

JOURNAL OF
**psychiatric
research**

Eficacia de bupropión y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de los síntomas de ansiedad en el trastorno depresivo mayor: un metaanálisis de datos de pacientes individuales de 10 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego

George I. Papakostas





Título y publicación originales:

"Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: A meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials", George I. Papakostas, *et al*, *Journal of Psychiatric Research*, Volume 42, Issue 2, January 2008, Pages 134-140

© 2007 Elsevier Doyma, S.L.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, guardada en un sistema de recuperación o transmitida en forma alguna ni por medio alguno, electrónico, mecánico, de fotocopia, de grabación o de otro tipo, sin el permiso previo del propietario del Copyright.

El editor no asume responsabilidad alguna por los posibles perjuicios y/o daños a personas o propiedades como consecuencia de responsabilidades de productos, negligencias u otros motivos, ni por cualquier uso o aplicación de ninguno de los métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en la publicación. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, el editor recomienda que se realice una verificación independiente de los diagnósticos y las dosis y formas de administración de los fármacos.

Esta publicación ha sido posible gracias a la colaboración de GSK.

Editado por:
Elsevier Doyma, S.L.
(A member of Elsevier)
Travesera de Gracia 17-21 2º planta
08021 Barcelona
Tel: 932000711
Fax: 932091136

ISSN: 0022-3956

Eficacia de bupropión y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de los síntomas de ansiedad en el trastorno depresivo mayor: un metaanálisis de datos de pacientes individuales de 10 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego

George I. Papakostas ^{a,*}, Madhukar H. Trivedi ^b, Jonathan E. Alpert ^a, Cheryl A. Seifert ^a,
Alok Krishen ^c, Elizabeth P. Goodale ^c, Vivian L. Tucker ^c

^a Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, EEUU

^b University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, EEUU

^c GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, EEUU

Recibido el 16 de septiembre de 2006; recibido en forma revisada el 2 de febrero de 2007; aceptado el 1 de mayo de 2007

Resumen

El objetivo de este trabajo fue comparar la eficacia del inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina bupropión con la de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de los síntomas de ansiedad en el trastorno depresivo mayor (TDM). Se combinaron los datos de diez estudios aleatorizados y doble ciego, con un total de 2.890 pacientes tratados con bupropión, ISRS o placebo. Los síntomas de ansiedad en la depresión se definieron con el empleo de la puntuación del factor de ansiedad-somatización (HDRS-AS) de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), así como con la puntuación de la *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A). Tanto bupropión como los ISRS produjeron un grado comparable de mejora en los síntomas de ansiedad, definidos con la puntuación HDRS-AS ($-3,8 \pm 2,8$ frente a $-3,9 \pm 2,8$, $p = 0,130$) o la puntuación HAM-A ($-8,8 \pm 7,2$ frente a $-9,1 \pm 7,0$, $p = 0,177$). No se observó ninguna diferencia uniforme en cuanto al tiempo transcurrido hasta el efecto ansiolítico entre los dos grupos de tratamiento. Además, no hubo diferencias en la proporción de pacientes con remisión con bupropión o con ISRS que continuaron experimentando una ansiedad residual, definida como una puntuación del HDRS-AS > 0 al final del estudio (69,2% frente a 74,7%, $p = 0,081$) o una puntuación de la HAM-A > 7 al final del estudio (9,5% frente a 8,4%, $p = 0,284$). Por último, no hubo diferencias significativas en la gravedad de los síntomas residuales de ansiedad entre los pacientes tratados con bupropión y los tratados con ISRS con remisión de la depresión, utilizando la definición del HDRS-AS ($1,15 \pm 1,14$ frente a $1,25 \pm 1,09$, $p = 0,569$), o la de la HAM-A al final del estudio ($3,30 \pm 2,89$ frente a $3,31 \pm 2,89$, $p = 0,552$). Contrariamente a la impresión de los clínicos, no parece haber diferencia alguna entre la eficacia ansiolítica de bupropión y la de los ISRS cuando se emplean para tratar el TDM.

© 2007 Elsevier Ltd. Reservados todos los derechos.

Palabras clave: ansiedad; depresión; bupropión; ISRS; TDM; tratamiento

1. Introducción

Clorhidrato de bupropión, que se comercializa en EEUU para el tratamiento de la depresión desde 1989, es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y de dopamina, sin una afinidad clínicamente significativa por el transportador serotoninérgico, ni por los receptores serotoninérgicos, colinérgicos, adrenérgicos o histaminérgicos (Ascher y cols., 1995). Hasta la fecha, los estudios publicados sugieren que

bupropión es igual de eficaz que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento general del trastorno depresivo mayor (TDM) (Thase y cols., 2005; Papakostas, 2006). Se ha descrito que hasta la mitad del total de pacientes ambulatorios con TDM presentan también una carga clínicamente significativa de síntomas de ansiedad comórbidos (Melartin y cols., 2002; Fava y cols., 2004). Además, la presencia de una carga clínicamente significativa de síntomas de ansiedad comórbidos en el TDM se ha relacionado con una mayor gravedad (Joffe y cols., 1993) y cronicidad de la enfermedad (VanValkenburg y cols., 1984), un mayor deterioro funcional (Joffe y cols.,

* Autor para la correspondencia. Tel.: +1 617 726 6697; fax: +1 617 726 7541.
E-mail: gpapakostas@partners.org (G.I. Papakostas).

