8% de casos).<sup>10</sup> Se ha reportado que, entre los adolescentes mexicanos de 13 a 19 años de edad, la prevalencia de trastorno depresivo mayor sería cercana a 38% (de esta alta proporción, 54% serían mujeres y 46% hombres).<sup>10</sup>

También en México más de 50% de los suicidios registrados son cometidos por personas con trastornos depresivos y las tasas de mortalidad referentes a suicidios atribuibles al efecto del trastorno depresivo mayor, analizadas por sexo, son sumamente contrastantes: de cada 100,000, 8.1 hombres y 1.7 mujeres consuman actos autodestructivos.<sup>11</sup>

### Fisiopatología

El trastorno depresivo mayor es un trastorno singularmente complejo, resultante del efecto global de factores que se entrelazan y se entretajan hasta constituir una afección dotada de facetas múltiples; con un propósito metodológico y heurístico se citan a continuación (por separado) factores cuya interacción equipotente contribuye a la etiopatogenia del trastorno depresivo mayor.

### Factores genéticos

Los genes *Tph1* y *Tph2* codifican la actividad de la enzima triptófano-hidroxilasa (TPH), encargada del control de la velocidad en la biosíntesis de serotonina; los polimorfismos en un solo nucleótido de estos genes se han relacionado con alteraciones en el ritmo circadiano y aumento en el riesgo de suicidio (*Tph1*) y con mayor prevalencia de suicidios consumados asociados con trastorno depresivo mayor (*Tph2*).<sup>2</sup>

En la región promotora del gen que codifica a los transportadores de serotonina (*5-HTT*) pueden ocurrir variaciones alélicas de acortamiento o de elongación.<sup>2</sup> Esta variabilidad alélica condiciona la tipificación de diferentes genotipos (menos o más resistentes ante estímulos estresantes), en forma tal que la suma de eventos estresantes aumentaría en 15% el riesgo de trastorno depresivo mayor entre los individuos con genotipo L/L; en quienes tienen genotipo S/L el riesgo sería de 25% y entre los del genotipo S/S el riesgo de trastorno depresivo mayor se elevaría hasta 40%.<sup>4,12</sup>

### Factores anatomopatológicos

Por medio de recursos imagenológicos y análisis *post mortem* se han documentado alteraciones cerebrales –de tipo estructural o funcional– promotoras del trastorno depresivo

mayor y de las repercusiones fisiopatológicas de éste.<sup>2</sup> Estas alteraciones consisten, *grosso modo*, en: 1) reducciones del volumen de materia gris y de la densidad glial en la corteza prefrontal del hipocampo, asociadas con la hipercortisolemia observada en pacientes con depresión; 2) alteraciones en la activación del sistema de recompensa durante tareas de toma de decisiones, que depende del mesolímbico de dopamina.<sup>13</sup> Este sistema funciona como mediador de la respuesta de recompensa ante estímulos placenteros: comida, sexo, efectos de fármacos, drogas recreativas u otras sustancias, y 3) descensos en la densidad neuronal del *locus coeruleus*, observada en suicidas y en pacientes con depresión.<sup>2</sup>

Se ha observado, asimismo, que en pacientes con depresión que no alcanzan la remisión durante el tratamiento antidepressivo, ocurre reducción en el volumen de la región prefrontal, de acuerdo con estudios de volumetría por resonancia magnética.<sup>14</sup>

### Mecanismos moleculares

La hipótesis acerca de la disfunción del sistema serotoninérgico como factor causal de depresión surgió al observar que los antidepressivos prescritos durante el decenio de 1990 reducían los síntomas depresivos y “revivían” la actividad monoaminérgica cerebral (“disminuida” en los pacientes deprimidos).<sup>2</sup> Aunque en algún momento fue cuestionada por simplista o reduccionista, esta hipótesis se ha ubicado de nuevo en la palestra del debate a raíz de la información recabada mediante: 1) estudios de imagen: déficit en las concentraciones cerebrospinales de metabolitos de la serotonina en individuos impulsivos, agresivos y con ideaciones suicidas; inducción de síntomas depresivos mediante reducción en las concentraciones de triptófano (precursor ácido de la serotonina); descenso de receptores 1-A de histamina en el cerebro

de pacientes con depresión,<sup>2</sup> y 2) análisis *post mortem*: reducción en la población de transportadores de serotonina en el tejido cerebral de personas deprimidas o suicidas; aumento en el número de autorreceptores de serotonina de tipo 1-A en el núcleo dorsal del rafo de suicidas que, en vida, habían padecido trastorno depresivo mayor.<sup>3</sup>

### Factores de neuroplasticidad

En personas con trastorno depresivo mayor, el estrés agudo o crónico reduce la expresión y la liberación de neurotrofinas, como el factor de crecimiento nervioso (NGF: *nerve growth factor*) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*); a su vez, la reducción en las concentraciones de estas neurotrofinas inhibe la neurogénesis y trastorna la neuroplasticidad cerebral; el resultado final de todo ello es la atrofia de áreas de la corteza prefrontal y el hipocampo que participan en las funciones cognitivas y el control del estado de ánimo.<sup>3,4,15</sup>

### Estado proinflamatorio

La detección de concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR), interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6), y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) es frecuente en pacientes con trastorno depresivo mayor; estas citocinas interfieren con la actividad normal de las neurotrofinas; en otras palabras, el estado proinflamatorio registrado en pacientes con trastorno depresivo mayor contribuye a la disminución de la neurogénesis (y, por tanto, altera la neuroplasticidad), lo que a la larga se traduce en neurodegeneración y alteraciones en el funcionamiento inmunitario capaces de inducir daños directos en las células gliales y en las neuronas.<sup>2</sup> Asimismo, las altas concentraciones de citocinas proinflamatorias activan la liberación del factor liberador de corticotropinas (CRF: *corticotropin-releasing factor*) para producir hiperactividad del eje hipotálamo-

