

Artículo original

Estudio comparativo entre mirtazapina vs. zolpidem en el manejo del insomnio asociado con la depresión mayor

Salín Pascual RJ¹**RESUMEN**

Introducción: El insomnio en pacientes con depresión mayor es una manifestación que puede exacerbarse con el uso de algunos antidepresivos, lo cual motiva el empleo de un segundo agente farmacológico. **Objetivo:** Los objetivos del presente estudio fueron determinar el porcentaje de pacientes que superan su depresión al responder a un tratamiento con un antidepresivo que alerta y si estos cambios van en paralelo con mejoría en su calidad de sueño. Por otro lado, en los pacientes en quienes persisten las manifestaciones de insomnio, saber si la administración de un segundo antidepresivo sedante es más eficaz que un hipnótico no benzodiacepíncico, para el manejo sintomático del insomnio. **Método:** Se estudiaron pacientes con depresión mayor (DSM-IV), con una puntuación en la escala de Hamilton para depresión (HAMD) igual o mayor a 18 puntos y con manifestaciones de insomnio (una puntuación igual o mayor de cuatro puntos, en los tres reactivos de insomnio en la HAMD). En la primera parte del estudio se administraron por un lapso de seis semanas continuas, dos antidepresivos a dos grupos de pacientes, seleccionados al azar: fluoxetina (20 mg/día) o venlafaxina XR (150 mg/día). En una segunda fase del estudio, los pacientes que aún presentaban insomnio, respondientes o no al tratamiento antidepresivo, fueron asignados a mirtazapina 7.5 mg o zolpidem 10 mg; éstos fueron administrados de manera continua una hora antes de inicio de sueño, por un lapso de 12 semanas. Las evaluaciones clínicas se hicieron con la escala HAMD, una escala análoga visual de calidad de sueño (EAV) y con un listado de efectos secundarios a medicamentos. **Resultados:** Se mostró que los pacientes que recibieron fluoxetina, como grupo, mostraron una reducción de sus calificaciones basales en la escala de HAMD (basal: 28.42 ± 2.7 vs. seis semanas: 17.57 ± 5.24 ; prueba pareada "T" de Student $p < 0.0001$), sin que se mostraran cambios significativos en la EAV (basal: 4.57 ± 2.24 vs. seis semanas: 4.61 ± 1.71). Lo mismo se observó en el caso de los pacientes que recibieron venlafaxina XR (HAMD basal: 29.19 ± 2.4 vs. seis semanas: 14.09 ± 2.79 ; prueba pareada "T" de Student $p < 0.0001$), pero en la calidad de sueño evaluado por la EAV sin cambios (basal: 4.4 ± 2.03 vs. seis semanas: 4.11 ± 0.67). En el grupo que recibió fluoxetina, siete de 26 pacientes (26.92%) presentaron respuesta antidepresiva y mejoría de la calidad de sueño, con ausencia de sintomatología de tipo insomnio en la escala de HAMD. En el grupo que recibió venlafaxina XR, las cifras muestran que 50% de los pacientes con este antidepresivo mejoraron hacia la sexta semana, pero siguieron con molestias de sueño, con sólo siete pacientes (26.92%), quienes presentaron de manera simultánea el efecto antidepresivo y la mejoría del sueño. En este último caso, a diferencia de con fluoxetina, venlafaxina XR, produjo manifestaciones de insomnio nuevas en pacientes deprimidos que no las tenían previamente ($n = 5$ pacientes, 19.23%). Todos los pacientes se siguieron por un tiempo de 12 semanas. En términos del porcentaje de respuesta antidepresiva para el final del estudio, ambos grupos de pacientes (v.g., fluoxetina vs. venlafaxina XR) respondieron de manera equivalente; sin embargo, aquellos que recibieron además mirtazapina, se separaron estadísticamente de los que recibieron zolpidem, en cuanto a la reducción en la puntuación de la escala de HAMD. No hubo diferencias en porcentaje de remisión del síntoma de insomnio entre mirtazapina o zolpidem. **Conclusiones:** Este estudio tiene como limitantes el ser de tipo abierto y no evalúa los cambios en calidad y cantidad de sueño mediante la polisomnografía; sin embargo, la respuesta antidepresiva puede no estar acompañada de mejoría en el área de calidad de sueño, y la administración de un antidepresivo sedante es equivalente a un hipnótico no benzodiacepíncico, pero el primero puede potenciar la respuesta antidepresiva.

