

TRATAMIENTO AMBULATORIO DE PACIENTES CON DEPRESION MAYOR

ESTUDIO SOBRE EFICACIA, SEGURIDAD Y TOLERANCIA DE SERTRALINA

Por GUIDO MAZZOTTI¹, JORGE PIZARRO², BERNARDO GUIMAS³, CECILIA
ADRIANZÉN⁴, GUILLERMO LADD⁵ y ABEL SAGÁSTEGUI⁶

RESUMEN

En el presente estudio multicéntrico, abierto y no comparativo de 8 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la sertralina en el trastorno depresivo mayor (según criterios DSM-IV), participaron 60 pacientes, 41 mujeres (68.4%) y 19 varones (31.6%); con edades promedio de 39.6 ± 10.7 años. Luego de un periodo libre de fármacos de dos semanas de duración, se les administró sertralina; la dosis promedio empleada fue de 102.7 ± 43.3 mg/día, siendo la dosis inicial de 50 mg/día y la dosis máxima permitida de 200 mg/día. Las escalas Hamilton-Depresión, Hamilton-Ansiedad y las escalas de Impresión Clínica Global fueron aplicadas quincenalmente; 55 pacientes fueron considerados en el análisis estadístico y 39 pacientes completaron el estudio. Se encontró disminución significativa en los valores basales y finales en las escalas HAM-D y HAM-A ($p < 0.000001$); los efectos benéficos de la medicación se observaron a partir de la segunda semana de sustancia activa. Se encontró mejor respuesta en pacientes mujeres y en depresiones con características melancólicas. Los efectos adversos más importantes fueron náuseas, sequedad de boca, cefalea, hipotensión postural y diarrea; efectos que no dependían de la dosis empleada. Se concluye que la sertralina es un fármaco eficaz y bien tolerado en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en una población de pacientes peruanos.

-
1. Médico Psiquiatra, Profesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Jefe del Dpto. de Investigación y Epidemiología, Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".
 2. Médico Psiquiatra, Jefe del Servicio de Psiquiatría, Hospital Nacional "María Auxiliadora".
 3. Médico Psiquiatra, Servicio de Rehabilitación, Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".
 4. Médico Psiquiatra, Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".
 5. Médico Psiquiatra, Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".
 6. Médico Psiquiatra, Jefe de la Unidad de Trastornos Afectivos, Dpto. de Adultos y Geriatría, Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

SUMMARY

Sixty patients, forty one female (68.4%) and nineteen male (31.6%), middle age 39.6 ± 10.7 years, participated in the present multicenter, open and non-comparative 8 week study, to evaluate the efficacy and safety of sertraline in major depression (according DSM-IV criteria). After two weeks of washout the patients received sertraline, the average daily dose administered was 102.7 ± 43.3 mg; 50 mg/day and 200 mg/day was the initial and maximal doses of sertraline allowed respectively. Hamilton-Depression (HAM-D) and Hamilton-Anxiety (HAM-A) Scales and Clinical Global Impression Scales were measured at two-week intervals; fifty five patients were considered for the statistical analysis and thirty nine completed the study. Significant decreased in basal and final values in HAM-D and HAM-A scales ($p < 0.000001$) were founded, beneficial effects were present since second week of sertraline. In female and in melancholic depression we observed the better response. The main adverse effects were nausea, dry mouth, headache, postural hypotension and diarrhea; this effects were independent of the dose. We concluded that sertraline is effective, safe and well tolerated in the treatment of major depression in a peruvian sample.

PALABRAS-CLAVE: Depresión, diagnóstico, tratamiento, sertralina.

KEY WORDS : Depression, diagnosis, treatment, sertraline.

La enfermedad depresiva es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes y se reconoce actualmente, como un problema de salud pública¹. Un metanálisis de 20 trabajos epidemiológicos sobre depresión mayor, realizados desde 1980, concluye que el punto medio de prevalencia es 3.1%; (rango: 1.5 a 4.9%); la prevalencia media de 6 meses a un año es 6.5% (2.6 a 9.8%); y la prevalencia de vida es 16.1% (4.4 a 18%)². La depresión mayor es de 1.5 a 3 veces más frecuente en mujeres y en los últimos años se ha observado una tendencia al incremento en la prevalencia en general y una reducción en cuanto a la edad de inicio de la enfermedad, con el consiguiente impacto socio-económico^{3,4}. La depresión mayor es una enfermedad crónica, recurrente, incapacitante y se relaciona con altos índices de morbilidad, mortalidad y suicidio⁵⁻⁸. A pesar de su alta prevalencia, la depresión frecuentemente no es detectada, es subdiagnosticada e inapropiadamente

tratada (dosis y tiempo insuficiente) en los servicios médicos de atención primaria⁹.

En 1967, COPPEN propuso que la depresión era causada por la disminución de la serotonina cerebral¹⁰, hipótesis que ha sido reforzada por la acción antidepressiva de los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Sin embargo, la serotonina no es el único neurotransmisor involucrado en la etiopatogenia de la depresión¹¹. Los ISRS, incluyendo la sertralina, bloquean selectivamente la recaptación presináptica de serotonina (por interacción competitiva en el mecanismo de transporte activo del neurotransmisor). El resultado es el incremento de los niveles de serotonina, los cuales inducirían cambios neuronales adaptativos que a su vez, facilitarían la acción serotoninérgica^{9,12,13}. La sertralina es un compuesto naftilamino y posee una estructura molecular diferente al resto de ISRS. Se absorbe lenta pero signifi-

cativamente luego de la administración oral, alcanza concentraciones plasmáticas pico entre las cinco y ocho horas, tiene una vida media de 26 horas, se metaboliza en el hígado mediante un proceso de N-desmetilación para formar una amina primaria inactiva, hasta el momento no se ha identificado que la enzima P450 está involucrada en su biotransformación. Tiene escasa acción sobre receptores noradrenérgicos y dopaminérgicos. Su afinidad por receptores colinérgicos, histaminérgicos y alfa adrenérgicos es mínima^{14,15}. La sertralina es un inhibidor, dosis dependiente, de la enzima P450-CYP2D6 e inhibe mínimamente a la isoenzima CYP1A2¹⁶⁻¹⁹.