pituitario-adrenal, elevar las concentraciones de glucocorticoides, aumentar la recaptura de serotonina y alterar el funcionamiento del sistema serotoninérgico.<sup>11</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor se enfoca en el control de los síntomas, la recuperación de la funcionalidad y la prevención de recaídas; para el logro de estas metas, los abordajes individualizados y multimodales cuentan con perfiles más favorables de eficacia y seguridad-tolerabilidad.<sup>16</sup> Pese a que aún no se dispone de estrategias totalmente eficaces para la profilaxis de los episodios de depresión, son útiles las medidas tendientes al control del estrés, la mejoría de la resiliencia y la elevación de la autoestima, junto con el apoyo de familiares y amigos, y el apoyo profesional de larga duración.<sup>17</sup> Para el tratamiento convencional no farmacológico del trastorno depresivo mayor se han utilizado recursos provenientes de la herbolaria –que, aunque se les atribuye un bajo potencial de efectos secundarios, con muy raras excepciones se han evaluado en estudios científicos bien diseñados y controlados–,<sup>2</sup> y actualmente se recurre al ejercicio y diferentes modalidades de psicoterapia (con insistencia en la psicoterapia cognitivo-conductual)<sup>1,3,4,18</sup> y terapias somáticas (**Cuadro 2**).<sup>1,2,3,9,11,16,19,20,21</sup> En nuestra época, son de uso generalizado las estrategias farmacológicas.<sup>1,3</sup> **Cuadro 3**

### Farmacología básica y clínica

#### Estructura química, mecanismo de acción y efectos fisiológicos

La mirtazapina tiene una estructura química tetracíclica y cuenta con un perfil farmacológico distinto al de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).<sup>22</sup>

A diferencia de los ISRS y de los antidepresivos que inhiben la recaptura de noradrenalina o de serotonina y noradrenalina –ISRN e IRSN, respectivamente–, la mirtazapina potencia la liberación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central.<sup>16</sup> De ahí que se le considere un antidepresivo atípico dual<sup>3</sup> con actividad selectiva específica en ambos sistemas: el noradrenérgico y el serotoninérgico.<sup>3,23,24</sup>

Además de antagonizar en forma selectiva y potente los autorreceptores y heterorreceptores adrenérgicos y serotoninérgicos  $\alpha$ -2 en el nivel central, la mirtazapina antagoniza a los receptores de histamina, en el nivel periférico a los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 y moderadamente a los receptores muscarínicos.<sup>23-26</sup>

La antagonización sobre éstos y otros receptores explica los efectos terapéuticos de la mirtazapina: rápido inicio de acción y eficacia para la reducción de los síntomas depresivos (actividad en los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico),<sup>23,27</sup> efectos sedantes y relajantes en pacientes con trastorno depresivo mayor (actividad en los receptores de histamina), mejoría de la calidad del sueño (actividad en los receptores de serotonina) y alivio del dolor (actividad en los receptores opioides).<sup>23,26,27,28</sup>

La moderada actividad de la mirtazapina en los receptores muscarínicos se relaciona con baja incidencia de efectos secundarios anticolinérgicos. Su actividad periférica en los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 puede llegar, aunque pocas veces, a desencadenar hipotensión ortostática.<sup>23</sup>

En un estudio clínico efectuado en 2016 se concluyó que la mirtazapina es eficaz para reducir tempranamente los síntomas globales del trastorno depresivo mayor y mejorar el estado de alerta (sobre todo al despertar) y que esta mejoría temprana es predictora de remisión de la enfermedad.<sup>26</sup>

**Cuadro 2.** Estrategias para el tratamiento convencional no farmacológico del trastorno depresivo mayor<sup>1,2,3,9,11,16,19,20,21</sup>**Herbolaria<sup>2</sup>**

- Desde tiempos antiguos, se ha usado una gran variedad de hierbas para tratar la depresión; se les atribuye un bajo potencial para efectos secundarios.
- Sin embargo, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) es la única aprobada para tratar la depresión leve a moderada, debido a la actividad antidepresiva de sus dos flavonoides constituyentes: la hipericina y la hiperforina.

**Psicoterapias<sup>1,3,11,9,19,20,21</sup>**

- Incluye como modalidades: autoayuda guiada, entrenamiento para la solución de problemas, psicoterapia de apoyo (o terapia de consejo), psicoterapias dinámicas breves enfocadas en las emociones, técnicas de relajación, terapia cognitiva y terapia conductual (y cognitivo-conductual, la más estudiada e investigada hasta la fecha), terapia interpersonal, terapia con inclusión de la pareja, terapia familiar.
- Aunque por sí solas tienen, en general, eficacia marginal, proporcionan un buen marco de actuación, son bien aceptadas por los pacientes y reducen la estigmatización.
- Se han publicado resultados aceptables empleando la terapia cognitivo-conductual, con la que se han obtenido resultados semejantes a los logrados con tratamiento farmacológico.
- Se recomienda la combinación de intervenciones psicoterapéuticas y programas de ejercicio físico estructurado.
- Se recomienda la combinación de psicoterapia y farmacoterapia para optimizar el tratamiento.

**Terapias somáticas<sup>1,2,3,16</sup>**

- Incluyen: fototerapia para pacientes con depresión estacional, estimulación magnética transcraneal, estimulación del nervio vago y terapia electroconvulsiva.
- Aun cuando la terapia electroconvulsiva genera alteraciones cognitivas o amnesia transitorias, ha demostrado alta eficacia en pacientes con cuadros depresivos especialmente resistentes.
- La estimulación del nervio vago ha demostrado tasas de remisión de solo 14% en trastorno depresivo mayor leve a moderado, acompañadas por un bajo índice de efectos secundarios, y su aplicación requiere la implantación quirúrgica de un dispositivo cuya batería tiene una vida útil de entre 7 y 10 años.
- Aunque tiene un perfil de seguridad-tolerabilidad favorable, la estimulación magnética transcraneal produce beneficios solo en el corto plazo.