Palabras clave: antidepresivos, insomnio, depresión mayor, sedantes, hipnóticos, mirtazapina, venlafaxina, zolpidem, fluoxetina.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(3): 212-217

Comparative study between mirtazapine vs. zolpidem in insomnia associated with major depression management**ABSTRACT**

Introduction: Insomnia is a common manifestation of major depression. Administration of some antidepressant drugs could result in worsening of clinical features, because of that a symptomatic hypnotic medication may be required. **Objectives:** The goals of the present study were two: to determine how many patients improve their sleep in parallel with clinical antidepressant response and in those patients in which insomnia persisted, which strategy, between a sedative antidepressant or a non-benzodiazepine hypnotic, would be more efficient. **Method:** Major depressed patients were studied according to DSM-IV criteria. Also they must have a Hamilton test (21 items) for depression with a score higher or equal to 18 points, and insomnia is present as four points score in the three insomnia items from the HAMD. Study was divided in two parts. First part was the random administration of fluoxetine (20 mg) or venlafaxine XR (150 mg), during six weeks. In the second part, depressed patients in which insomnia persisted, were again randomized between mirtazapine (7.5 mg) and zolpidem (10 mg), a single nocturnal dose, one hour before bedtime, 12 more weeks were allowed for this second part of the study. Clinical evaluation was performed with HAMD (21 items) and Visual Analog Scale for Sleep Efficiency (VAS). Also a pharmacological side-effect list was filled out in each visit. **Results:** Results show that patients with fluoxetine as a group had a reduction in HAMD from baseline values (basal: 28.42 ± 2.7 vs. six weeks: 17.57 ± 5.24 , Student "T" test $p < 0.0001$), without changes in baseline sleep values at VAS (baseline: 4.57 ± 2.24 vs. 4.61 ± 1.71). The same antidepressant improvement happens in patients with venlafaxine XR (HAMD, baseline: 29.19 ± 2.4 vs. six weeks: 14.09 ± 2.79 ; Student "T" test $p < 0.0001$), but sleep efficiency didn't change, VAS (baseline: 4.4 ± 2.03 vs. six weeks: 4.11 ± 0.67). Patients with fluoxetine, seven out of 26 (26.92%) had antidepressant response at the same time as reduction in insomnia. Venlafaxine XR group had the same figures, 26.92% with simultaneous improvement on depression and insomnia. Five patients without insomnia early in the study developed this symptom with venlafaxine XR. **Conclusions:** The main lines of the present study were that it was an open study and that no polysomnographic studies were done, but we can establish that antidepressant response could not follow improvement in insomnia manifestation, some antidepressants may worsen the sleep quality and that mirtazapine is equivalent to zolpidem in terms of sleep improvement in depressed patients, a non-benzodiazepine hypnotic, but mirtazapine could potentiate the antidepressant effect.

Key words: Antidepressants, insomnia, major depression, sedatives, hypnotics, mirtazapine, venlafaxine, zolpidem, fluoxetine.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(3): 212-217

1. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Investigador Nacional del SNI.

Correspondencia:

Dr. Rafael J. Salín Pascual. Dpto. de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

INTRODUCCIÓN

Una manifestación frecuente de la mayoría de las enfermedades psiquiátricas es el insomnio. En el caso de la depresión mayor, ésta puede presentarse de manera prodrómica mucho tiempo antes del inicio de las manifestaciones clínicas de la depresión,¹ sin que esto implique una connotación etiológica, aunque, si hay evidencias, tener insomnio es un factor de riesgo para el desarrollo subsiguiente de depresión mayor.²

La persistencia del insomnio es un factor que predice recaídas, por lo que este síntoma debe ser tratado de manera enérgica, lo cual incluye excluir patología primaria de sueño.^{2,3}

El manejo del insomnio se ha abordado desde la perspectiva sintomática, con el empleo de agentes hipnóticos como son algunas benzodiacepinas, las cuales pueden ser sustancias adictivas, que inducen tolerancia farmacológica e incrementan algunos aspectos de la depresión mayor como son fatiga, disfunción cognitiva y anergia.^{4,5} Lo anterior ha hecho que decline el uso de estos compuestos para el manejo del insomnio o que se utilicen de manera restringida, esto es, la mínima dosis terapéutica en el menor tiempo posible.