La eficacia antidepressiva de la sertralina ha sido comprobada en diversos estudios. MONTGOMERY, en 1995, realizó un análisis de los estudios controlados publicados hasta ese momento, señala que la sertralina ha demostrado eficacia clínica significativa en más de 600 pacientes participantes en dichos trabajos de investigación²⁰. En otro estudio comparativo, la sertralina demostró eficacia comparativa a amitriptilina y diferencias significativas en cuanto a efectos colaterales²¹. Otros investigadores han demostrado que la dosis óptima de sertralina es 50 mg/día^{20,22} y que es efectiva en tratamientos a largo plazo^{20,23}. En estudios controlados-comparativos, la sertralina ha demostrado eficacia comparativa con amitriptilina²⁴ y con imipramina^{25,26}, en otros estudios superior a amitriptilina²⁷ y semejante a clomipramina^{28,29}, con mejor tolerancia y menos abandonos por el menor perfil de efectos colaterales. Con respecto a estudios comparativos con otros ISRS los resultados son comparables³⁰⁻³³. La tolerabilidad de sertralina ha sido demostrada en los diversos estudios mencionados y corroborada con un metanálisis realizado por MONTGOMERY *et al.* en 1994³⁴.

En los últimos años, en diversos países de Latinoamérica, se han realizado

estudios abiertos para evaluar eficacia, seguridad y tolerancia de sertralina en depresión mayor³⁵⁻⁴¹. Se seleccionaron pacientes adultos, ambulatorios con depresión mayor que asistieron a las diversas instituciones comprometidas en los estudios; se excluyeron pacientes gestantes, con otros diagnósticos psiquiátricos o con alto riesgo suicida. Luego del proceso de selección los pacientes fueron sometidos a un período libre de fármacos de una a dos semanas de duración, luego del cual se pasó a la fase de sustancia activa, la dosis inicial fue de 50 mg/día y hubo libertad para aumentar las dosis hasta 150 mg/día en algunos países y hasta 200 mg/día en otros; la duración de la fase de sustancia activa también varió entre 4 a 8 semanas. Los instrumentos usados en todos los trabajos para medir la eficacia del fármaco fueron la escala de Hamilton para depresión (HAM-D) y la escala de impresión clínica global (ICG); se recogió información sobre efectos secundarios y se valoró su severidad. Los resultados de tales estudios se presentan en la Tabla 11. El propósito del presente trabajo es informar los resultados del estudio realizado en el Perú.

SUJETOS Y METODO

Todos los pacientes adultos que acudieron, bajo la modalidad ambulatoria, a la Unidad de Enfermedades Afectivas del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado - Hideyo Noguchi" (INSM "HD-HN") y al Servicio de Psiquiatría del Hospital Nacional "María Auxiliadora" (HNMA), entre enero a diciembre de 1996, fueron evaluados por el investigador principal y por un investigador adjunto. Se seleccionaron 40 pacientes del INSM y 20 del HNMA que cumplían con los criterios diagnósticos DSM-IV para depresión mayor y con los siguientes criterios de inclusión: ser mayor de 18 años, tener un

puntaje mayor de 18 en la Escala de Hamilton para depresión (HAM-D) (17 ítems) y puntaje ≥ 4 en la Escala de Impresión Clínica Global para severidad de la enfermedad (ICG-SE) y firmar el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: embarazo, lactancia, no uso o uso de método anticonceptivo poco seguro, tener otro diagnóstico psiquiátrico según criterios DSM-IV; pacientes con alto riesgo suicida (puntaje ≥ 2 en el ítem 3 de la HAM-D); pacientes cuyo puntaje ICG disminuyó en más de 2 puntos durante el período libre de fármacos; pacientes que requirieran otra medicación psicotrópica (excepto lorazepam 1-2 mg/día como ansiolítico o hipnótico), electroconvulsivoterapia o alguna modalidad de psicoterapia intensiva durante el estudio; pacientes que recibieron neurolépticos de depósito dentro de los 6 meses previos al momento de la evaluación, o fluoxetina dos meses antes o algún inhibidor de la monoaminoxidasa u otro antidepressivo dos semanas antes; pacientes que requirieran fármacos serotoninérgicos; pacientes con alergia o hipersensibilidad conocida a sertralina; pacientes con motivación dudosa para completar el estudio y pacientes que participaron en otro estudio clínico 4 meses antes del presente o que estaban en algún otro estudio concomitantemente.

Durante la evaluación inicial se realizó la historia clínica completa; el diagnóstico se hizo según criterios DSM IV para depresión mayor; se aplicaron las escalas HAM-D, Hamilton para ansiedad (HAM-A), Inventario de Beck, escala de Impresión Clínica Global para mejoría global (ICG-MG) y ICG-SE. Se informó adecuadamente al paciente y a sus familiares sobre los propósitos, procedimientos, beneficios clínicos y riesgos del

presente estudio y se obtuvo por escrito el consentimiento. A las pacientes mujeres se les tomó una muestra de orina para descartar embarazo. El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética de las instituciones involucradas en su ejecución.

PROCEDIMIENTO

Luego del proceso de selección se retiró toda medicación y los pacientes fueron sometidos a un período libre de fármacos de dos semanas de duración. El único fármaco permitido en algunos casos de insomnio o ansiedad severos fue lorazepam 1 a 2 mg/día. Luego de este período se realizó una re-evaluación de los criterios de inclusión y exclusión, se repitieron las escalas HAM-D, HAM-A, ICG-SE, ICG-MG. La muestra quedó constituida por 60 pacientes de ambos sexos, quienes a partir de la *semana 0* recibieron sertralina 50 mg/día; se estandarizó la hora de toma de medicación a las 20:00 horas. Los controles, realizados necesariamente por el mismo investigador, se hicieron quincenalmente, en *semana 2, 4, 6 y 8* de tratamiento, en cada control se realizó evaluación de eficacia mediante HAM-D y ICG-SE, ICG-MG, evaluación de efectos adversos, medición de otras variables mediante HAM-A y conteo de la medicación. A partir de la *semana 2* fue posible aumentar la dosis de sertralina según criterio del médico evaluador a razón de 50 mg/día cada dos semanas, la dosis límite permitida fue de 200 mg/día.