La síntesis química de la molécula de mirtazapina ocurrió en 1989; en 1994, fue aprobada en los Países Bajos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor y en 1996 la FDA de Estados Unidos ratificó su aprobación para esta indicación terapéutica.<sup>23,29</sup>

La mirtazapina ha demostrado eficacia antidepresiva equiparable a la de los ISRS y los IRSN; sin embargo, en la etapa inicial del tratamiento, sus efectos terapéuticos son más significativos que la de sus comparativos.<sup>28</sup>

**Farmacología clínica**

El múltiple mecanismo de acción de la mirtazapina y su comportamiento farmacológico característico (**Cuadro 4**) permiten entender las cualidades observadas en la investigación clínica: un inicio de acción rápido, tasas de

respuesta más altas que las observadas con la mayor parte de los fármacos antidepresivos, tasas de remisión en la etapa inicial del tratamiento (incluso a las dos semanas) superiores a las de ISRS e IRSN, y un perfil de seguridad y tolerabilidad manejable.<sup>23,27,30,31,32</sup> Asimismo, la mirtazapina es una opción terapéutica valiosa para el paciente con trastorno depresivo mayor en vista de su bajo potencial de interacciones medicamentosas.<sup>1</sup>

**Principales efectos secundarios**

Los efectos secundarios más frecuentemente relacionados con la administración de mirtazapina son: sedación (54%), xerostomía (25%), aumento del apetito (17%), incremento en las concentraciones plasmáticas de colesterol total (12%), estreñimiento (13%), ganancia de peso (12%) y mareo (7%).<sup>1,16,27,29</sup> En menor porcentaje que

**Cuadro 3.** Fármacos prescritos con mayor frecuencia para el tratamiento convencional del trastorno depresivo mayor<sup>1,3</sup>

Grupo farmacológico	Representantes	Ventajas	Efectos secundarios frecuentes
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suele prescribirse para la primera línea de tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apatía, cefalea, diaforesis, disfunción sexual, disminución del apetito, insomnio, mareo, náuseas, nerviosismo, pérdida de peso, sedación</li> <li>Estos efectos son más prominentes en tratamientos prolongados</li> </ul>
Inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina (ISRN)	Reboxetina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eficacia antidepressiva demostrada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efectos anticolinérgicos leves y taquicardia</li> </ul>
Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN)	Desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Útiles en pacientes resistentes a ISRS y en algunas formas de dolor crónico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semejantes a los producidos por los ISRS (aplica también la advertencia acerca de su prescripción en tratamientos prolongados)</li> </ul>
Antidepressivos tricíclicos o tetracíclicos	Amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Son los antidepressivos más antiguos (actualmente, han dejado de ser la primera línea de tratamiento); eficaces contra el dolor crónico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antiadrenérgicos: cardiotoxicidad (en sobredosis), disfunción sexual, efectos en la conducción cardíaca semejantes a los de los antiarrítmicos de clase 1A, hipotensión postural, mareo, reducción del umbral convulsivo, taquicardia</li> <li>Anticolinérgicos: alteraciones cognitivas y de memoria, estreñimiento, hipertermia, retención urinaria, taquicardia sinusal, visión borrosa, xerostomía</li> <li>Antihistamínicos: aumento del apetito, aumento de peso, hipotensión, sedación</li> </ul>
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	Fenzilina, isocarboxacida, selegilina, tranilcipromina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Útiles en 59 a 71% de pacientes con depresión atípica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de peso, disfunción sexual, hipotensión ortostática, insomnio, sedación</li> <li>Síndrome serotoninérgico: inicio súbito de hipertermia, hipertensión arterial y taquicardia, con riesgo potencial contra la vida</li> <li>En la actualidad, poco populares debido a que su administración exige concomitantemente una dieta libre de tiramina</li> </ul>
Antidepressivos atípicos	Bupropión, nefazodona, trazodona	<ul style="list-style-type: none"> <li>Útil en programas de abolición del tabaquismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agitación, aumento en el riesgo de convulsiones, cefalea, estreñimiento, insomnio, náuseas, temblor, xerostomía</li> </ul>

los previos: hipotensión y síndrome de piernas inquietas.<sup>1,27</sup>

En pacientes con agitación o ansiedad, la mirtazapina mejora la continuidad y la calidad del sueño y contribuye a la resincronización del ritmo

circadiano.<sup>16,27,33</sup> El tratamiento de largo plazo con mirtazapina incrementa –principalmente en pacientes ancianos, con alteraciones cerebrales de base o con alteraciones postraumáticas del sueño– el riesgo de caídas derivado de la sedación y la incidencia de delirios y pesadillas.<sup>26,27</sup>

**Cuadro 4.** Mirtazapina: comportamiento farmacológico<sup>23,31,32</sup>

Absorción y biodisponibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La absorción es rápida, completa y no afectada por la ingestión de alimentos</li> <li>• A los 5 días de la dosis inicial, se alcanzan concentraciones en estado estacionario correspondientes a una biodisponibilidad de 50%</li> <li>• En comparación con varones y pacientes jóvenes, en mujeres y pacientes ancianos las concentraciones y la biodisponibilidad son mayores</li> </ul>
Volumen de distribución	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante el estado estacionario, 107 ± 42 L</li> </ul>
Unión a proteínas plasmáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ~ 85%</li> </ul>
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepático de primer paso y adicionalmente en las mucosas intestinales</li> <li>• Las principales vías son la desmetilación y la hidroxilación, seguidas de glucuronidación</li> <li>• El sistema enzimático CYP3A induce la formación de metabolitos N-desmetil y N-óxido</li> </ul>
Depuración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En hombres jóvenes, 31 L/h y más lenta en pacientes ancianos</li> <li>• Reducida en 30% en insuficiencia renal o hepática moderadas y en 50% en hepatopatía o nefropatía severas</li> </ul>
Eliminación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principalmente renal (75%) y en heces fecales (15%)</li> </ul>
Vida media terapéutica útil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 a 40 h (37 h en mujeres y 26 h en hombres)</li> </ul>

En comparación con los antidepresivos convencionales, la mirtazapina genera muy bajos índices (menos de 1%) de efectos, como agitación, insomnio, eventos cardiovasculares o disfunción sexual; de entre todos los antidepresivos disponibles, la mirtazapina es el menos asociado con este último efecto.<sup>1,16,33</sup>