También es conocido que el tratamiento con algunos medicamentos antidepresivos produce exacerbación de las manifestaciones en áreas del sueño: insomnio, movimiento periódico de las extremidades y síndrome de piernas inquietas.⁶

Algunos antidepresivos con efecto hipnótico se han empleado para mejorar el patrón de sueño de los deprimidos, los cuales pueden reforzar además el efecto antidepresivo. En esta línea se tienen algunos ejemplos como son la trazodona, la mianserina y la mirtazapina.^{7,8}

La estructura química de la mirtazapina es muy similar a la de mianserina, esto es, un compuesto tetracíclico del tipo de las piperazinoazepinas.⁹ El perfil farmacológico antidepresivo de esta molécula es debido al aumento de la transmisión de las monoaminas (v.g. norepinefrina y serotonina), por mecanismos diferentes a la inhibición de la recaptura de estas aminas, ya que no actúa sobre las proteínas transportadoras de éstas.

El mecanismo por medio del cual se aumenta la disponibilidad de norepinefrina en la hendidura sináptica consiste en el antagonismo que ejerce la mirtazapina sobre el receptor α -2 adrenérgico. Este es un autorreceptor que al ser antagonizado, de manera similar a lo que ocurre con la yohimbina, aumenta la liberación de la norepinefrina. La localización de este tipo de receptores en las terminales presináptica y serotoninérgicas (heterorreceptor), da como resultado un incremento también en los niveles de serotonina.⁹

La mayoría de los antidepresivos tienen un efecto bien definido sobre el sueño y la vigilia, caracterizado por supresión del sueño, movimientos oculares rápidos o sueño MOR, aumento de la latencia al primer sueño MOR de la noche, y con algunos compuestos se puede observar un efecto inductor del estado de vigilia o la fragmentación del sueño en general.^{10,11} Sin embargo, éste no es el caso de otras moléculas antidepresivas, con un perfil más sedante como trazodona y mirtazapina.^{12,13}

Los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS), los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina y norepinefrina (ISRSN) y los antidepresivos tricíclicos (ADT), modifican los niveles de monoaminas (v.g., serotonina y norepinefrina) en la hendidura sináptica, con lo cual se induce una serie de eventos de regulación homeostática.

En un primer evento, el bloqueo de la proteína transportadora presináptica dará como resultado un incremento del neurotransmisor en la hendidura sináptica. Este evento trae consigo un fenómeno de activación de los receptores presinápticos, que ante el exceso de neurotransmisores inhiben la síntesis y liberación del mismo, para que posteriormente, al ocurrir el fenómeno de desensibilización de los receptores presinápticos, se permita un aumento en la liberación y la mayor disponibilidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica, ahora de manera continua, y con esto se logra la desensibilización a la baja de los receptores postsinápticos.¹⁴

Lo anterior no ocurre con mirtazapina ni por su papel antagonista de los receptores presinápticos y postsinápticos; sin embargo, el producto final sigue siendo equivalente a lo ya mencionado. En el caso de los primeros, en especial de los α -2 en las células serotoninérgicas y noradrenérgicas, se producirá un aumento de la liberación de estos neurotransmisores, conjuntamente con el efecto antagonista sobre los receptores 5-HT2a, 5-HT2 y 5HT3.⁹