En el análisis estadístico se asumió 0.05 dos-colas como valor de significancia. Para la medición de la eficacia se usó Test T de Student y Test de Wilcoxon para las variables numéricas y χ^2 para las variables categóricas. La comparación de valores de HAM-D y HAM-A entre

subgrupos de pacientes categorizados como relevantes por variables independientes (sexo, duración de episodio depresivo, antecedente de episodios previos, coexistencia de melancolía y uso concomitante de lorazepam), se realizó con Test T de Student o Test Mann-Whitney.

RESULTADOS

1.- Características clínicas y demográficas.

La muestra estuvo constituida por 60 pacientes, 41 mujeres (68.4%) y 19 varones (31.6%); la edad promedio fue de 39.6 años

± 10.7 años. Cincuenta y cinco pacientes (37 mujeres y 18 varones, edad promedio 39.0 ± 10.7 años) fueron considerados para el análisis estadístico ya que tuvieron más de un control en el período de uso de sustancia activa (Tabla 1) y 39 completaron las 8 semanas de tratamiento. La duración promedio del episodio actual fue 22.8 ± 15.8 semanas. En la Tabla 2 aparecen algunas características clínicas y en el gráfico 1 el uso de medicación antes del estudio. El promedio de dosis empleada fue 102.7 ± 43.3 mg/día. La Tabla 3 muestra la distribución de las mayores dosis empleadas en algún momento del estudio.

TABLA 1

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO

SEXO	n	%
Femenino	37	67.27
Masculino	18	32.73
TOTAL	55	100.00

TABLA 2

CARACTERISTICAS CLINICAS

Característica clínica	Episodio depresivo previo		Depresión melancólica	
	n	%	n	%
Sí	21	38.18	37	67.27
No	33	60.00	17	30.91
No informado	1	1.82	1	1.82
TOTAL	55	100.00	55	100.00

GRAFICO 1

USO DE MEDICACION PREVIA AL ESTUDIO

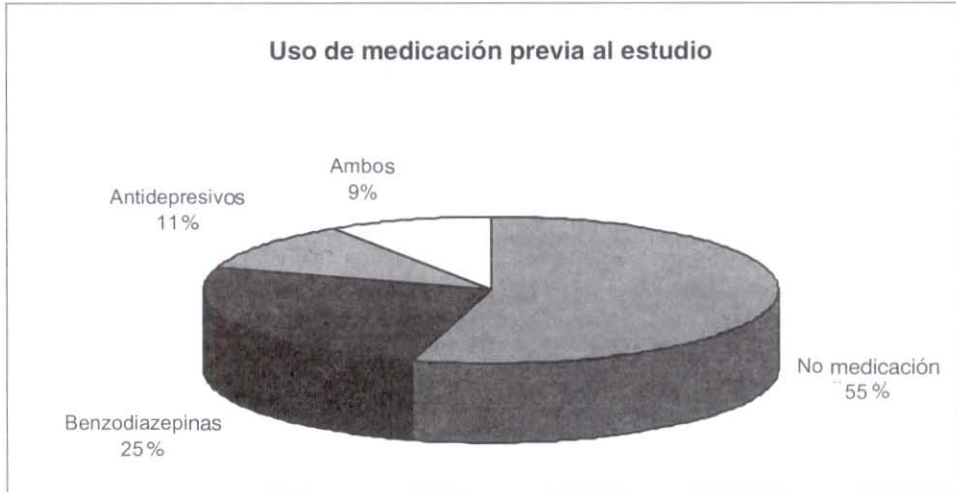


TABLA 3

DISTRIBUCION DE LAS MAYORES DOSIS EMPLEADAS

Máxima dosis empleada	n	%
50 mg/día	15	27.2
100 mg/día	26	47.3
150 mg/día	10	18.2
200 mg/día	4	7.3
TOTAL	55	100.0

Los gráficos 2 y 3 y la Tabla 4 muestran la evolución de los valores de HAM-D y HAM-A durante el estudio. En ambos casos, se observa que la diferencia entre valores finales e iniciales alcanzó alta significancia estadística, tanto para los

pacientes que tuvieron más de un control con sustancia activa, como para los 39 pacientes que cumplieron con las 8 semanas de tratamiento. A partir de la segunda semana de tratamiento la mejoría clínica fue significativa.