#### **Interacciones con otros fármacos y con otras sustancias**

La mirtazapina dispone de un bajo potencial para la interacción clínicamente significativa con otros fármacos. La administración concomitante de cimetidina incrementa las concentraciones plasmáticas de mirtazapina; por el contrario, la coadministración de carbamazepina las reduce, sobre todo al inicio del tratamiento.<sup>31</sup> Si bien aún no se dispone de datos suficientes acerca de los efectos de la combinación de mirtazapina con inhibidores de la monoaminoxidasa, por lo general se desaconseja la administración combinada de estos dos agentes. También se desaconseja la administración concomitante de diazepam, porque la combinación de ésta con mirtazapina reduce significativamente la destreza motora y cognitiva. Este mismo efecto

se observa en pacientes tratados con mirtazapina que consumen bebidas con contenido alcohólico.<sup>32</sup>

#### **Efectos de mirtazapina en adultos con trastorno depresivo mayor**

Los resultados de metanálisis, revisiones y revisiones sistemáticas acerca de la farmacología y el perfil de eficacia y seguridad-tolerabilidad de mirtazapina publicados durante los últimos 20 años permiten establecer las conclusiones resumidas en el **Cuadro 5**.<sup>30,34-43</sup>

#### **Efectos en pacientes con cardiopatías**

La advertencia acerca de la prescripción cautelosa de mirtazapina a pacientes con cardiopatías, o con riesgo de ellas, se basa en los efectos cardiovasculares producidos directamente por este antidepresivo,<sup>44,45</sup> los mediados por los efectos secundarios intrínsecamente relacionados con la administración de mirtazapina<sup>30,44,45</sup> y los derivados de la coadministración con clonidina.<sup>46,47</sup> La mirtazapina es, en general, segura para los pacientes con cardiopatía ya establecida.<sup>47</sup> Aunque no incrementa significativamente la

**Cuadro 5.** Perfil farmacológico, de eficacia y de seguridad-tolerabilidad de la mirtazapina durante el tratamiento de pacientes adultos con trastorno depresivo mayor: resultados de los metanálisis y las revisiones y revisiones sistemáticas publicados entre 2001 y 2018<sup>30,34-43</sup>

Perfil farmacológico <sup>34,42,43</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El mecanismo de acción dual de la mirtazapina, con actividad simultánea en el sistema serotoninérgico y el noradrenérgico, explica el rápido inicio de acción de este antidepresivo al compararlo con otros antidepresivos, incluidos fluoxetina, paroxetina o sertralina</li> <li>• Son poco probables las interacciones clínicamente significativas entre la mirtazapina y otros fármacos</li> <li>• Tomando como base su rápido inicio de acción, su relativamente favorable perfil de seguridad y tolerabilidad –incluso en situaciones de sobredosis–, la mirtazapina es una opción terapéutica ventajosa para el tratamiento de la depresión y otras afecciones concomitantes</li> </ul>
Perfil de eficacia <sup>30,34-39,41,42</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para el tratamiento de los síntomas depresivos, la mirtazapina proporciona una respuesta rápida y sostenida, y es eficaz en diferentes poblaciones de pacientes: ancianos (con o sin agitación), con ansiedad y depresión melancólica, con depresión resistente, o con depresión y ansiedad relacionadas con alcoholismo</li> <li>• La eficacia antidepresiva de la mirtazapina es superior a placebo y comparable con la de amitriptilina, citalopram, clomipramina, doxepina, fluoxetina, paroxetina y venlafaxina</li> <li>• La mirtazapina contribuye con el alivio del dolor</li> <li>• Para el tratamiento agudo del trastorno depresivo mayor, en siete estudios en los que se utilizó la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton, la mirtazapina produjo un promedio de reducción de los síntomas depresivos y de las complicaciones de ésta de <math>-5.06 \pm 4.30</math> (vs <math>-3.28 \pm 4.23</math> con placebo).</li> <li>• En otra revisión sistemática de siete estudios en los que se utilizó para la evaluación la Escala de Hamilton, el tratamiento durante seis semanas con mirtazapina fue superior al tratamiento con paroxetina para lograr una respuesta favorable (58.3 a 63.3% con mirtazapina vs 44.5 a 60.2% con paroxetina) y mayores índices de remisión (45% con mirtazapina vs 38.8% con paroxetina)</li> <li>• En tratamientos de ocho semanas, la administración de mirtazapina produjo una respuesta favorable en 57.5 a 65.5% de pacientes (vs 50 a 74% con paroxetina) y remisión en 20.1 a 42% de pacientes (vs 24.1 a 36% con paroxetina)</li> <li>• En un metanálisis de 10 estudios, 62.1% de pacientes con trastorno depresivo mayor obtuvo una respuesta positiva con mirtazapina (vs 62.1% con ISRS).</li> <li>• En una revisión Cochrane de 59 estudios clínicos, la mirtazapina demostró superioridad sobre la sertralina para la reducción temprana de los síntomas de trastorno depresivo mayor (proporción de comparaciones [odds ratio: OD]: 1.40; intervalo de confianza [IC95]: 1.00 a 1.94; p = 0.05)</li> <li>• En otra revisión Cochrane de 29 estudios, la mirtazapina demostró eficacia equiparable a la de los antidepresivos tricíclicos para producir una respuesta favorable temprana (a las dos semanas de tratamiento) en pacientes con trastorno depresivo mayor (OD: 0.85; IC95: 0.64 a 1.13); la eficacia de ambos tipos de agentes se mantuvo a las 6 a 12 semanas de tratamiento (OD: 0.89; IC95: 0.72 a 1.10)</li> <li>• En la misma revisión Cochrane de 29 estudios, la mirtazapina demostró una eficacia significativamente mayor a la de los ISRS a las dos (OD: 1.57; IC95: 1.30 a 1.88) y a las 6 a 12 semanas de tratamiento (OD: 1.19; IC95: 1.01 a 1.39)</li> <li>• Otro dato aportado por la revisión Cochrane de 29 estudios apuntó hacia la eficacia superior de la mirtazapina, respecto de la venlafaxina, a las dos semanas (OD: 2.29; IC95: 1.45 a 3.59) y a las 6 a 12 semanas (OD: 1.53; IC95: 1.03 a 2.25)</li> <li>• La mirtazapina es especialmente útil en pacientes con ansiedad y alteraciones del sueño comórbidas</li> <li>• La mirtazapina es eficaz en tratamientos de largo plazo</li> </ul>
Perfil de seguridad y tolerabilidad <sup>34,36,37,41</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los efectos secundarios más frecuentes al administrar mirtazapina son xerostomía, sedación, incremento del apetito y del peso corporal</li> <li>• La mirtazapina proporciona beneficios antieméticos</li> <li>• La evidencia disponible no permite aún la recomendación para la administración de mirtazapina en depresión asociada con demencia, pacientes con depresión y dependencia de cocaína y aquellos con apnea obstructiva del sueño</li> <li>• En un metanálisis de diez estudios, pocos de los pacientes tratados con mirtazapina padecieron insomnio o náuseas (mientras que algunos de los tratados con ISRS sufrieron aumento de peso corporal, fatiga, sedación excesiva y xerostomía)</li> <li>• En la revisión Cochrane de 59 estudios clínicos, los pacientes tratados con mirtazapina, respecto de los manejados con sertralina, tuvieron menos episodios de diarrea (OD: 2.74; IC95: 1.52 a 4.97; p = 0.0009), insomnio (OD: 2.72; IC95: 1.15 a 6.43; p = 0.02) o náuseas (OD: 3.68; IC95: 2.10 a 6.45; p ≤ 0.0001)</li> <li>• A diferencia de los ISRS, la mirtazapina no produce disfunción sexual</li> <li>• La mirtazapina es segura en tratamientos de largo plazo</li> </ul>