Dos fueron los objetivos del presente trabajo. Por un lado conocer si el efecto terapéutico de dos de los antidepresivos empleados va en paralelo con la mejoría del sueño en los enfermos deprimidos. Los antidepresivos utilizados fueron fluoxetina, un inhibidor de la recaptura de serotonina (ISRS) y venlafaxina en su forma de liberación prolongada (venlafaxina XR), que inhibe la recaptura de serotonina y norepinefrina (ISRSN).¹⁴ Por otro lado fue identificar qué estrategia inductora de sueño, con un antidepresivo sedante o un hipnótico no benzodiacepínico, puede ser más eficaz para reducir o eliminar los problemas de insomnio sin afectar el patrón de respuesta antidepresivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron pacientes con depresión mayor, según los criterios del DSM-IV, los cuales fueron diagnosticados mediante la utilización de la entrevista estructurada SCID-Paciente,¹⁵ y con una calificación en la escala de Hamilton (HAMD de 21 reactivos) para depresión igual o mayor a 18 puntos. Además debían presentar una calificación de cuatro en la suma de los tres reactivos de insomnio de la mencionada escala (v.g., insomnio inicial, insomnio intermedio e insomnio terminal, con una puntuación máxima o igual a seis).

Otro criterio de inclusión fue una escala análoga visual, que califica la calidad de sueño entre cero y diez, siendo este último el valor de alta calidad de sueño. En los pacientes incluidos en el estudio, ésta debía ser menor de cinco puntos.

Los enfermos no presentaron al momento del estudio otras enfermedades médicas o psiquiátricas, ni estaban recibiendo medicamentos de algún tipo. En el caso de los antidepresivos, no se había recibido este tipo de medicamento en las últimas dos semanas. A los pacientes se les explicó en qué consistía el estudio y se obtuvo su consentimiento informado.

La primera parte del estudio consistió en la administración de uno de los siguientes antidepresivos no sedantes: fluoxetina o venlafaxina XR, de manera aleatorizada y abierta. En el caso de fluoxetina, ésta se dispuso en dosis fija de 20 mg en la mañana, junto con el desayuno. En el caso de venlafaxina XR, ésta se inicio con 75 mg durante la primera semana, para luego pasar a 150 mg a partir de la segunda semana hasta que finalizó el estudio.

Al finalizar la sexta semana se evaluó, por un lado, la respuesta antidepresiva, definida como la reducción en un 50% de la escala de HAMD, y, por otro lado, los cambios en una escala análoga visual (EAV), para la calidad de sueño. También se utilizó un cuestionario de evaluación general de síntomas secundarios, que se aplicó en cada visita.

Los pacientes que respondieron al antidepresivo, pero que no modificaron su calidad de sueño (v.g., persistieron con calificaciones menores a cinco en la EAV y la suma de los reactivos de insomnio de HAMD igual o mayor a cuatro), pasaron a la segunda fase del estudio, en donde se administró de manera aleatoria mirtazapina 7.5 mg o zolpidem 10 mg, una hora antes del inicio del estudio, por un lapso de 12 semanas. En esta segunda fase del estudio se evaluó el cambio en la escala de HAMD y en la EAV para calidad de sueño.

El análisis estadístico se realizó, en una primera parte, con una tabla de contingencias para evaluar los estados de respondedores al efecto antidepresivo y los que aparejaron esta respuesta a un cambio de

su sintomatología de insomnio. Para esto se utilizó la prueba exacta de Fisher, así como el análisis de varianza de una vía para muestras repetidas para detectar cambios en la escala de HAMD y EAV en la sexta semana de tratamiento antidepresivo. En la segunda parte del estudio se hicieron ANOVAs de una y dos vías, en donde se compararon los grupos con antidepresivos contra las maniobras adicionales de mirtazapina y zolpidem.

RESULTADOS

Fueron estudiados un total de 52 pacientes, 30 pacientes correspondieron al sexo femenino, y la edad promedio de los sujetos del estudio fue de 38.4 ± 6.4 años.

Los porcentajes de pacientes que respondieron a la maniobra antidepresiva ($HAMD < a 50\%$ respecto con el basal), para la sexta semana del estudio fue significativamente mayor para los enfermos que recibieron venlafaxina XR; sin embargo, no se observaron cambios en significativos en la calidad de sueño en ambos grupos.