GRAFICO 2

EVOLUCION DEL HAM-D DURANTE EL ESTUDIO

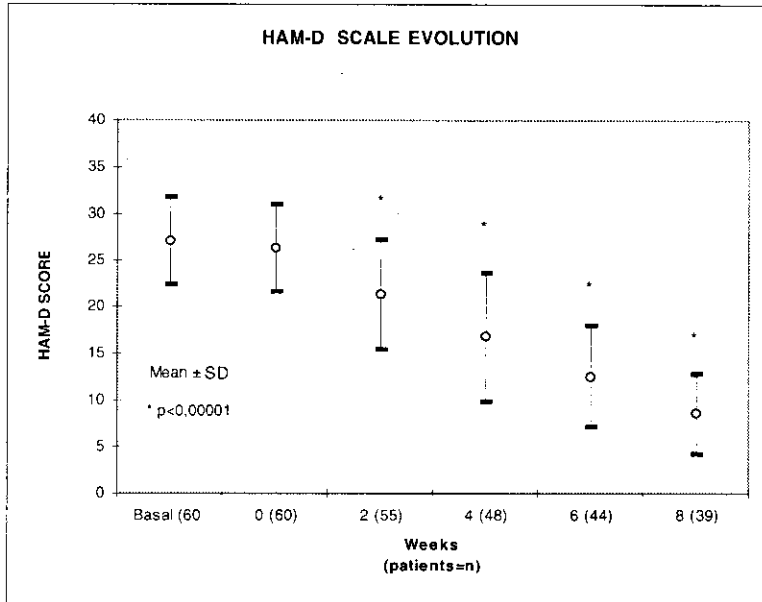


GRAFICO 3

EVOLUCION DEL HAM-A DURANTE EL ESTUDIO

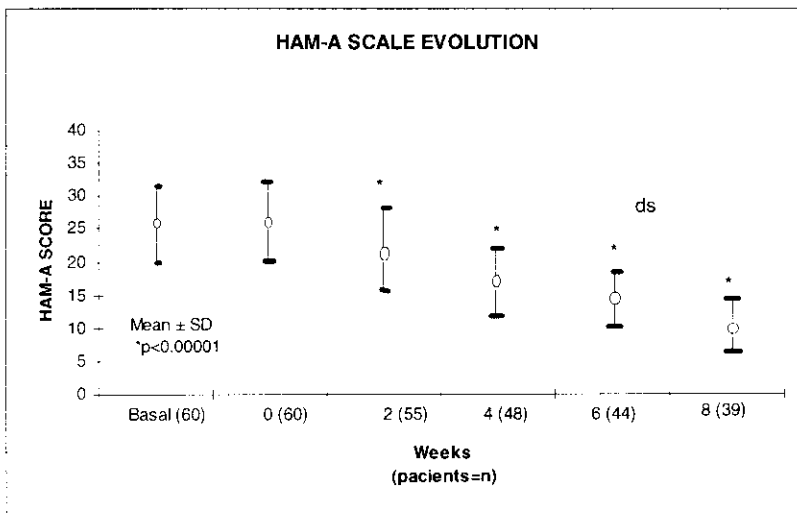


TABLA 4

VALORES BASALES VS FINALES DELAS ESCALAS HAM-D Y HAM-A EN EL TOTAL DE LA MUESTRA Y EN LOS PACIENTES QUE COMPLETARON EL ESTUDIO

	n = 55		n = 39	
	HAM-D	HAM-A	HAM-D	HAM-A
Control Basal	26.5 ± 4.8	26.0 ± 5.9	25.8 ± 4.0	26.5 ± 5.5
Control Final	11.8 ± 7.7	11.9 ± 7.1	8.6 ± 4.3	9.2 ± 4.5
p	< 0.000001	< 0.000001	< 0.00001	< 0.000001

Las Tablas 5 y 6 muestran la evolución del ICG-SE e Impresión clínica global-grado de mejoría (ICG-MG) res-

pectivamente, se considera a los 55 pacientes que entraron al análisis estadístico.

TABLA 5

EVOLUCION DE LA ESCALA DE IMPRESION CLINICA GLOBAL PARA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

Grado de severidad	valores basales	valores del último control
Normal	0	15
En el límite	0	24
Levemente enfermo	1	7
Moderadamente enfermo	15	4
Marcadamente enfermo	29	5
Severamente enfermo	10	0
Muy severamente enfermo	0	0
TOTAL	55	55

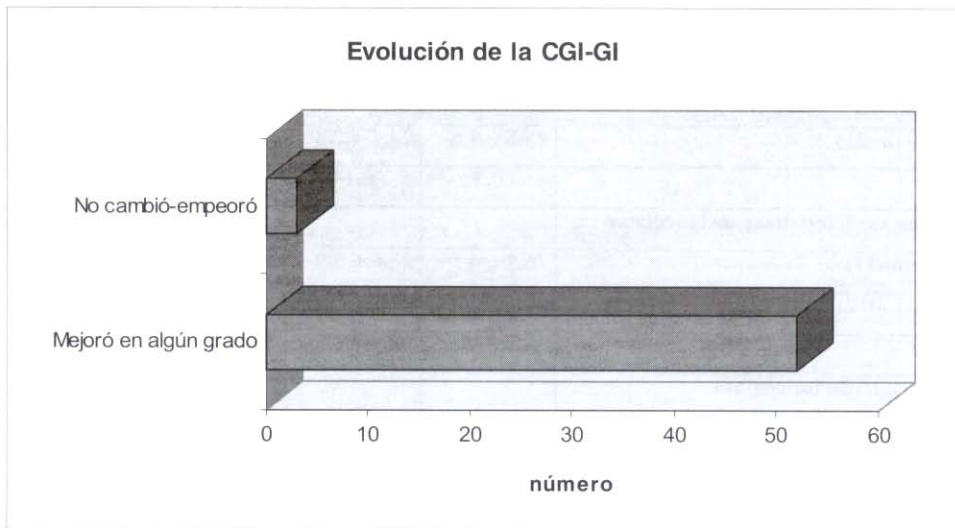
TABLA 6

EVOLUCION DE LA ESCALA DE IMPRESION CLINICA GLOBAL PARA GRADO DE MEJORIA

Grado de mejoría	n	%
Muchísima mejoría	15	27.27
Mucha mejoría	31	56.36
Mejoría mínima	6	10.91
No cambio	2	3.54
Empeoró mínimamente	1	1.82
Empeoró severamente	0	0.00
Empeoró muy severamente	0	0.00
TOTAL	55	100.00

GRAFICO 4

CONSOLIDADO DE EVOLUCION DE ESCALA DE IMPRESION CLINICA GLOBAL PARA GRADO DE MEJORIA



2.- *Asociación entre variables clínicas relevantes y eficacia clínica*

Se comparó sexo, duración del episodio, características melancólicas, antecedente de episodio depresivo previo, y uso de lorazepam con la diferencial de valores de las escalas HAM-D y HAM-A. Se encontró que la disminución de los valores de HAM-D fue mayor en el sexo femenino: la explicación a esto trasciende al número de mujeres de la muestra, podría deberse a características particulares del sexo femenino para la depresión. Los pacientes sin características melancólicas

tuvieron valores significativamente mayores de HAM-D, sin embargo, las diferenciales tanto en HAM-D, como en HAM-A fueron significativamente más altas para los pacientes con depresión melancólica lo que confirma la observación de mejor respuesta farmacológica en casos de depresión melancólica⁴². Los pacientes que no recibieron lorazepam tenían valores de HAM-D significativamente más altos que el grupo que recibía ese fármaco y en ambos grupos se encontró disminución marcada pero sin significancia estadística en los valores diferenciales de HAM-A y HAM-D (Tabla 7).