presión arterial –pero sí el ritmo cardiaco– y su administración no se relaciona con alteraciones electrocardiográficas clínicamente relevantes,<sup>44</sup> puede inducir elevaciones leves del segmento QT. Las dosis supraterapéuticas propician la aparición de taquicardia ventricular en pacientes con factores de riesgo para ella o que consumen otros fármacos que la favorecen.<sup>45</sup>

Son muy raros los reportes en los que se ha implicado a la mirtazapina con la ocurrencia o el empeoramiento de: angina pectoris, bradicardia, extrasístoles ventriculares, fibrilación auricular, infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca izquierda.<sup>44</sup> Más aún, se ha demostrado que el tratamiento con mirtazapina no incrementa la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con infarto de miocardio previo.<sup>46</sup> La recomendación acerca de la administración cautelosa de mirtazapina en pacientes con riesgo cardiovascular o coronariopatía deriva, asimismo, de dos de los efectos secundarios posibles al administrar este fármaco: su potencial para el aumento del peso corporal y para la aparición de hipotensión ortostática.<sup>46,47,48</sup> Por tal razón, se recomienda el monitoreo cardiovascular en pacientes tratados con este agente.<sup>44,45,48</sup>

La prevención referente a la posible aparición de hipotensión ortostática cuando se administra mirtazapina debe interpretarse en contexto: con dosis terapéuticas del fármaco (de hasta 30 mg) la hipotensión es un efecto secundario raro (puede ocurrir en menos de 1% de pacientes); esta incidencia aumenta entre 5 y 7% en situaciones de sobredosis,<sup>44,45</sup> e incluso las dosis tóxicas de mirtazapina (más de 975 mg) producen sedación significativa, aunque no efectos respiratorios o cardiovasculares severos o convulsiones.<sup>49</sup>

Aun siendo la hipotensión un efecto relativamente raro en pacientes tratados con mirtazapina, se recomienda la vigilancia estrecha en quienes tienen otros padecimientos que, por sí

mismos, incrementan el riesgo de hipotensión (deshidratación, hipovolemia, tratamiento farmacológico antihipertensivo) o con antecedente de cardiopatías que pudieran empeorar a partir de la hipotensión (infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, angina).<sup>32</sup> Finalmente, la coadministración de mirtazapina y clonidina puede reducir el efecto antihipertensivo de ésta hasta el grado de tener que enfrentarse con una urgencia médica.<sup>46,47</sup>

### *Pacientes con enfermedad renal o hepática*

Tal y como se indicó en el **Cuadro 4**, el metabolismo de la mirtazapina es ampliamente hepático y su principal vía de eliminación es por la orina, además de que la insuficiencia renal o hepática puede reducir entre 30 y 50% su depuración.<sup>23</sup> En personas con hepatopatía crónica, la depuración plasmática de la mirtazapina se reduce  $\geq 33\%$  y ello, correlativamente, aumenta en igual proporción la vida media terapéutica útil del antidepresivo.<sup>50</sup> Pese a que incluso en 10% de los pacientes tratados con mirtazapina se observan elevaciones de las aminotransferasas hepáticas, esta alteración es leve, casi siempre de alivio espontáneo y no indicativa de ajuste de dosis o de suspensión del tratamiento.<sup>51</sup>

Se han reportado muy pocos casos de alteración hepática relacionada con elevación prominente de las enzimas hepáticas, con o sin ictericia; cuando esta alteración ocurre, inicia meses a años después de haber recibido tratamiento continuo con mirtazapina, pero suele ceder a los tres meses de la suspensión del tratamiento.<sup>50,51</sup>

Para prevenir las complicaciones hepáticas en pacientes con síntomas depresivos que toman mirtazapina, se sugiere iniciar con 50% de la dosis proyectada para, posteriormente, proceder a la titulación en función de los efectos terapéuticos y secundarios observados.<sup>50</sup> Además, debería evitarse la coadministración de mirtazapina con

fármacos que actúan en el sistema serotoninérgico (fluoxetina, tramadol, venlafaxina), como medida profiláctica contra la probable génesis de síndrome serotoninérgico.<sup>50</sup>

En las guías de tratamiento se recomienda la administración preferencial de mirtazapina (antes que antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa) en pacientes con insuficiencia renal crónica; para efectos prácticos, es recomendable.<sup>52,53</sup>

- En pacientes con enfermedad renal, iniciar el tratamiento con una dosis terapéutica mínima de mirtazapina (7.5 mg al día), vigilar en forma estrecha y ajustar con lentitud hasta llegar a la que será la dosis regular, eficaz y tolerable.
- Mantener la dosis regular diaria de mirtazapina en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (eGFR: *estimated glomerular filtration rate*) de entre 30 y 60 mL/min.
- Limitar a 15 mg al día la dosis de mirtazapina en pacientes con eGFR de 15 a 30 mL/min o, en los que reciben hemodiálisis.

