

Usos potenciales de la mirtazapina en cuidados paliativos más allá de su efecto antidepressivo

E. García Muñoz¹ y D. G. Licona Galicia²

¹Médico Psiquiatra. Profesor invitado del curso de posgrado de alta especialidad en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. ²Médica Anestesióloga. Residente del curso de posgrado de alta especialidad en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Servicio de Clínica de Dolor y Cuidados Paliativos. Hospital Juárez de México, SSA. Ciudad de México. México

García Muñoz E y Licona Galicia DG. Usos potenciales de la mirtazapina en cuidados paliativos más allá de su efecto antidepressivo. *Rev Soc Esp Dolor* 2018;25(1):37-44.

ABSTRACT

Evaluation and treatment of psychiatric disorders is crucial in palliative care patients at the end of life. Depression and anxiety disorders are highly prevalent and should not have been taken as normal in palliative care patients, as they are associated with decreased quality of life and increased morbidity and mortality. The pharmacological treatment of these disorders include selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants that should not be the most suitable options because adverse effects and drug interactions associated with them. One of the drugs that is not used often in these contexts is mirtazapine. Mirtazapine is an approved drug for the treatment of depression that has proven to have a faster onset of action and greater effectiveness than several other antidepressants. Its mechanism of action is distinctive because alpha₂ adrenergic receptor antagonism and 5-HT_{2a-c} receptor antagonism are the main antidepressant mechanism without involving inhibition of the serotonin transporter. It also has activity as an antagonist of the histamine 1 and the 5-HT₃ receptors which produce its hypnotic-sedative, antiemetic and orexigenic properties. By its noradrenergic and serotonergic mechanism also has effects on chronic pain. This factors may be potentially useful in patients treated in palliative care units and also, could reduce polypharmacy or the use of drugs that are likely to generate undesirable adverse effects. The purpose of this review is to show evidence of the use of this drug in various

contexts related to palliative care patients, mainly those at the end of life, as well as to establish their safety profile in comparison with typically used antidepressants.

Key words: Mirtazapine, pain, antidepressant, palliative.

RESUMEN

La evaluación y el tratamiento de los trastornos psiquiátricos son cruciales en los padecimientos al final de la vida. La depresión y los trastornos de ansiedad son altamente prevalentes y no deben ser tomados como parte de la normalidad en los pacientes en cuidados paliativos, ya que están asociados a disminución de la calidad de vida, así como mayor morbilidad y mortalidad. Las herramientas de tratamiento farmacológico de estos padecimientos incluyen a los antidepressivos tricíclicos o a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina que pudiesen no ser los más adecuados por sus efectos adversos e interacciones medicamentosas. Uno de los fármacos que se ocupa relativamente poco en estos contextos es la mirtazapina. La mirtazapina es un fármaco aprobado para el tratamiento de la depresión que se ha probado tiene un inicio de acción más rápido y mayor efectividad que diversos otros antidepressivos. Su mecanismo de acción es distintivo, pues tiene al antagonismo del receptor alfa-2 adrenérgico y el antagonismo del receptor 5-HT_{2a} y c como sus principales actividades sin involucrar a la inhibición del transportador de serotonina. Además cuenta con el bloqueo del receptor 1 de histamina y del receptor 5-HT₃ dentro de sus afinidades que le proporcionan actividad como hipnótico-sedante, antiemético y orexigénico. Por su mecanismo noradrenérgico y serotoninérgico también tiene efectos sobre el dolor crónico. Estos factores pueden ser potencialmente útiles en los pacientes tratados en unidades de cuidados paliativos y generarían una reducción de la polifarmacia o del uso de

fármacos que pudiesen generar efectos adversos indeseables en esta población. Esta revisión tiene la finalidad de presentar la evidencia del uso de este fármaco en diversos contextos relacionados con la atención de los pacientes en cuidados paliativos, principalmente aquellos que se encuentran al final de la vida, así como establecer su perfil de seguridad en comparación con los antidepresivos clásicamente utilizados.

Palabras clave: Mirtazapina, dolor, antidepresivo, paliativos.

INTRODUCCIÓN

La mirtazapina es una molécula piperazinoazepina sintetizada en 1989, que desde 1994 tiene aprobación en la Unión Europea para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, y desde 1996 en Estados Unidos. Se trata de un tipo distinto de antidepresivo que ha sido descrito como noradrenérgico y serotoninérgico específico, único en su clase (1). La mirtazapina no cuenta con la inhibición del transportador de serotonina (SERT), o de otras monoaminas, como su mecanismo de acción principal como los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y noradrenalina (ISNR) o los antidepresivos tricíclicos (ATC).

El uso de antidepresivos ISRS, ISNR y ATC, si bien son fácilmente tolerados y eficaces, ofrecen un perfil farmacológico que puede no ser adecuado cuando se trata de pacientes con patología dolorosa o en cuidados paliativos al final de la vida. Los tratamientos con ISRS a menudo ofrecen desventajas en las interacciones farmacológicas con otros fármacos comúnmente prescritos por los médicos paliativistas como con antiepilépticos, carbamazepina o fenitoína, con analgésicos opioides y no opioides o antimicrobianos. También los antidepresivos comúnmente prescritos presentan un perfil de efectos adversos que pueden generar abandono del tratamiento.