TABLA 7

ASOCIACION ENTRE VARIABLES CLINICAS Y EFICACIA

Sexo	HAM-D	HAM-A	dHAM-D	dHAM-A
Masculino (n=18)	25,8 ± 5,2	24,5 ± 6,6	11,9 ± 6,9	11,5 ± 6,6
Femenino (n=37)	26,8 ± 4,7	26,8 ± 5,5	18,0 ± 5,9	15,5 ± 8,5
p	0,4	0,15	0,03	0,08
Duración del episodio depresivo				
> 12 semanas (n=28)	26,4 ± 5,6	25,9 ± 6,5	13,3 ± 7,9	12,8 ± 9,2
< 12 semanas (n=27)	26,6 ± 4,0	26,2 ± 5,4	16,1 ± 4,6	15,6 ± 6,6
p	0,8	0,8	0,11	0,19
Antecedente de episodio depresivo				
Si (n=33)	27,2 ± 5,0	27,1 ± 5,9	14,4 ± 6,6	14,2 ± 8,8
No (n=21)	25,8 ± 4,6	24,7 ± 5,8	15,2 ± 6,7	14,1 ± 7,2
p	0,3	0,14	0,7	0,97
Con características melancólicas				
Si (n=37)	25,4 ± 4,1	25,6 ± 5,9	16,0 ± 5,2	15,5 ± 7,2
No (n=17)	29,1 ± 5,6	27,2 ± 6,0	11,6 ± 8,3	11,1 ± 9,5
p	0,008	0,6	0,03	0,06
Recibieron lorazepam				
Si (n=29)	24,5 ± 3,5	25,4 ± 5,9	14,5 ± 5,8	15,1 ± 7,2
No (n=26)	28,8 ± 5,2	26,7 ± 5,9	14,8 ± 7,4	13,1 ± 9,0
p	0,02	0,56	0,88	0,65

3.- Seguridad

Los 60 pacientes incluidos en el estudio fueron considerados en el análisis de seguridad del fármaco. Se encontró efectos adversos en 37 pacientes (61.7%), pero sólo en 33 pacientes (55.0%) fueron atribuidos a sertralina. Se registraron efectos adversos en 37 de los 60 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, pero sólo en 33 pacientes los efectos adversos fueron atribuibles a sertralina, es decir presentaron algún efecto colateral el 55.5%

de la muestra. El número total de efectos adversos fue 73, y de 60 los relacionados a sertralina, lo que corresponde a 0,64 efectos adversos/paciente/mes. El tiempo promedio en el que se presentaron dichos efectos fue $19,4 \pm 16,8$ días, y la dosis promedio en que aparecieron fue $78,7 \pm 41,6$ mg/día. En la Tabla 8 se muestra la severidad de los efectos adversos y en la Tabla 9, la distribución de los 73 efectos colaterales presentados según la dosis de aparición y en la Tabla 10 la totalidad de efectos adversos encontrados.

TABLA 8

SEVERIDAD DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS

Severidad	n	%
Leve	35	48,0
Moderado	31	42,4
Severo	7	9,6
TOTAL	73	100,0

TABLA 9

DISTRIBUCION DE EFECTOS ADVERSOS SEGUN DOSIS ADMINISTRADA DE SERTRALINA

Dosis (mg/día)	n	%
50	44	60,3
100	19	26,0
150	7	9,6
200	3	4,1
TOTAL	73	100,0

TABLA 10

EFECTOS ADVERSOS ENCONTRADOS EN EL ESTUDIO

Efectos adversos	Total (n=73)	%	Asociados a sertralina (n=60)	%
Sequedad de boca	7	11.7	7	11.7
Hiperhidrosis	2	3.3	2	3.3
Vértigos	3	5.0	2	3.3
Cefalea	7	11.7	4	1.7
Parestesias	1	1.7	1	1.7
Tremor	3	5.0	1	1.7
Acatisia	1	1.7	1	1.7
Anorgasmia	1	1.7	1	1.7
Ansiedad	3	5.0	2	3.3
Insomnio	4	6.7	3	5.0
Disminución de libido	1	1.7	1	1.7
Somnolencia	1	1.7	1	1.7
Intranquilidad	1	1.7	1	1.7
Visión borrosa	2	3.3	2	3.3
Laxitud	1	1.7	1	1.7
Hipotensión postural	6	10.0	6	10.0
Taquicardia	1	1.7	1	1.7
Trismus	1	1.7	1	1.7
Anorexia	1	1.7	1	1.7
Diarrea	6	10.0	5	8.3
Dolor epigástrico	4	6.7	4	6.7
Nausea	12	20.0	11	18.3
Pirosis	1	1.7	1	1.7
Rash dérmico	1	1.7	0	0.0
Alopecia	1	1.7	0	0.0
Polaquiuria	1	1.7	0	0.0
TOTAL	73		60	

DISCUSION

La muestra de nuestro estudio estuvo constituida en su mayoría por mujeres (2:1), acorde con la observación, mundialmente aceptada, que la depresión tiene una prevalencia dos veces mayor entre las mujeres^{2,3}. El 40% había tenido un episodio depresivo anterior lo que sugiere tendencia a la recurrencia o cronicidad, y 68% cumplían criterios para depresión melancólica. El 45% de los pacientes habían

recibido algún tipo de fármaco y destaca el hallazgo que más de la mitad de este grupo habían recibido benzodiazepinas exclusivamente, esto alerta sobre la posibilidad de un mal diagnóstico o de un mal tratamiento, hechos comprobados en diversas partes del mundo⁹; por otro lado, en este mismo grupo 39% recibieron benzodiazepinas lo que sugiere que el componente ansioso fue prominente, lo que se verifica por los valores hallados en la escala HAM-A. En cuanto a dosis

empleada, el 27% de nuestros pacientes recibió sólo 50 mg/día, en la mayoría se usó dosis más altas siendo la dosis de 100 mg/día la más empleada, un 7% llegó a recibir 200 mg/día.