### **Pacientes con diabetes mellitus**

Uno de los efectos secundarios reconocidos de la mirtazapina es su potencial de aumento del peso corporal;<sup>54-56</sup> debido a que también se reconoce que el incremento en el peso es un factor de riesgo modificable para prevenir el inicio de la diabetes mellitus tipo 2<sup>56</sup> (mediando entre el factor de riesgo y la enfermedad una cadena patológica que incluye al aumento en el índice de masa corporal, la intolerancia a la glucosa, la disminución de la sensibilidad a la insulina y el incremento en el riesgo de síndrome metabólico), podría pensarse que, con el propósito de disminuir el riesgo de diabetes tipo 2 debería

evitarse la administración de un antidepresivo que puede aumentar el peso y que un antidepresivo tal no sería recomendable para pacientes con diabetes establecida.<sup>54,55,57</sup>

Pese a dicha cadena “lógica” de razonamiento, en experimentos preclínicos se ha observado que, en realidad, la mirtazapina tiene un potencial antihiperglucemiante derivado de su capacidad para modular la expresión hepática de leptina y de galanina mediante la reducción en la actividad del transportador de glucosa de tipo 2 (GLUT-2).<sup>58</sup>

En estudios clínicos con pacientes afectados por trastorno depresivo mayor con factores de riesgo de diabetes, o con diabetes establecida, la administración regular de mirtazapina hasta por seis meses –aunque está asociada con incremento del peso corporal y del IMC– no influye significativamente en la sensibilidad a la insulina ni altera la tolerancia a la glucosa, reduce los valores de hemoglobina glucosilada, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y colesterol total, e incrementa las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad sin modificar las concentraciones plasmáticas de triglicéridos.<sup>55</sup>

En suma, la administración regular de dosis terapéuticas de mirtazapina es segura para los pacientes con diabetes de tipo 2 y tiene cierto potencial antihiperglucemiante.<sup>55</sup>

### **Pacientes ancianos**

Por lo general, los pacientes ancianos toleran bien el tratamiento con mirtazapina y éste no se correlaciona con aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares.<sup>34</sup> No hay que olvidar que en estos pacientes están aumentadas las concentraciones plasmáticas y la biodisponibilidad de la mirtazapina. En los ancianos la depuración y la eliminación del fármaco son más lentas.<sup>23</sup> En este grupo de edad el tratamiento a largo plazo

con mirtazapina podría incrementar el riesgo de caídas asociadas con sedación.<sup>26,27</sup>

La población geriátrica es frágil porque, en ella, al deterioro fisiológico consustancial al envejecimiento en todos los sistemas del organismo se suman la comorbilidad, la multimorbilidad y la polifarmacia (es decir, la mayor probabilidad de interacciones medicamentosas) que, en conjunto, potencian el riesgo de dependencia, deterioro funcional, discapacidad, institucionalización, y reducción de la calidad de vida relacionada con la salud.<sup>59</sup>

En estudios controlados con distribución al azar realizados con pacientes de 65 años de edad o más tratados con mirtazapina por trastorno depresivo mayor durante 6 a 12 semanas, este antidepresivo ha demostrado rápido inicio de acción, eficacia para la atenuación de los síntomas, altas tasas de remisión, pocas interacciones medicamentosas y mejoría de la calidad del sueño, además de un perfil de tolerabilidad favorable.<sup>60,61,62</sup>

Estos resultados se complementan con disminución del costo del tratamiento debido a que la administración continuada de mirtazapina reduce en el largo plazo la necesidad de ansiolíticos, hipnóticos o ambos.<sup>63</sup>

En cuanto a seguridad, debe mantenerse (principalmente al inicio del tratamiento) una conducta vigilante ante el potencial riesgo de hiponatremia, efecto poco frecuente en pacientes ancianos tratados con mirtazapina, aunque más probable en cuadros que cursan con delirio y alteración mental comórbidas.<sup>64</sup>

## CONCLUSIONES

El trastorno depresivo mayor comprende una significativa cantidad de síndromes psicobiológicos en los que los síntomas cardinales, disforia y anhedonia, se acompañan de alteraciones cog-

nitivas y somáticas que producen un significativo deterioro funcional.

El efecto del trastorno depresivo mayor es más numeroso en hombres que en mujeres; tiene baja incidencia durante la infancia, pero el suicidio asociado con trastorno depresivo mayor es el principal factor de decesos entre la población adolescente.

El trastorno depresivo mayor recrudece la severidad de las enfermedades crónicas comórbidas, al mismo tiempo que éstas constituyen importantes factores de riesgo de trastorno depresivo mayor.

En la fisiopatogenia del trastorno depresivo mayor participan factores que se entrelazan y se entretajan hasta constituir una sola unidad patológica dotada de facetas múltiples; sobresalen, entre ellas, los factores genéticos, anatomopatológicos y moleculares, los relacionados con el neurotropismo que altera la neuroplasticidad y el estado proinflamatorio.

Para el tratamiento convencional no farmacológico del trastorno depresivo mayor se recurre a la herbolaria (asociada presumiblemente con pocos efectos secundarios, aunque muy poco evaluada en estudios clínicos bien diseñados y controlados), diferentes psicoterapias (con o sin ejercicio físico) y terapias somáticas; en la actualidad, existen diferentes opciones de tratamiento farmacológico.

La mirtazapina es un antidepresivo de nueva generación que actúa simultáneamente en varios sistemas (noradrenérgico, serotoninérgico, histamínico, muscarínico).

A diferencia de los antidepresivos que inhiben la recaptura de noradrenalina o de serotonina y noradrenalina, la mirtazapina potencia la liberación de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central.

El múltiple mecanismo de acción de la mirtazapina y su comportamiento farmacológico característico dotan a este antidepresivo de un rápido inicio de acción, un alto porcentaje de respuesta positiva por parte de los pacientes, tasas de remisión en la etapa inicial del tratamiento superiores a las asociadas con otros antidepresivos, y bajo potencial para interacciones medicamentosas.