1993), un aumento del riesgo de suicidio (Tollefson y cols., 1994), y un mayor riesgo de recaídas depresivas (Ramana y cols., 1995; Flint y Rifat, 1997). Estos resultados resaltan la importancia de abordar y, finalmente, resolver los síntomas de ansiedad comórbidos en los pacientes con TDM.

A diferencia de muchos de los ISRS, bupropión no tiene actualmente una indicación aprobada de la *Food and Drug Administration* (FDA) de EEUU para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. En una reciente encuesta realizada en EEUU, los clínicos mostraron una probabilidad muy inferior de elegir bupropión frente a los ISRS y otros anti-depresivos para los pacientes con TDM que presentaban un carga significativa de síntomas de ansiedad comórbida (Zimmerman y cols., 2005). Sin embargo, existen pocas evidencias científicas que respalden esta práctica. De hecho, un análisis combinado de dos ensayos controlados con placebo, doble ciego, de 8 semanas con un diseño idéntico en los que se comparó bupropión con el ISRS sertralina no mostraron diferencias de eficacia entre los dos tratamientos para resolver los síntomas de ansiedad, en pacientes ambulatorios con TDM (Trivedi y cols., 2001). El objetivo del trabajo que se presenta es: 1) confirmar los resultados previos de Trivedi y cols. utilizando una base de datos más amplia, procedente de 10 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en los que se comparó bupropión con un ISRS en el TDM, y 2) ampliar nuestro conocimiento respecto a la eficacia relativa de bupropión en la resolución de los síntomas de ansiedad en la depresión más allá de sertralina, para considerar también otros ISRS (fluoxetina, paroxetina y escitalopram).

2. Material y métodos

Este trabajo se basó en la combinación de los datos de pacientes individuales de 10 ensayos clínicos doble ciego y aleatorizados, patrocinados por GlaxoSmithKline en los que se comparó bupropión con un ISRS en el tratamiento del TDM (Feighner y cols., 1991; Kavoussi y cols., 1997; Croft y cols., 1999; Coleman y cols., 1999; Weihs y cols., 2000; Coleman y cols., 2001; Clayton y cols., 2006; Kennedy y cols., 2006; protocolo 4006). Que nosotros sepamos, tan sólo quedaron sin incluir otros dos estudios de comparación

de bupropión con un ISRS, puesto que se trataba de estudios en poblaciones especiales (es decir, depresión resistente a citalopram (Rush y cols., 2006) y depresión bipolar (Post y cols., 2006)).

De los 10 estudios cuyos resultados se combinan en este análisis, en tres (3) se utilizó sertralina, en tres (3) se utilizó fluoxetina, en dos (2) se usó paroxetina y en otros dos (2) se empleó escitalopram como ISRS de comparación. Los 10 estudios incluidos en el análisis se llevaron a cabo cumpliendo las directrices establecidas por la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), incluyendo el uso de un consentimiento informado por escrito aprobado por el Consejo Institucional de Revisión (IRB). Todos los pacientes cumplían los criterios para el TDM definidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV), y todos los estudios incluyeron una fase de selección inicial de 1 semana, antes de la fase doble ciego de 6–16 semanas. En la Tabla 1 se indican las características de estos ensayos.

Los síntomas de ansiedad en la depresión se definieron con el factor de ansiedad-somatización (HDRS-AS) de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS; Hamilton, 1960a), así como con la puntuación de la *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A; Hamilton, 1960b). El factor HDRS-AS, derivado de un análisis factorial de la escala HAM-D-17 llevado a cabo por Cleary y Guy (1997), incluye seis ítems de la versión original de 17 ítems: ítem 10 (ansiedad psíquica), ítem 11 (ansiedad somática), ítem 12 (síntomas somáticos-gastrointestinales), ítem 13 (síntomas somáticos-generales), ítems 15 (hipocondriasis) e ítem 17 (perspectiva). Los 10 estudios combinados utilizaron la HDRS, mientras que tan sólo 8 de los 10 estudios utilizaron la HAM-A.