El análisis de los valores basales y finales de las escalas HAM-D y HAM-A mostró alta significancia estadística ($p < 0.000001$ en ambos casos), lo que demuestra la eficacia antidepressiva del fármaco y en el control de los síntomas de ansiedad que frecuentemente acompañan a la depresión. Estos datos adquieren mayor relevancia ya que son válidos tanto para los 55 pacientes que entraron al análisis estadístico (pacientes en intención de tratamiento), como para los 39 que completaron el estudio. Mejoría significativa se encuentra a partir de la segunda semana de tratamiento, es decir que el período entre el inicio de la administración del fármaco y el de efectividad clínica es menor a las tres semanas observadas para otros grupos de medicamentos antidepressivos³².

La Tabla 11 muestra los resultados de los estudios multicéntricos abiertos, no comparativos de eficacia, seguridad y tolerancia de sertralina en depresión mayor, realizados en América Latina. En todos se halló significancia estadística en la comparación de valores finales y basales de HAM-D, siendo el estudio ecuatoriano³⁵ el que presentaba, hasta ese momento, la reducción más significativa ($p < 0.0001$). La eficacia de la sertralina se observó también en la escala de ICG para severidad de la enfermedad, 71% de los 55 pacientes estaban marcados o severamente enfermos, y en el último control observamos que el mismo porcentaje estaba asintomático o en el límite; 9% permanecieron marcadamente enfermos y ninguno presentó una severidad mayor. En la escala ICG-mejoría global se observó mejoría importante en 83% de los pacientes, un pequeño porcentaje (1.82%) empeoró levemente y ningún paciente empeoró severamente.

Para el análisis de seguridad del fármaco, se consideró a los 60 pacientes

que iniciaron el estudio. Se informaron efectos adversos atribuibles a sertralina en 33 pacientes; en el 48.0% la intensidad fue leve, en 42.4% fue moderada y en 9.6% fue severa. El estudio ecuatoriano informó efectos adversos en el 29% de sus pacientes durante la fase de sustancia activa, la intensidad fue leve o moderada, ningún paciente abandonó el estudio o se le tuvo que disminuir la dosis³⁵. En el estudio mexicano se presentaron efectos colaterales en 81% de los pacientes, en 21.5% los efectos fueron severos y 14.3% abandonaron por este motivo³⁶. El estudio brasilero muestra valores semejantes a los hallados por nosotros, informan efectos adversos en el 53.5% con intensidad de leve a moderada y 7.2% tuvo que ser retirado del estudio³⁷. En Chile 2 de los 22 pacientes que fueron incluidos en su estudio, tuvieron que ser retirados por crisis de pánico que se presentó al elevar la dosis a 100 mg/día, y al igual que los investigadores colombianos, encuentran efectos colaterales leves^{38,39}. Los investigadores argentinos hallaron que los efectos secundarios no son dosis dependientes y sólo 2.3% de sus pacientes tuvieron que ser retirados del estudio⁴⁰. Finalmente, el informe de EGIDIO & GONZÁLEZ en 5 países de América Latina, reportan efectos adversos en 82.3%, siendo leves a moderados en el 84.4%; y sólo 5.3% tuvieron que ser retirados del estudio⁴¹.

En nuestro estudio los efectos adversos no son dosis dependientes y dentro de los más frecuentes se encuentran los referidos al sistema gastrointestinal, y luego cefalea; datos similares a lo observado en Latinoamérica³⁵⁻⁴¹ y en otras partes del mundo^{28,30,31}. Dentro de los efectos colaterales gastrointestinales por nosotros hallados, destaca la presencia no sólo de náusea en el 18.3%, sino también de diarrea (8.3%), en un caso muy severa que ameritó el retiro del paciente, y de dolor epigástrico en 6.7%. Otros efectos adversos destacables fueron sequedad de boca e hipotensión postural, efectos colaterales que se presentan frecuentemente con otro tipo de antidepressivos; y finalmente, efectos colaterales dérmicos como rash y alopecia.

TABLA 11

ESTUDIOS MULTICENTRICOS, ABIERTOS, NO COMPARATIVOS DE EFICACIA, SEGURIDAD Y TOLERANCIA DE SERTRALINA EN DEPRESION MAYOR REALIZADOS EN AMERICA LATINA, 1997

AUTORES PAIS	n			EDAD (promedio)	DUR. (sem)	DOSIS (mg/día)	HAM-D basal (prom)	HAM-D final	EFECTOS ADVERSOS (%)			EFECTOS ADVERSOS MAS FRECUENTES
	M	F	Total						Leve	Mod	Sev	
León, C. et al. ³⁵ ECUADOR	12	15	270	44.39 ± 13.55	6	50-100	23.57	8.86 p < 0.0001	29		3,8	cefalea, ansiedad, diaforesis, diarrea, estreñimiento, anosgarmia.
González, S. et al. ³⁶ MEXICO, D.F.	6	36	42	38.60 ± 10.6	8	50-200	24.5 ± 4.4	6.9 ± 8.7 p < 0.001	41.5	35.6	21.5	náusea, cefalea, dolor abdominal.
Ruschel, S. ³⁷ BRASIL	116	245	361	43.1	6	50-150	25.1	8.6 p < 0.001	53.5		7.2	náusea, cefalea, insomnio, dist. gastrointestinales, boca seca, vértigo, somnolencia, ansiedad.
Gloger, S. ³⁸ CHILE	4	16	20	44	8	50-100	27.8	9.5 p < 0.01	50		10	náusea, diarrea, anorexia, gastralgia, ↓ libido, crisis de pánico, cefalea, persistencia de insomnio.
Yepes, L. et al. ³⁹ COLOMBIA	13	30	43	45.04 ± 13.87	8	50-200	> 19 en todos	< 18 en 39 pacientes	Informan tolerancia regular y pobre en 4.3% respectiv.			no informados .
Moizesowics, J. et al. ⁴⁰ ARGENTINA	21	64	85	46	6	50-100	21.63 ± 4.63	7.6 p < 0.001	No cuantifican severidad 2.3% suspendieron por efectos colaterales.			náuseas y/o vómitos, insomnio, cefalea, anorexia, temblor, mareos, disminución de peso.
Egido, N. & González, S. ⁴¹ 5 países de L.A.	59	185	244	43	10	50-200	24.3	8.9 p < 0.001	57.8 % algún efecto adv. 84.4% fueron leves 5.3% salieron por efect. adv.			náuseas, cefalea, diarrea, retardo en eyaculación, ↓ de libido, retardo en el orgasmo.