Los efectos secundarios más frecuentemente relacionados con la administración de mirtazapina son sedación, xerostomía, aumento del apetito, incremento en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, estreñimiento, ganancia de peso corporal y mareo; en comparación con los antidepresivos convencionales, la administración de mirtazapina genera muy bajos índices de efectos, como agitación, insomnio, eventos cardiovasculares o disfunción sexual.

La mirtazapina es una opción terapéutica eficaz y segura para pacientes con cardiopatías, insuficiencia renal o hepática, o diabetes mellitus. También lo es para las poblaciones geriátricas.

## REFERENCIAS

1. Soleimani L, Lapidus KAB, Iosifescu DV. Diagnosis and treatment of major depressive disorder. *Neurol Clin* 2011; 29 (1): 177-93; doi. 10.1016/j.ncl.2010.10.010.
2. Fekadu N, Shibeshi W, Engidawork E. Major depressive disorder: pathophysiology and clinical management. *J Depress Anxiety* 2017; 06 (01); doi. 10.4172/2167-1044.1000255.
3. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron* 2000; 28 (2): 335-41; doi. 10.1016/S0896-6273(00)00112-4.
4. Ramírez-Bermúdez J. *Depresión: la noche más oscura*. Penguin-Random House, Ciudad de Mexico, 2020.
5. American Psychiatric Association (APA). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5*. APA, Arlington (VA), 2013.
6. Stein D, Szatmari P, Gaebel W, Berk M, et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. *BMC Medicine* 2020; 18 (21). doi.org/10.1186/s12916-020-1495-2.
7. World Health Organization (WHO). *Depression and other common mental disorders: global health estimates, 2017*. Disponible: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1> <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?jsessionid=0886B5297E6F5A04AA4F2F2FD5FE36F9?sequence=1> <http://apps.who.int/>; consultado: septiembre 01, 2020.
8. Medina-Mora ME, Borges G, Benjet C, Lara C, et al. Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative sample. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 521-8. doi. 10.1192/bjp.bp.106.025841.
9. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). *Guía de Práctica Clínica (GPC): Diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo en el adulto, evidencias y recomendaciones*. CENETEC, México, 2015; Catálogo de Guías Maestras de Práctica Clínica, IMSS-161-09.
10. Castillo Manzano R, Arankowsky Sandoval G. Violencia intrafamiliar como factor de riesgo para trastorno depresivo mayor en mujeres: estudio de casos y controles. *Rev Biomédica* 2008; 19 (3): 128-36; doi. 10.32776/revbiomed.v19i3.517.
11. Pérez-Padilla EA, Cervantes-Ramírez VM, Hijuelos-García NA, Pineda-Cortés JC, et al. Prevalencia, causas y tratamiento de la Depresión Mayor. *Rev Biomédica* 2017; 28 (2): 89-115. doi. 10.32776/revbiomed.v28i2.557.
12. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301 (5631): 386-9. doi. 10.1126/science.1083968.
13. Steele JD, Kumar P, Ebmeier KP. Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain* 2007; 130 (9): 2367-74. doi. 10.1093/brain/awm150.
14. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 (10): 1156-65. doi. 10.1001/archpsyc.65.10.1156.
15. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (1): 70-5. doi. 10.1016/S0006-3223(03)00181-1.
16. Culpepper L, Muskin PR, Stahl SM. Major depressive disorder: understanding the significance of residual symptoms and balancing efficacy with tolerability. *Am J Med* 2015; 128 (9): S1-15. doi. 10.1016/j.amjmed.2015.07.001.
17. Mayo Clinic. *Depresión (trastorno depresivo mayor)*. Disponible: [www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/depression/symptoms-causes/syc-20356007](http://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/depression/symptoms-causes/syc-20356007); consultado: julio 02, 2020.
18. Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder. Section 2: Psychological

- treatments. *Can J Psychiatry* 2016; 61 (9): 524-39. doi. 10.1177/0706743716659418.
19. Alberdi-Sudupe J, Taboada O, Castro-Dono C, Vázquez-Ventosos C. Depresión. *Guías Clínicas* 2006; 6 (11): 1-6.
  20. Martín-García Sancho JC, Hernández-Vera MR (coords.). *Guía de práctica clínica de los trastornos depresivos*. Consejería de Sanidad-Servicio Murciano de Salud-Subdirección General de Salud Mental, Murcia, 2009.
  21. Sistema Nacional de Salud (SNS), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Guía de práctica clínica sobre la depresión mayor en la infancia y adolescencia: actualización*. SNS, Madrid, 2018.
  22. Cornelius JR, Chung T, Douaihy AB, Kirisci L, et al. Mirtazapine in comorbid major depression and an alcohol use disorder: a double-blind placebo-controlled pilot trial. *Psychiatry Res* 2016; 242: 326-30. doi. 10.1016/j.psychres.2016.06.005.
  23. University of Alberta, Departments of Computing Science & Biological Sciences; The Metabolomics Innovation Centre, DrugBank. Mirtazapine. Disponible: [www.drugbank.ca/drugs/DB00370](http://www.drugbank.ca/drugs/DB00370); consultado: enero 31, 2020.
  24. Sado M, Wada M, Ninomiya A, Nohara H, et al. Does the rapid response of an antidepressant contribute to better cost-effectiveness? Comparison between mirtazapine and SSRIs for first-line treatment of depression in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73 (7): 400-8. doi. 10.1111/pcn.12851.
  25. Woo HI, Lim SW, Myung W, Kim DK, et al. Differentially expressed genes related to major depressive disorder and antidepressant response: genome-wide gene expression analysis. *Exp Mol Med* 2018; 50 (8). doi. 10.1038/s12276-018-0123-0.
  26. Tsutsumi T, Sugawara H, Ito R, Asano M, et al. Identifying predictive clinical characteristics of the treatment efficacy of mirtazapine monotherapy for major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 2533-8. doi. 10.2147/NDT.S112901.
  27. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19 (9). doi. 10.1007/s11920-017-0816-4.
  28. Song HR, Bahk WM, Woo YS, Jeong JH, et al. Efficacy and tolerability of generic mirtazapine (Mirtax) for major depressive disorder: multicenter, open-label, uncontrolled, prospective study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; 13 (2): 144-9. doi. 10.9758/cpn.2015.13.2.144.
  29. Jilani T, Gibbons J, Faizy R, Saadabadabi A. *Mirtazapine*. Stat Pearls, Treasure Island, StatPearls Publishing, 2020.
  30. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391 (10128): 1357-66. doi. 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
  31. Asofarma de México. Información para prescribir (IPP) Comenter® (mirtazapina, tabletas). Núm. Reg. 153M2005 SSA IV.
  32. PR Vademecum. Mirtazapina. Disponible: <https://mx.prvademecum.com/principio-activo/mirtazapina-2888/>; consultado: enero 31, 2020.
  33. Wang SM, Han C, Bahk WM, Lee SJ, et al. Addressing the side effects of contemporary antidepressant drugs: a comprehensive review. *Chonnam Med J* 2018; 54: 101-12. doi. 10.4068/cmj.2018.54.2.101.
  34. Anttila SAK, Leinonen EVJ. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev* 2001; 7 (3): 249-64. doi. 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x.
  35. Bech P. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 337-45. doi. 10.1017/s1461145701002565.
  36. Papakostas GI, Homberger CH, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (8): 843-8. doi. 10.1177/0269881107083808.
  37. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4). doi. 10.1002/14651858.CD006117.pub4.
  38. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12). doi. 10.1002/14651858.CD006528.pub2.
  39. González-Rodríguez A, Gastó-Ferrer C, Navarro-Odrizola V. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus paroxetine in the treatment of major depressive disorder. *Clin Med Insights: Therapeutics* 2012; 4: 57-63.
  40. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One* 2012; 7 (8). doi. 10.1371/journal.pone.0042003.
  41. Alam A, Voronovich Z, Carley J. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. *Prim Care Companion CNS Disord* 2013; 15 (5). doi. 10.4088/PCC.13r01525.
  42. Park SC, Oh HS, Oh DH, Jung SA, et al. Evidence-based, pharmacological treatment guideline for depression in Korea, revised edition. *J Korean Med Sci* 2014; 29 (4): 468-4. doi. 10.3346/jkms.2014.29.4.468.
  43. Khouzam HR, Bhatia R, Sowden G. A review of mirtazapine use for primary providers. *EC Neurology* 2017; 4.4: 119-34.
  44. Fernandez A, Bang SE, Srivathsan K, Vieweg WVR. Cardiovascular side effects of newer antidepressants. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7 (3): 305-9.