2.1. Pruebas estadísticas

Se realizaron comparaciones de los tratamientos con valores de *p* bilaterales, sin ajustar para la multiplicidad. Se comparó la eficacia antidepresiva de los grupos de tratamiento utilizando el cambio medio entre la situación basal y la final para la puntuación total de la HDRS-17, y el cambio

Tabla 1.
Estudios combinados para el análisis

Protocolo	Estudio	N	Duración (semanas)	ISRS	HAM-A	Dosis de bupropión (media)	Dosis de ISRS (media)
88	Feighner y cols. (1991)	123	6	Fluoxetina	s	225–450 (337)	20–80 (26)
209	Kavoussi y cols. (1997)	248	16	Sertralina	s	100–300 (223)	50–200 (104)
4001	Croft y cols. (1999)	360	8	Sertralina	s	150–400 (294)	50–200 (123)
4002	Coleman y cols. (1999)	364	8	Sertralina	s	150–400 (294)	50–200 (108)
4003	Weihs y cols. (2000)	100	6	Paroxetina	s	100–300 (199)	10–40 (22)
4006	No publicado	467	8	Fluoxetina	s	150–400 (287)	20–60 (28)
4007	Coleman y cols. (2001)	456	8	Fluoxetina	s	150–400 (292)	20–60 (29)
130926	Clayton y cols. (2006)	368	8	Escitalopram	n	300–450 (303)	10–20 (12)
130927	Clayton y cols. (2006)	397	8	Escitalopram	n	300–450 (316)	10–20 (13)
140016	Kennedy y cols. (2006)	140	8	Paroxetina	s	150–300 (178)	20–40 (23)

medio entre la situación basal y la final de la puntuación de melancolía de Bech (Bech y cols., 1975). Los cambios medios se compararon con un análisis de covarianza (ANCOVA), que tuvo en cuenta los efectos del estudio y de los grupos de tratamiento y las correspondientes puntuaciones basales como covariables. Se compararon las proporciones de pacientes con puntuaciones de ansiedad residual de los grupos de tratamiento utilizando modelos lineales generalizados (Nelder y Wedderburn, 1972) para el logit de las probabilidades de respuesta, teniendo en cuenta los efectos del estudio y del grupo de tratamiento.

El grado de mejora de los síntomas de ansiedad se valoró con los cambios medios de la puntuación del factor HDRS-AS y de la puntuación total de la HAM-A; se compararon los grupos de tratamiento en cuanto a los cambios medios de la puntuación del factor HDRS-AS y la puntuación total de la HAM-A utilizando un ANCOVA en el que se introdujo un control respecto a los correspondientes valores basales como covariables y los efectos del estudio y del grupo de tratamiento. La homogeneidad de las pendientes de las puntuaciones de cambio respecto a la ansiedad basal se estableció a través de una prueba estadística del efecto de interacción del valor basal con el grupo de tratamiento.

Se valoró la ansiedad residual en los pacientes con remisión del TDM (definida como una puntuación total final de la HDRS-17 < 8). Concretamente, la presencia de ansiedad residual se definió de forma dicotómica, primero como una puntuación de HAM-A superior a 7 al final del estudio y luego como una puntuación del factor HDRS-AS > 0 al final del estudio. Se compararon los grupos de tratamiento en cuanto a la proporción de individuos con ansiedad residual, utilizando modelos lineales generalizados (Nelder y Wedderburn, 1972) para el logit de las probabilidades de respuesta, teniendo en cuenta los efectos del estudio y del grupo de tratamiento. La gravedad de la ansiedad residual en los pacientes con remisión del TDM se valoró con las puntuaciones totales de la HAM-A al final del estudio y las puntuaciones del factor HDRS-AS al final del estudio como variables continuas. Las puntuaciones finales se compararon en los grupos de tratamiento con el empleo de ANCOVA,

Tabla 2
Características demográficas y clínicas

	Bupropión	ISRS	Placebo
N	1.061	1.061	768
N mujeres (%)	590 (55,6)	589 (55,5)	450 (58,6)
Edad (media $\pm$ DE)	39,0 $\pm$ 12,7	39,2 $\pm$ 13,0	37,2 $\pm$ 11,1
HDRS-17 (media $\pm$ DE)	22,7 $\pm$ 3,6	22,6 $\pm$ 3,6	22,4 $\pm$ 3,5
HDRS-6 (media $\pm$ DE)	12,9 $\pm$ 1,9	12,9 $\pm$ 1,9	12,7 $\pm$ 1,9
HDRS-AS (media $\pm$ DE)	7,1 $\pm$ 1,9	7,0 $\pm$ 1,9	7,1 $\pm$ 1,8
HAM-A (n, media $\pm$ DE)	17,1 $\pm$ 5,9	17,0 $\pm$ 5,9	16,6 $\pm$ 6,0
Abandonos (global) (%)	272 (25,6)	294 (27,7)	205 (26,7)
Abandonos (ineficacia) ^a	75 (7,1)	79 (7,4)	83 (10,8)
Abandonos (acontecimientos adversos)	70 (6,6)	58 (5,5)	19 (2,5)
Abandonos (otras razones)	127 (12,0)	157 (14,8)	103 (13,4)

^aLa ineficacia se definió como una falta de mejora o un deterioro clínico.