CONCLUSIONES

La sertralina es un fármaco eficaz, seguro y bien tolerado en el tratamiento de pacientes con depresión mayor en nuestro medio. Se encontró mejoría significativamente mayor entre las muje-

res y en depresiones mayores con características melancólicas. La mejoría clínica se evidenció a partir de la segunda semana de tratamiento. Los efectos adversos fueron en su mayoría leves a moderados y no son dosis-dependiente.

RÉSUMÉ

Un étude multicentrique, ouvert et non comparatif pendant 8 semaines, est fait pour évaluer l'efficacité et tolérance de la sertraline parmi des patients avec dépression majeure (en suivant les criteres de la DSM-IV). 60 patients ont participé, 41 femmes (68.4%) et 19 hommes (31.6%), age moyenne 39 ans. Apres deux semaines sans médication, la sertraline est administrée a une dose moyenne de 102.7 mg/jour, avec une dose initiale de 50 mg/j et maximale de 200 mg/j. Les échelles de Hamilton-dépression et Hamilton-anxiété et Impression Clinique Globale ont été appliquées chaque quinze jours. De 55 patients qui ont commencé l'étude, 39 sont arrivés a la fin. Une diminution significative des valeurs des échelles HAM-D et HAM-A est trouvée ($P < 0.000001$) avec un debut d'effet a partir de la deuxieme semaine de traitement avec la substance active. Une meilleure réponse est trouvée chez les femmes et pour l'association dépression et melancholie. Des effets non-désirables ont été trouves, comme des nausées, secheresse de la bouche, céphalée, hypotension posturale et diarrhée, des effets pas en rapport avec la dose. La sertraline est un médicament efficace et bien supporté, utile pour le traitement de la maladie dépressive majeure.

ZUSAMMENFASSUNG

Es handelt sich um 60 Patienten (41 Frauen (68.4%) und 19 Maenner (31.6%) im Alter vom 39.6 + 10.7, die mit dem Medikament Sertralina untersucht waren. Nach zwei Wochen Fristzeit ohne Medikamente bekamen die Patienten Sertralina in einer Dosis zwischen 102.7 + 43.3 mg/die. Es wurden als psychologischen Tests die Hamilton-D, bzw. Hamilton-A Fragebogen alle zwei Wochen durchgeführt. 39 Patienten beendeten die Untersuchung. Die Patientinnen zeigten bessere Wirkung durch die Medikamente. Die melankolischen Depressionen zeigten bessere Ergebnisse als alle anderen.

BIBLIOGRAFIA

1. GREENBERG, J. & COSTELLO, E. The economic burden of depression in 1990. *J. Clin. Psychiatry* 1993; 54: 405-418. - 2. WITTCHEN, H., KNAUPER, B. & KESSLER, RC. Lifetime risk of depression. *Br. J. Psychiatry* 1994; 165 Suppl. 26: 16-22. - 3. CORVELL, W., ENDICOTT, J. &

KELLER, M. Major depression in a non-clinical sample: demographic and clinical risk factors for first onset. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 117-125. - 4. ANGST, J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacology* 1992; 106 Suppl.: S71-26. - 5. KELLER, M., SHAPIRO, R.