Los pacientes que recibieron fluoxetina, como grupo mostraron una reducción de sus niveles basales en la escala de HAMD (basal: 28.42 ± 2.7 vs. seis semanas: 17.57 ± 5.24 ; prueba pareada "T" de Student $p < 0.0001$), sin que se mostraran cambios significativos en la calidad del sueño de la EAV (basal: 4.57 ± 2.24 vs. seis semanas: 4.61 ± 1.71). Lo mismo se observó en el caso de los pacientes que recibieron venlafaxina XR, en la escala de HAMD (basal: 29.19 ± 2.4 vs. seis semanas: 14.09 ± 2.79 ; prueba pareada "T" de Student, $p < 0.0001$), pero en la calidad de sueño evaluado por la EAV no se mostraron cambios (basal: 4.4 ± 2.03 vs. seis semanas: 4.11 ± 0.67).

En el caso del grupo que primeramente recibió el tratamiento antidepresivo con fluoxetina, siete de 26 pacientes (26.92%) presentaron respuesta antidepresiva y mejoría de la calidad de sueño, con ausencia de sintomatología de tipo insomnio en la escala de HAMD, mientras que 12 (46.1%) de estos pacientes no mejoraron de la depresión ni del insomnio (Prueba exacta de Fisher: $p < 0.038$). En el otro grupo que recibió venlafaxina XR, las cifras muestran que 50% de los pacientes con este antidepresivo mejoraron hacia la sexta semana y, sin embargo, se siguen quejando de molestias de sueño, con sólo siete pacientes (26.92%), que presentaron de manera simultánea el efecto antidepresivo y la mejoría del sueño (Prueba exacta de Fisher: $p = 0.628$). En este último caso, a diferencia de con fluoxetina, se observó que la administración de venlafaxina XR produjo manifestaciones de insomnio nuevas en pacientes deprimidos, quienes no las tenían previamente ($n = 5$ pacientes, 19.23%).

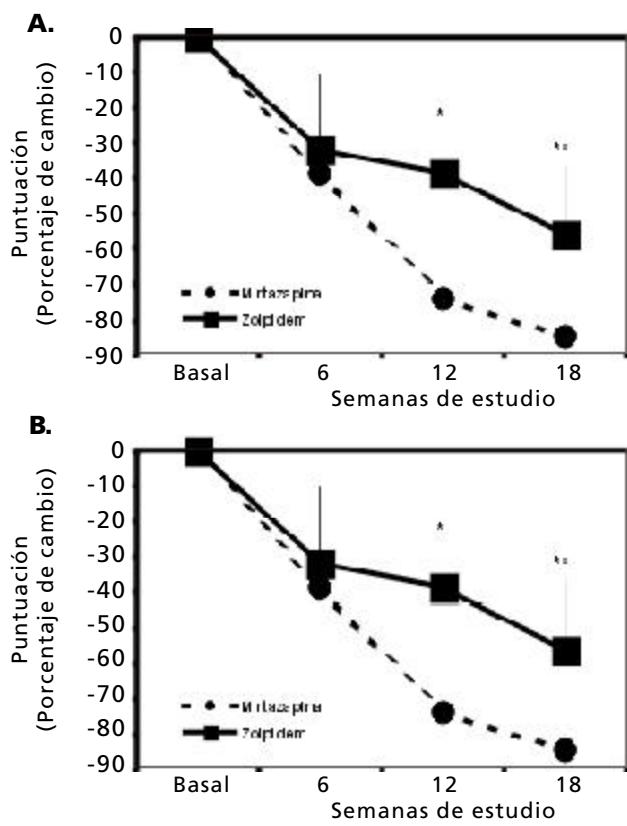


Figura 1. Porcentajes de cambio en la escala HAMD. **A.** La administración de mirtazapina (7.5 mg) coadyuvó en la respuesta antidepresiva en ambos grupos de pacientes que recibieron venlafaxina XR. Se observó una separación significativa de quienes recibieron mirtazapina a partir de las semanas 12 y 18 del estudio (Kruskal-Wallis: χ^2 : HAMD-12 y HAMD-18). * $p < 0.006$ y ** $p < 0.0007$. **B.** El mismo efecto descrito en el panel previo se observó con los pacientes que recibieron fluoxetina, con separación en su porcentaje de cambio de las escalas de HAMD, para las semanas 12 y 18. (Kruskal-Wallis: χ^2 : HAMD-12 y HAMD-18) * $p < 0.00001$ y ** $p < 0.000001$.