Tabla 3
Eficacia antidepresiva global

	Bupropión	ISRS	Placebo
Cambio en la HDRS-17 (media $\pm$ DE)	12,6 $\pm$ 7,6	12,7 $\pm$ 7,4	10,9 $\pm$ 7,7
Valor de p BUP frente a ISRS	0,598		
Cambio en la escala de melancolía de Bech (media $\pm$ DE)	7,5 $\pm$ 4,2	7,5 $\pm$ 4,4	6,2 $\pm$ 4,6
Valor de p BUP frente a ISRS	0,848		

teniendo en cuenta los efectos del estudio y del grupo de tratamiento y los correspondientes valores basales como covariables. Por último, examinamos el tiempo transcurrido hasta el efecto ansiolítico, definido como una reducción del 50% o superior en las puntuaciones de la HAM-A y definido también como una reducción del 50% o superior en las puntuaciones del HDRS-AS, utilizando el método de análisis de supervivencia de Kaplan–Meier.

3. Resultados

En la Tabla 2 se presentan las características demográficas y clínicas de los pacientes con TDM incluidos en los 10 ensayos. La eficacia antidepresiva, definida por el cambio de la puntuación total de la HDRS-17, y por la puntuación de melancolía de Bech, se resume en la Tabla 3. Aunque la eficacia antidepresiva de bupropión y la de los ISRS fue significativamente diferente de la observada con placebo ($p < 0,0001$), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento con bupropión y con ISRS para ninguna de las dos medidas ($p = 0,598$ y $0,848$, respectivamente).

3.1. Cambio de las puntuaciones de HDRS-AS y las puntuaciones de HAM-A

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grado de mejora de los síntomas de ansiedad en la depresión entre los dos grupos de tratamiento, según lo definido por el cambio de las puntuaciones del factor HDRS-AS ($-3,8 \pm 2,8$ frente a $-3,9 \pm 2,8$, respectivamente, $p = 0,130$) o las puntuaciones totales de la HAM-A ($-8,8 \pm 7,2$ frente a $-9,1 \pm 7,0$, respectivamente, $p = 0,177$) (Figura 1). Al limitar los estudios a los que utilizaron un control de placebo, se obtuvieron los siguientes resultados para bupropión y los ISRS, respectivamente: puntuaciones del factor HDRS-AS ($-3,8 \pm 2,8$ frente a $-3,9 \pm 2,7$, respectivamente, $p = 0,140$), o las puntuaciones totales de la HAM-A ($-8,4 \pm 7,3$ frente a $-8,5 \pm 6,7$, respectivamente, $p = 0,526$).

Además, no hubo indicio alguno de heterogeneidad estadísticamente significativa de las pendientes respecto a las puntuaciones de ansiedad basales: el valor de p para la interacción entre los valores basales de HDRS-AS y la asignación del tratamiento al introducirla como covariable en el ANCOVA fue de 0,595. De igual modo, el valor de p para la inte-

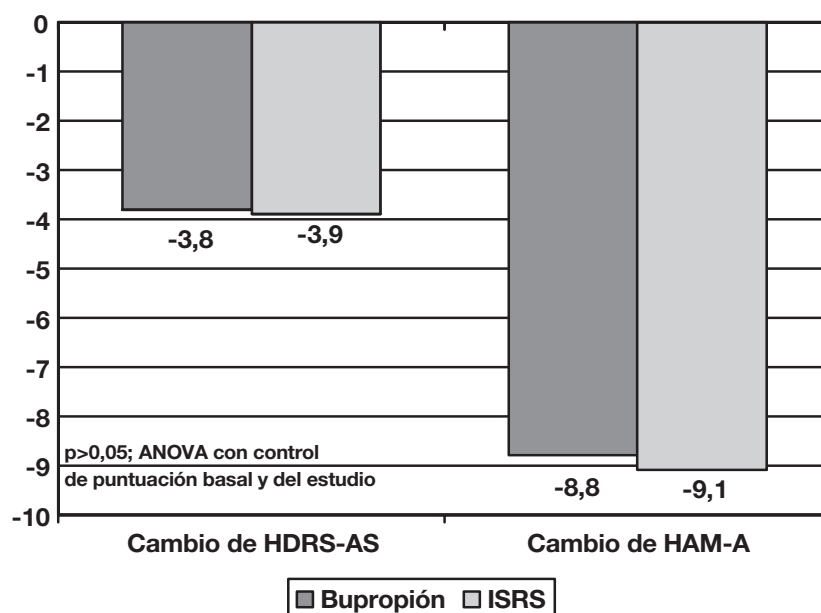


Figura 1. Cambio en las puntuaciones de ansiedad (ITT).