45. Yekehtaz H, Farokhnia M, Akhondzadeh S. Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J Tehran Univ Hear Cent* 2013; 8 (4): 169-76.
46. Bostwick J. The heart of depression: treating patients who have cardiovascular disease. *Curr Psychiatry* 2011; 10 (1): 31-4.
47. Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *JAMA* 2006; 295 (24): 2874-81. doi. 10.1001/jama.295.24.2874.
48. Vieweg WV, Julius DA, Fernandez A, Wulsin LR, et al. Treatment of depression in patients with coronary heart disease. *Am J Med* 2006; 119 (7): 567-73. doi. 10.1016/j.amjmed.2006.02.037.
49. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (1): 10-21.
50. Mullish BH, Kabir MS, Thursz MR, Dhar A. Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (8): 880-92. doi. 10.1111/apt.12925.
51. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet], National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Mirtazapine. Disponible: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548216/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548216/); consultado: julio 22, 2020.
52. UK Medicines Information (UKMi), National Health Service (NHS). What is the first choice antidepressant for patients with renal impairment? Nov 2017.
53. BCRenal. Antidepressant use in adults with chronic kidney disease. Disponible: [www.bcrenalagency.ca/resource-gallery/Documents/Antidepressant%20Use%20in%20Adults%20with%20Chronic%20Kidney%20Disease.pdf](http://www.bcrenalagency.ca/resource-gallery/Documents/Antidepressant%20Use%20in%20Adults%20with%20Chronic%20Kidney%20Disease.pdf); consultado: julio 22, 2020.
54. Himmerich H, Fulda S, Schaaf L, Beitinger PA, et al. Changes in weight and glucose tolerance during treatment with mirtazapine. *Diabetes Care* 2006; 29 (1): 170. doi. 10.2337/131222.
55. Song HR, Woo YS, Wang HR, Shim IH, et al. Does mirtazapine interfere with naturalistic diabetes treatment? *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34 (5): 588-94. doi. 10.1097/JCP.000000000000183.
56. Allen S, Fisher M, Phipps N. The correlation between depression and diabetes. *US Pharm* 2014; 39 (10, Diabetes Suppl): 12-5.
57. Alviso-De la Serna L, Ramírez-Abascal M. El paciente con diabetes mellitus y depresión. *Residente* 2009; 4 (2): 47-50.
58. Bektur E, Sahin E, Baycu C. Mirtazapine may show anti-hyperglycemic effect by decreasing GLUT2 through leptin and galanin expressions in the liver of type 1 diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci* 2019; 22 (6): 676-82. doi. 10.22038/ijbms.2019.34529.8190.
59. Castellanos-Olivares A, Sánchez-Ruiz J, Gómez-Sánchez G, Salgado-Figueroa M. Prevalencia de comorbilidades en el paciente geriátrico y pronóstico postoperatorio. *Rev Mex Anestesiología* 2017; 40(Supl. 1): S103-5.
60. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhalts KE, et al. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin Ther* 2016; 38 (11): 2340-72. doi. 10.1016/j.clinthera.2016.09.010.
61. Holland J, Bhogle M. Sertraline and mirtazapine as geriatric antidepressants. *Psychiatria Danubina* 2013; 25 (Suppl. 2): 286-90.
62. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10 (5): 541-50. doi. 10.1097/00019444-200209000-00007.
63. Gardner ME, Malone DC, Sey M, Babington MA. Mirtazapine is associated with less anxiolytic use among elderly depressed patients in long-term care facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5 (2): 101-6. doi. 10.1016/S1525-8610(04)70063-8.
64. Ladino M, Guardiola VD, Paniagua M. Mirtazapine-induced hyponatremia in an elderly hospice patient. *J Palliat Med* 2006; 9 (2): 258-60. doi. 10.1089/jpm.2006.9.258.