Los pacientes con fluoxetina que persistieron con insomnio para la sexta semana del estudio fueron 19, de los cuales uno no continuó en el estudio (cambió de ciudad por residencia), por lo que se estudiaron sólo 18 pacientes en la segunda fase. Los sujetos recibieron mirtazapina ($n = 12$) o zolpidem ($n = 6$). Los pacientes del grupo de venlafaxina XR, quienes persistieron con insomnio también fueron 18, de los cuales recibieron mirtazapina ($n = 7$) y zolpidem ($n = 11$).

La asignación del medicamento hipnótico se hizo mediante una tabla de números aleatorios que se estableció al inicio del protocolo. Todos los pacientes se siguieron por un tiempo de 12 semanas más, para hacer un total de 18 semanas de estudio y en donde se les proporcionaron todos los medicamentos sin costo alguno.

En ambos grupos de tratamiento (v.g., fluoxetina o venlafaxina XR), la respuesta antidepresiva para la

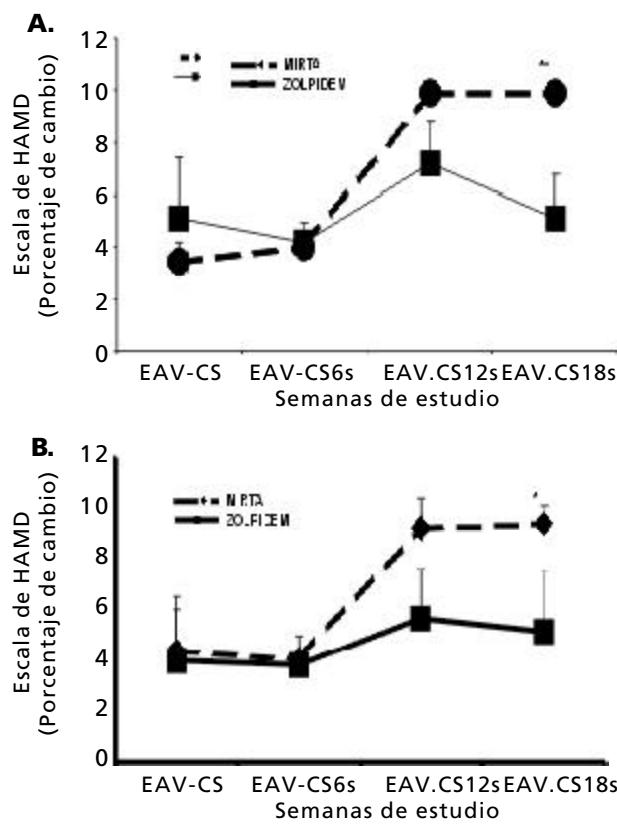


Figura 2. Calificaciones de la calidad del sueño en pacientes depresivos mediante escala análoga visual (EAV) a lo largo del estudio. **A.** Se muestra que los pacientes con venlafaxina XR percibieron una mejor calidad de sueño con mirtazapina hacia la 18a semana de estudio. (Kruskal-Wallis: χ^2 : $t = -2.16$, $p < 0.05$). **B.** Lo mismo se observó en el grupo de pacientes tratados con fluoxetina. Kruskal-Wallis: χ^2 : $p < 0.001$.

12a y 18a semanas fue significativa, respecto con sus niveles basales (Figura 1). Los pacientes que recibieron mirtazapina, independiente del tipo de antidepresivo previo, se separaron significativamente de los que recibieron zolpidem. En cuanto a la respuesta antidepresiva (ANOVA de dos vías: tratamiento: $F = 132.25$, $p < 0.0001$; tiempo: $F = 3.27$, $p < 0.05$; interacción $F = 139.50$, $p < 0.0001$).

La calidad de sueño mejoró con la administración de ambas sustancias (mirtazapina o zolpidem). Para la 12a semana del estudio, se observaron diferencias significativas en la calidad del sueño en la EAV, comparadas con sus respectivos valores basales en ambos grupos, sin que existieran diferencias entre mirtazapina o zolpidem (Figura 2).