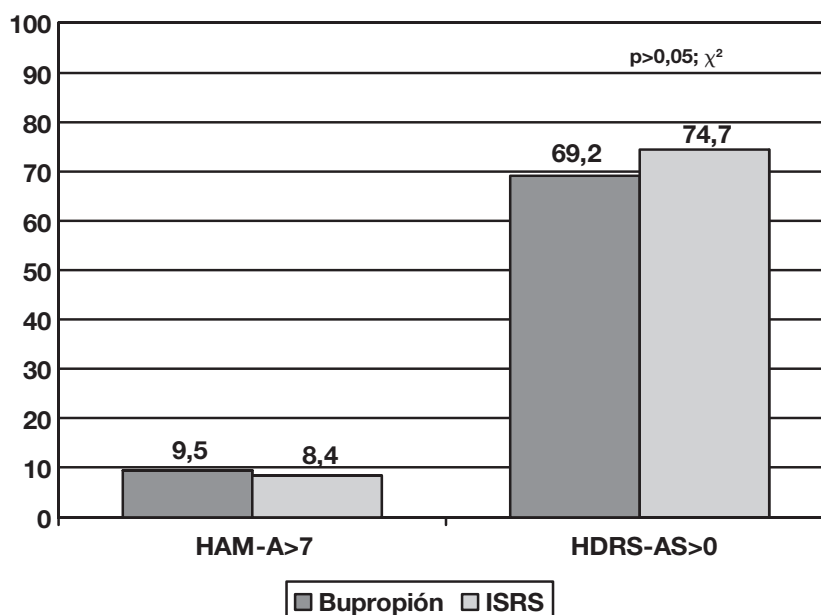


Figura 2. Ansiedad residual (dicotómica) en los pacientes con remisión (HDRS-17 < 8).

racción entre los valores basales de HAM-A y la asignación del tratamiento al introducirlo como covariable en el ANCOVA fue de 0,197. Estos resultados sugieren una consistencia en el patrón de la relación entre los niveles basales de ansiedad y la eficacia ansiolítica relativa de bupropión y los ISRS.

Por lo que respecta al HDRS-AS, hubo diferencias significativas respecto a placebo para bupropión ($p = 0,002$), fluoxetina ($p = 0,022$), sertralina ($p = 0,017$), escitalopram ($p = 0,0004$) y paroxetina ($p = 0,049$). Por lo que respecta a la HAM-A, las diferencias respecto a placebo fueron significativas para fluoxetina ($p = 0,016$), pero no para bupropión ($p = 0,118$), sertralina ($p = 0,085$) o paroxetina ($p = 0,182$). No hubo diferencias significativas en cuanto al cambio de

las puntuaciones del factor HDRS-AS entre bupropión y fluoxetina ($p = 0,845$), sertralina ($p = 0,710$), paroxetina ($p = 0,348$) o escitalopram ($p = 0,113$) al examinarlo individualmente. No hubo tampoco diferencias significativas en cuanto al cambio de las puntuaciones de la HAM-A entre bupropión y fluoxetina ($p = 0,218$), sertralina ($p = 0,568$) o paroxetina ($p = 0,451$) al examinarlo individualmente.

3.2. Ansiedad residual: medidas dicotómicas

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes tratados con bupropión o ISRS con una remisión de la depresión que continuaron experimen-

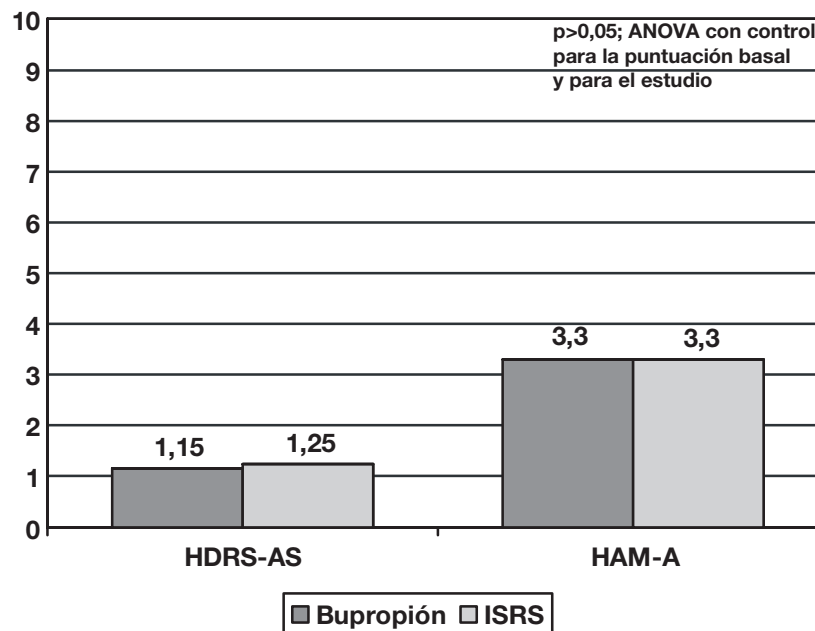


Figura 3. Ansiedad residual (continua) en los pacientes con remisión (HDRS-17 < 8).