- LAVORI P *et al.* Relapse in major depression disorder: analysis with the life table. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 911-915. - 6. KELLER, M. LAVORI, P. MUELER, T. *et al.* Time to recovery chronicity and levels of psychopathology in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 809-816. - 7. HAYS, R. WELLS, K. SHERRBOURNE, C *et al.* Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 11-19. - 8. BRUCE, M. LEAF P. ROZAL, G. *et al.* Psychiatric status and 9-year mortality data in the New Haven Epidemiologic Catchment Area study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 716-721. - 9. CASEY, D. Striking a balance between safety and efficacy: experience with the SSRI sertraline. *Int. Clin Psychopharmacology* 1994; Suppl 3: 5-12. - 10. COPPEN, A.J. The biochemistry of affective disorders. *Br. J Psychiatry* 1967; 113: 1237-1264. - 11. COWEN, P. The serotonin hypothesis: Necessary but not sufficient. En *Selective Serotonin re-uptake inhibitors*. Feighner, J. & Boyer, W. (Ed.), second edition, 1996; John Wiley & Sons. England. pp.63-86. - 12. PRESKORN, S. *Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, first ed. 1996. Professional Communications, Inc. USA. - 13. DAVIS, R. & WILDE, M. Sertraline: A pharmacoeconomic evaluation of its use in depression. *Pharmacoeconomic Drug Evaluation* 1996; 10(4): 409-431. - 14. BRØSEN K. & BUUR RASMUSSEN B. Selective serotonin re-uptake inhibitors: pharmacokinetics and drug interactions. En *Selective Serotonin re-uptake inhibitors*. Feighner, J. & Boyer, W. (Ed.), second edition, 1996; John Wiley & Sons. England. pp. 87-108. - 15. KAPLAN, H. & SADOCK, B. (1996): *Pocket handbook of psychiatric drug treatment*, second edition. Williams & Wilkins. Baltimore. - 16. BRØSEN K. & BUUR RASMUSSEN B. Selective serotonin re-uptake inhibitors: pharmacokinetics and drug interactions. En *Selective Serotonin re-uptake inhibitors*. Feighner, J. & Boyer, W. (Ed.), second edition, 1996; John Wiley & Sons. England. pp. 87-108. - 17. PRESKORN, S. Reducing the risk of drug-drug interactions: A goal of rationale drug development. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Suppl 1): 3-6. - 18. NEMEROFF, CH., DEVANE, L. & POLLOCK, B. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 311-320. - 19. LANE, R., BALDWIN, D. & PRESKORN, S. The SSRIs: advantages, disadvantages and differences. *J Psychopharmacology* 1995; 9(2) (Suppl): 163-178. - 20. MONTGOMERY, S. Serotonin, sertraline and depression. *J Psychopharmacology* 1995; 9(2). Suppl: 179-184. - 21. REINHERR, F., CHOUINARD, G., COHN, C. *et al.* Antidepressant efficacy of sertraline: a double blind placebo and amitriptyline controlled multicenter comparison study in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 51 (Suppl. B): 18-27. - 22. PRESKORN, S. & LANE, R. Sertraline 50 mg daily: the optimal dose in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacology* 1995; 10: 129-141. - 23. LANE, R. The long-term management of depression. *J Psychopharmacology* 1995, Suppl 191-198. - 24. COHN, C., SHRIVASTAVA, R., MENDES, J. *et al.* Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (12 Suppl. B): 28-33. - 25. SCHATZBERG, A., HIRSCHFELD, R., TRAPP, G. *et al.* Treatment of chronic major depression: double-blind trial of sertraline and imipramine. *Poster presented at 8th ECNP*, Venecia, Italy, October, 1995. - 26. ONTIVEROS, A. & URQUIAGA, X. Estudio comparativo de la eficacia de la sertralina con la de la imipramina en el tratamiento de la depresión mayor. *Psiquiatría: Organó oficial de difusión de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C.*, 1997, 12. Suplemento: 31-36 - 27. LYDIARD, R. AND THE DEPRESSION RESEARCH GROUP. Sertraline versus amitriptyline and quality of life: a double-blind placebo-controlled study. *Poster presented at the XIXth CINP*, Washington DC, 27 June-1 July 1994. - 28. MOON, C. JAGO, W., WOOD, K & DOOGAN, D. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in the treatment of major depressive disorder and associated anxiety in general practice. *Poster presented at the XIXth CINP*, Washington DC; 27 June-1 July 1994. - 29. LEPINE, J. & WISEMAN, R. Treatment of severe major depression: a double blind study of sertraline and clomipramine. *Poster presented at XXth CINP*, Melbourne, Australia, 23-27 June 1996. - 30. BENNIE, E., MULLIN, J. & MARTINDALE, J. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 229-237. - 31. AGUGLIA, E., CASACCHIA, M., CASSANO, G. *et al.* Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int Clin Psychopharmacology* 1993; 8: 197-202. - 32. SECITIER, D., TROY, S. & RIGUX, P. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major

- depressive episode in out patients. *Poster presented at XXth CINP*, Melbourne, Australia, 23-27 June 1996. - 33. BISSERBE, J-C., BOYER, P., SOUËTRE, E. *et al.* A 6-month sertraline fluoxetine comparative study in depressed out-patients: outcomes and costs. *Poster presented at XXth CINP*, Melbourne, Australia, 23-27 June 1996. - 34. MONTGOMERY, S., McDONALD, H., DINON, G *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacology* 9: 47-53. - 35. LEÓN, C., VINUEZA, R., RIERO, I. *et al.* Depresión mayor: tratamiento con sertralina en la consulta externa de psiquiatría. Experiencia en Ecuador. *Psiquiatría*, Organó Oficial de Difusión de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C., 1997, 12, Suplemento: 13-18. - 36. GONZÁLEZ, S. & ALFARO, J. Eficacia y seguridad del tratamiento con sertralina en pacientes con un trastorno de depresión mayor. Tolerancia al tratamiento. *Psiquiatría*, Organó Oficial de Difusión de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C., 1997, 12, Suplemento:19-26. - 37. RUSCHEL, S. Estudio Multicéntrico para evaluar la eficacia y tolerabilidad de la sertralina (50 a 150 mg) en el tratamiento de 361 pacientes externos con depresión mayor. *Psiquiatría*, Organó Oficial de Difusión de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C., 1997, 12, Suplemento: 27-30. - 38. GLOGER, S. La sertralina en el tratamiento de la depresión mayor: estudio abierto con titulación de dosis. *Psiquiatría*, Organó Oficial de Difusión de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C., 1997, 12, Suplemento: 37-40. - 39. YEPES, L., LEÓN, J., TÉLLEZ, J. *et al.* Eficacia y tolerabilidad de la sertralina en depresión moderada y severa. *Psiquiatría*, Organó Oficial de Difusión de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C., 1997, 12, Suplemento: 47-51.- 40. MOZESZOWICZ, J., BERTOLDI, A., DAMIGELLA, L. *et al.* Estudio multicéntrico: eficacia y tolerabilidad de la sertralina en la depresión mayor, leve y moderada. *Psiquiatría*, Organó Oficial de Difusión de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C., 1997, 12, Suplemento: 52-55. - 41. EGIDIO NARDI, A., GONZÁLEZ, S. Evaluación de la eficacia y tolerabilidad de la sertralina (50-200 mg). Estudio abierto en pacientes con episodio depresivo mayor, durante ocho semanas de tratamiento ambulatorio. *Psiquiatría*, Organó Oficial de Difusión de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, A.C., 1997, 12, Suplemento: 41-46. - 42. POST, R. (1996): Mood disorders: somatic treatment. En *Comprehensive Textbook of Psychiatry*/VI. Williams & Wilkins Editors, 6th edition, Baltimore.