Los efectos secundarios observados a lo largo del estudio fueron, para el grupo de venlafaxina XR: náusea (4%), sensación de temblor distal (2%) y cefalea (2%); mientras que para fluoxetina fueron: náusea (2%) y cefalea (1%). Estos eventos estuvieron en el rango de leves a moderados y no fueron causa de abandono del estudio. Éstos desaparecieron en un lapso de tres semanas.

La adición de mirtazapina se acompañó de aumento leve de peso en dos pacientes del grupo con venlafaxina XR + mirtazapina, mientras que en el grupo de fluoxetina con zolpidem, un paciente presentó en la tercera toma un fenómeno de despersonalización nocturna, que alarmó a los familiares, pero que no se volvió a presentar y no fue causa de abandono del tratamiento.

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del presente estudio fueron que la respuesta antidepresiva inicial puede no ir aparejada con cambios en la calidad de sueño, la cual persistió afectada; por otro lado, que en el caso de los enfermos deprimidos que reciben antidepresivos inhibidores de la recaptura de monoaminas, en donde se observa por lo general un efecto alertante, puede ser de mejor utilidad el manejo con un antidepresivo sedante del tipo de la mirtazapina, que potencia el efecto antidepresivo, como se demostró en este estudio y que es igual de eficaz que un agente hipnótico no benzodiacepínico como zolpidem.

En un estudio previo, Guazzelli y cols.¹⁶ administraron zolpidem o flunitracingam a pacientes con depresión mayor, que estaban recibiendo clorimipramina y mostraban persistencia de insomnio con buenos resultados. Al suprimir gradualmente ambos medicamentos, se observó la reaparición del insomnio y el aumento de las calificaciones de las escalas de HAMD, lo cual fue indicativo de exacerbación de la sintomatología depresiva, lo cual puede ser indicativo de que los cambios terapéuticos en la calidad de sueño impactan en gran medida la mejoría clínica de la depresión.

En el presente estudio, los pacientes que respondieron en la primera fase al antidepresivo, reduciendo las calificaciones de la escala de depresión, fueron los que durmieron mejor con el tratamiento antidepresivo.

En un estudio previo de nuestro grupo, se mostró que en voluntarios sanos la administración de venlafaxina de liberación aguda, además de suprimir el sueño de movimientos oculares rápidos, produjo un aumento en la frecuencia de movimientos periódicos de las extremidades en seis de los ocho pacientes estudiados;¹⁷ esto podría explicar que en algunos pacientes se notará una menor calidad del sueño durante el tratamiento inicial con el antidepresivo.

El efecto benéfico de mirtazapina en el sueño de los enfermos deprimidos fue reportada inicialmente por Winokur y cols.,¹⁸ en seis pacientes con depresión mayor, en quienes se administró las dosis de 15 mg por una semana y 30 mg por dos semanas, al inicio de la noche y registro polisomnográfico. Los

cambios observados en el sueño fueron un aumento en la eficiencia del sueño, sin cambios en los parámetros referentes al sueño MOR. Este último hecho es relevante ya que la mayoría de los antidepresivos suprimen esta fase del dormir, por lo cual se llegó a proponer que ésta era una propiedad necesaria para una molécula para ser considerada antidepresivo; sin embargo, otras moléculas antidepresivas, como la nefazodona y trazodona, no tienen efecto supresor del SMOR, y tienen buena potencia antidepresiva¹⁹

En voluntarios sanos, la administración de mirtazapina también produjo aumento de sueño de ondas deltas, disminución del número de despertares, y un incremento del sueño delta.¹³

El efecto de mirtazapina, el de potenciar la acción del compuesto antidepresivo ISRS, ya se ha reportado previamente;²⁰ el sustrato bioquímico de esta cooperación parece radicar en la diferente farmacodinamia de mirtazapina (v.g., acción directa sobre receptores pre y postsinápticos), y los ISRS (v.g., proteína transportadora, con retroalimentación negativa inicial de los receptores presinápticos).²