tando ansiedad residual, definida como un HDRS-AS > 0 al final del estudio (69,2 % frente a 74,7 %, $p = 0,081$), o como una HAM-A > 7 al final del estudio (9,5% frente a 8,4%, $p = 0,284$) (Figura 2). Esto ocurría incluso al comparar bupropión con fluoxetina ($p = 0,697$), sertralina ($p = 0,087$), paroxetina ($p = 0,421$) o escitalopram ($p = 0,385$) individualmente, utilizando la definición de HDRS-AS > 0, así como al utilizar la definición de HAM-A > 7 (fluoxetina $p = 0,113$; sertralina $p = 0,692$; paroxetina $p = 0,659$). Al limitar los estudios a los controlados con placebo, se obtuvieron los siguientes resultados para bupropión y los ISRS, respectivamente: HDRS-AS > 0 al final del estudio (66,1 % frente a 71,1 %, $p = 0,441$) o HAM-A ≥ 7 al final del estudio (7,5% frente a 7,6%, $p = 0,538$).

3.3. Ansiedad residual: medidas continuas

No hubo diferencias significativas en el grado de los síntomas de ansiedad residual entre los pacientes tratados con bupropión o con ISRS que presentaron una remisión de la depresión, utilizando la definición del HDRS-AS al final del estudio ($1,15 \pm 1,14$ frente a $1,25 \pm 1,09$, $p = 0,569$) o la de las puntuaciones de la HAM-A ($3,30 \pm 2,89$ frente a $3,31 \pm 2,89$, $p = 0,552$) (Figura 3). Esto ocurría también al comparar bupropión con fluoxetina ($p = 0,323$), sertralina ($p = 0,962$) o paroxetina ($p = 0,186$) individualmente para la HAM-A, así como con fluoxetina ($p = 0,387$), sertralina ($p = 0,320$), paroxetina ($p = 0,683$) o escitalopram ($p = 0,681$) individualmente para el HDRS-AS. Al limitar los estudios a los controlados con placebo, se obtuvieron los siguientes resultados para bupropión y los ISRS, respectivamente: puntuaciones finales del HDRS-AS ($1,18 \pm 1,13$

frente a $1,28 \pm 1,10$, $p = 0,558$), puntuaciones finales de la HAM-A ($3,21 \pm 2,61$ frente a $3,38 \pm 2,88$, $p = 0,628$).

3.4. Tiempo hasta los efectos ansiolíticos

Bupropión y los ISRS no presentaron diferencias uniformes en cuanto al tiempo hasta el inicio del efecto ansiolítico. La distribución de supervivencia del tiempo de inicio de los efectos ansiolíticos, medidos con el cambio de un 50% en el HDRS-AS, no presentó diferencias entre bupropión y los ISRS para los estudios de 6, 8 ó 16 semanas de duración ($p > 0,932$). Sin embargo, al medirlo con el cambio del 50% en la puntuación total de la HAM-A, las distribuciones de la supervivencia del tiempo hasta el inicio de los efectos ansiolíticos fueron favorables a bupropión para los estudios de 8 semanas ($p = 0,002$), favorables a los ISRS en los estudios de 6 semanas ($p = 0,049$), y no mostraron diferencias entre los dos tratamientos en el estudio de 16 semanas ($p = 0,977$).

4. Discusión

Los resultados de este análisis no sugieren diferencia alguna de eficacia ansiolítica entre bupropión y los ISRS cuando se emplean para tratar el TDM. Concretamente, la combinación de los datos de todos los ensayos clínicos doble ciego y aleatorizados disponibles en los que se ha comparado bupropión con ISRS en el tratamiento del TDM puso de relieve que no había diferencias en el grado de mejora de los síntomas de ansiedad o el tiempo transcurrido hasta alcanzarla, con independencia de si se utilizaba la definición de la subescala de ansiedad/somatización de la escala de valoración de la depresión de Hamilton o la escala de

valoración de la ansiedad de Hamilton. Además, no hubo diferencias en la proporción de pacientes con remisión de la depresión que continuaron experimentando síntomas de ansiedad residual clínicamente significativos, ni en la gravedad de los síntomas de ansiedad residual en los pacientes con remisión de un TDM entre los dos grupos de tratamiento. Este trabajo se suma al creciente número de estudios que no sugieren una eficacia ansiolítica mayor ni más rápida de los ISRS en comparación con cualquier otro de los nuevos fármacos antidepresivos en el tratamiento del TDM. Concretamente, estos estudios han incluido comparaciones de ISRS con trazodona (Beasley y cols., 1991), nefazodona (Baldwin y cols., 1996), venlafaxina (Dierick y cols., 1996; Tylee y cols., 1997; McPartlin y cols., 1998; Silverstone y Ravindran, 1999; Ballus y cols., 2000; Silverstone y Salinas, 2001; Davidson y cols., 2002; De Nayer y cols., 2002; Bielski y cols., 2004), duloxetine (Goldstein y cols., 2002; Goldstein y cols., 2004; Detke y cols., 2004), mirtazapina (Leinonen y cols., 1999; Benkert y cols., 2000; Schatzberg y cols., 2002), reboxetina (Eker y cols., 2005), moclobemida (Sogaard y cols., 1999), tianepetina (Lepine y cols., 2001) y agomelatina (Loo y cols., 2002). Considerados conjuntamente, estos estudios no respaldan la práctica ampliamente difundida entre los clínicos de elegir un ISRS en vez de otros fármacos para el tratamiento de los pacientes con TDM que presentan síntomas de ansiedad comórbida (Zimmerman y cols., 2005). Los resultados de este análisis sugieren, ciertamente, que la elección de un ISRS o de bupropión como antidepresivo en un determinado paciente no debe basarse en el grado de síntomas de ansiedad basal ni en la preocupación percibida por el agravamiento de los síntomas de ansiedad en el contexto del Trastorno Depresivo Mayor.

Este estudio tiene varias limitaciones que es preciso tener en cuenta al interpretar los resultados y las recomendaciones. En primer lugar, este análisis pretendía comparar la eficacia de bupropión con la de los ISRS en el tratamiento de los síntomas de ansiedad en pacientes con TDM y no aborda la eficacia comparativa de estos fármacos para el control de los trastornos de ansiedad definidos por el DSM-IV que pueden darse de manera comórbida en presencia de un TDM. De hecho, debe resaltarse que, aunque no se han publicado hasta la fecha ensayos controlados con placebo y doble ciego que demuestren la eficacia de bupropión para los trastornos de ansiedad, sí hay en cambio varios ISRS que han sido autorizados por la FDA para el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad. En segundo lugar, debe señalarse que este trabajo se basó en la combinación de ensayos que se habían diseñado prospectivamente para comparar la eficacia antidepresiva de bupropión con la de un ISRS con el empleo de la escala de valoración de la depresión de Hamilton, mientras que la escala de la ansiedad de Hamilton, en los casos en los que se utilizó, se consideró una medida secundaria de la eficacia. De hecho, aunque se observó que todos los fármacos excepto paroxetina eran más eficaces que placebo al utilizar la subescala de ansiedad-somatización de la escala de valoración de la depresión

de Hamilton, tan sólo fluoxetina fue más eficaz que placebo en la valoración efectuada con la escala de la ansiedad de Hamilton, lo cual sugiere que la primera de estas medidas era más sensible para valorar el cambio de los síntomas de ansiedad comórbida en el TDM.

Otra limitación es que este trabajo se basó en la combinación de ensayos clínicos, que utilizan numerosos criterios de inclusión y exclusión. Así pues, tal vez no sea posible extender directamente los resultados de este estudio a grupos de pacientes que suelen ser excluidos de la participación en los ensayos clínicos aleatorizados, como los pacientes con un trastorno de ansiedad considerado primario, como ocurría en todos los ensayos combinados para el presente análisis. Además, todos los estudios incluidos en el análisis, excepto uno, tuvieron una duración de 6-8 semanas. Queda por determinar si estos resultados pueden extenderse más allá de la fase aguda de tratamiento. Otras limitaciones se refieren específicamente a la identificación de los estudios a incluir en los análisis combinados o metaanálisis, e incluyen el fenómeno del sesgo de publicación así como el fenómeno del cajón del archivador. Así, aunque incluimos todos los estudios elegibles patrocinados por GlaxoSmithKline con independencia de que se hubieran publicado o no, es muy posible que se hubieran realizado estudios con otros patrocinadores que no se hubieran publicado ni presentado todavía en congresos científicos importantes. Por último, los análisis combinados y metaanálisis se basan en combinar estudios de diseños heterogéneos. En general, un único ensayo clínico de un tamaño muestral equivalente puede proporcionar estimaciones más exactas del efecto de un tratamiento.

5. Conclusión

Contrariamente a la impresión de los clínicos, no parece haber diferencia alguna en la eficacia ansiolítica de bupropión y los ISRS cuando se emplean para tratar el TDM. Este trabajo se suma al número creciente de estudios que no muestran una eficacia ansiolítica superior de los ISRS en comparación con bupropión u otros fármacos no ISRS para el tratamiento del TDM.

Agradecimientos

Damos las gracias a Sajida Chughtai B.S. y Russel Hinkle B.S. de GlaxoSmithKline por su ayuda con la programación estadística. Con el apoyo de la subvención K23 MH069629 del NIMH (salario de GIP y CAS) y de GlaxoSmithKline (salario para la programación y apoyo estadísticos, y salario de los coautores AK, EPG, VLT).

Bibliografía

Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56(9):395–401.