Existen otros trastornos del dormir en donde el insomnio no puede ser tratado con hipnóticos que actúen sobre el receptor GABA-A, como es el caso de la apnea obstructiva del sueño. En esta alteración se observa un patrón de hipersomnia diurna, sólo que en algunos pacientes, especialmente ancianos, suele tener manifestaciones de insomnio.¹⁸ La administración de mirtazapina es benéfico, como se ha demostrado en algunos reportes de casos y en animales de laboratorio.²¹

Las principales limitantes de este estudio son que fue de tipo abierto y sin registros polisomnográficos que documenten objetivamente las variables de sueño. Sin embargo, algunas de las conclusiones preliminares que se pueden obtener de este estudio son que la mejoría de la depresión no implica un cambio significativo en la calidad del sueño de los pacientes deprimidos, y que si la administración de hipnóticos no benzodiacepínicos puede ser de utilidad sintomática, el empleo de otro antidepresivo en la dosis recomendada, como inductor de sueño, puede tener un doble beneficio para el paciente como coadyuvante del antidepresivo y para mejorar la calidad de sueño.

Finalmente, los problemas del ciclo sueño vigilia en los pacientes con depresión mayor, son indicadores pronósticos de la severidad y respuesta antidepresiva.

REFERENCIAS

1. Benca RM, Okawa M, Uchiyama M, Ozaki S, Nakajima T, Shibui K, Obermeyer WH. Sleep and mood disorders. *Sleep Med Rev* 1997; 1: 45-56.

2. Lustetbergh L, Reynolds CF III. Depression and insomnia: questions of cause and effect. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 253-62.
3. Jindal RD, Thase MT. Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 19-30.
4. Morin CM, Lynda Belanger L, Berniera F. Correlates of benzodiazepine use in individuals with insomnia. *Sleep Med* 2004; 5: 457-62.
5. Benedetti F, Pontiggia A, Bernasconi A, Colombo C, Florita M, Smeraldi E. Lorazepam in depressive insomnia: new evidence of phase-response effects of benzodiazepines. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 311-7.
6. Antai-Otong D. Antidepressant-induced insomnia: treatment options. *Perspect Psychiatr Care* 2004; 40: 29-33.
7. James SP, Mendelson WB. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 752-5.
8. Lawrence RW. Effect of mirtazapine vs. fluoxetine on "sleep quality". *J Clin Psychiatr* 2004; 65: 1149-50.
9. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev* 2001; 7: 249-64.
10. Krystal AD. The changing perspective on chronic insomnia management. *J Clin Psychiatr* 2004; 65 (Suppl 8): 20-5.
11. Smith S, Sullivan K, Hopkins W, Douglas J. Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Med* 2004; 26: 449-56.
12. Kaynak H, Kaynak D, Gozukirmizi E, Guilleminault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med* 2004; 5: 15-20.
13. Aslan S, Isik E, Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep* 2002; 25: 677-9.
14. Salin-Pascual RJ. Manual de prescripción de antidepresivos. 2a Ed. McGraw-Hill Interamericana; 2003, p. 15-35.
15. Michael B, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders (SCID-I). American Psychiatric Association; 1997.
16. Guazzelli M, Ciapparelli A, Balsamo EL, Gemignani A, Sarteschi P. Treatment of insomnia related to depressive disorders. Effects of zolpidem vs. flunitrazepam administration and withdrawal evaluated in a double-blind study. *Minerva Psichiatr* 1993; 34: 193-203.
17. Salín-Pascual RJ, Galicia-Polo L, Drucker-Colín R. Sleep changes after four consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 348-50.
18. Winokur A, Sateia MJ, Hayes JB, Bayles-Dazet W, MacDonald MM, Gary KA. Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study. *Biol Psychiatr* 2000; 48: 75-8.
19. Gillin JC, Rapaport M, Erman MK, Winokur A, Albala BJ. A comparison of nefazodone and fluoxetine on mood and on objective, subjective, and clinician-rated measures of sleep in depressed patients: a double-blind, eight-week clinical trial. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 185-92.
20. Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M. Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1394-9.
21. Castillo JL, Menéndez P, Segovia L, Christian Guilleminault C. Effectiveness of mirtazapine in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep Medicine* 2004, 5: 507-8.