- Baldwin DS, Hawley CJ, Abed RT, Maragakis BP, Cox J, Buckingham SA, et al. A multicenter double-blind comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of outpatients with moderate-to-severe depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57(Suppl. 2):46–52.
- Ballus C, Quiros G, De Flores T, de la Torre J, Palao D, Rojo L, et al. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. *International Clinical Psychopharmacology* 2000;15(1):43–8.
- Beasley Jr CM, Dornseif BE, Pultz JA, Bosomworth JC, Sayler ME. Fluoxetine vs. trazodone: efficacy and activating-sedating effects. *Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52(7):294–9.
- Bech P, Gram LF, Dein E, Jacobsen O, Vitger J, Bolwig TG. Quantitative rating of depressive states. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1975;51(3): 161–70.
- Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61(9):656–63.
- Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(9): 1190–6.
- Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67(5):736–46.
- Cleary P, Guy W. Factor analysis of the Hamilton depression scale. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 1997;1:115–20.
- Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Annals of Clinical Psychiatry* 1999;11(4):205–15.
- Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segraves RT, Richard N, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clinical Therapeutics* 2001;23(7):1040–58.
- Croft H, Settle Jr E, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained release bupropion and sertraline. *Clinical Therapeutics* 1999;21(4):643–58.
- Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depression and Anxiety* 2002;16(1): 4–13.
- De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, Schittecatte M, De Bleeker E, Van Eeckhoutte I, et al. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5(2):115–20.
- Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 2004;14(6):457–70.
- Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 1996;20(1):57–71.
- Eker SS, Akkaya C, Akgoz S, Sarandol A, Kirli S. Comparison of reboxetine and sertraline in terms of efficacy and safety in major depressive disorder. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005;16(3):153–63.
- Fava M, Alpert JE, Carmin CN, Wisniewski SR, Trivedi MH, Biggs MM, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychological Medicine* 2004;34(7):1299–308.
- Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, Batey SR, Khayrallah MA, Ascher JA, et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry* 1991;52(8):329–35.
- Flint AJ, Rifat SL. Two-year outcome of elderly patients with anxious depression. *Psychiatry Research* 1997;66:23–31.
- Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(3):225–31.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004;24(4):389–99.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1960a;23:56–62.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 1960b;23:50–5.
- International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines. Available at: <http://www.ich.org>. Last accessed January 30th, 2007.
- Joffe RT, Bagby RM, Levitt A. Anxious and non-anxious depression. *American Journal of Psychiatry* 1993;150:1257–8.
- Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58(12): 532–7.
- Kennedy SH, Fulton K, Bagby MR, Green AL, Cohen NL, Rafi-Tari S. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006;51(4): 234–42.
- Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine vs. citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *International Clinical Psychopharmacology* 1999;14(6):329–37.
- Lepine JP, Altamura C, Ansseau M, Gutierrez JL, Bitter I, Lader M, et al. Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: an international, 6-week double-blind study dagger. *Human Psychopharmacology* 2001;16(3):219–27.
- Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5 HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *International Clinical Psychopharmacology* 2002;17(5):239–47.
- McPartlin GM, Reynolds A, Anderson C. A comparison of once-daily venlafaxine xr and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. *Primary Care Psychiatry* 1998;4:127–32.
- Melartin TK, Rytala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(2): 126–34.
- Nelder JA, Wedderburn RWM. Generalized Linear Models. *Journal of the Royal Statistical Society* 1972;A135:370–84.
- Papakostas GI. Dopaminergic-Based Pharmacotherapies for Depression. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16(6):391–402.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *British Journal of Psychiatry* 2006;189:124–31.
- Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychological Medicine* 1995;25:1161–70.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. STAR*D Study Team: Bupropion-SR, ser-

- traline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine* 2006;354(12):1231–42.
- Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy Jr GM. Mirtazapine vs Paroxetine Study Group Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2002;10(5):541–50.
- Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety Venlafaxine XR 360 Study Group. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(1):22–8.
- Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(7):523–9.
- Sogaard J, Lane R, Latimer P, Behnke K, Christiansen PE, Nielsen B, et al. A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. *Journal of Psychopharmacology* 1999;13(4):406–14.
- Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66(8):974–81.
- Tollefson GD, Holman SL, Sayler ME, Potvin JH. Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994;55:50–9.
- Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ, Donahue RMJ, Bolden-Watson C, Houser TL, et al. Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(10):776–81.
- Tylee A, Beaumont G, Bowden MW. A double-blind, randomized, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe depression in general practice. *Primary Care Psychiatry* 1997;3:51–8.
- VanValkenburg C, Akiskal HS, Puzantian V, Rosenthal T. Anxious depressions Clinical, family history, and atypical outcome-comparisons with panic and major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders* 1984;6:67–82.
- Weihs KL, Settle Jr EC, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release vs. paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61(3): 196–202.
- Zimmerman M, Posternak MA, Attiullah N, Friedman M, Boland RJ, Baymiller S, et al. Why is not bupropion the most frequently prescribed antidepressant? *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66(5): 603–10.