El tratamiento de la comorbilidad psiquiátrica es prioritario en los pacientes en cuidados paliativos, principalmente aquellos al final de la vida. La presencia de patología psiquiátrica en estos pacientes genera una disminución en la calidad de vida (2) y se asocia a baja adherencia terapéutica (3), riesgo de suicidio (4) y peores resultados en la terapéutica principal (5) o en variables somáticas, como la densidad ósea (6). La meta de los cuidados paliativos es el alivio del sufrimiento del paciente y la mejora de la calidad de vida mediante un enfoque hacia la totalidad del paciente en su ámbito físico, psicológico, espiritual y social. El tratamiento de los padecimientos psiquiátricos, entonces, forma parte también de los cuidados paliativos. A la par de ello, existen una diversidad de síntomas y síndromes psiquiátricos asociados a padecimientos médicos no psiquiátricos que requieren tratamiento y pueden generar polifarmacia. Esta característica ha sido asociada con alteraciones y

riesgos a la salud como eventos relacionados con medicamentos, caídas, delirium, hospitalizaciones, así como mayor morbilidad y mortalidad (7-9). Por esta razón es conveniente ocupar medicamentos de amplio espectro para una diversidad de padecimientos con eficacia y, que a su vez, ofrezca un perfil de seguridad adecuado para las distintas patologías que están descritas.

Un fármaco que puede reunir estas características es la mirtazapina. Por su perfil farmacológico y farmacocinético, ofrece ventajas en su prescripción para el paciente en cuidados paliativos que permitiría una disminución de la polifarmacia a la par de una mejora en la calidad de vida. El objetivo del presente artículo es reseñar dichas ventajas basada en la evidencia disponible.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LA MIRTAZAPINA

La mirtazapina es un antagonista potente de los receptores 5-HT_{2a-c}, 5-HT₃ de la serotonina y α -2 adrenérgico a nivel central. Este último se considera que es su mecanismo de acción principal y causante de la mayor liberación de serotonina y noradrenalina, pues el receptor α -2 funciona como autorreceptor en el soma de la neurona presináptica que frena la liberación de monoaminas. El hecho de que sea antagonista de los receptores 5-HT_{2a-c} y 5-HT₃ ocasiona que se realice una transmisión serotoninérgica más selectiva hacia los receptores 5-HT₁ que, al parecer, es la catalizadora de la mejora del estado del ánimo. Al bloquear estos receptores se genera una disminución de los efectos adversos reportados comúnmente para los antidepresivos ISRS, ISNR y ATC's como las náuseas, la disfunción sexual o el mareo. También posee propiedades antagonistas importantes ante el receptor H₁ de histamina; esta propiedad en conjunto con el antagonismo al receptor 5-HT_{2a} puede mejorar el sueño y hacerlo restaurador, así como aumentar el apetito en conjunto con el bloqueo del receptor 5-HT_{2c}. El bloqueo del receptor 5-HT_{2a-c} y 5-HT₃ puede generar también un aumento de la liberación de monoaminas a nivel prefrontal. La mirtazapina carece de afinidades importantes por otros receptores y, contrario a muchos antidepresivos, no posee actividad como antagonista sobre el transportador de serotonina (1).

La mirtazapina se absorbe a lo largo del tracto gastrointestinal sin que su biodisponibilidad sea afectada por la presencia de alimento. Presenta un 85 % de ligamiento a proteínas plasmáticas. Es metabolizada a través del sistema de citocromo p450 en sus isoformas 1A2, 2D6 y 3A4. Cuenta con una vida media de 20 a 40 horas. Se elimina principalmente por orina (75 %) y el resto por heces. Por ello, el aclaramiento puede verse afectado en caso de compromiso hepático o renal, situación que conlleva el ajuste de la dosis (1).

EFFECTIVIDAD EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE DEPRESIÓN MAYOR

La depresión es un síndrome que está caracterizado por tristeza profunda incapacitante, disminución del placer o interés por la mayoría de las actividades, alteraciones del apetito que conlleva a pérdida o ganancia de peso mayor que el explicable por el padecimiento médico no psiquiátrico, alteraciones del sueño como insomnio o hipersomnia, retraso o agitación psicomotriz, fatiga, sentimientos de inutilidad o culpa excesivas, disminución de la capacidad por concentrarse e inclusive pensamientos y conducta suicidas (10). Este padecimiento se encuentra en una alta proporción de pacientes en cuidados paliativos, considerándose que hasta el 25 % de los pacientes con cáncer lo manifiestan (11), del 20 al 50 % de los pacientes que reciben hemodiálisis (3,12) y del 13 al 25 % de los pacientes que son atendidos en unidades de cuidados paliativos por diversos padecimientos (13). La depresión no debe de ser vista como algo normal en los pacientes bajo cuidados paliativos, principalmente aquellos al final de la vida o que sea un síndrome que todos los pacientes manifiestan. Aunque la tristeza y el duelo son reacciones esperables, y su manejo individual depende de los mecanismos de afrontamiento que hayan desarrollado las personas, la depresión es un padecimiento médico psiquiátrico que requiere de tratamiento específico y que, de no llevarse así, conlleva una pérdida importante de la calidad de vida y la salud en general, siempre llevando una posibilidad de suicidio. Una línea importante de investigación ha relacionado a la depresión con mortalidad en pacientes con cáncer. Un metanálisis evalúa que los pacientes oncológicos diagnosticados con depresión presentan resultados menos favorecedores que aquellos sin este diagnóstico (14), y otro estudio demuestra que en pacientes con cáncer orofaríngeo, la depresión está asociada con menor sobrevida pero también con recurrencia de enfermedad (15).

Desde los primeros estudios frente a placebo que se dirigieron para la aprobación de la mirtazapina para el tratamiento del trastorno de depresión mayor y los trastornos de ansiedad, la mirtazapina presentó una efectividad notable cuando fue comparada ante placebo (16). Sin embargo, quizás es mayormente interesante el hecho de que esta molécula ha mostrado superioridad frente a otros fármacos. Uno de los artículos más citados en lo referente a efectividad y aceptabilidad de los fármacos antidepresivos, el estudio de Cipriani y cols. (17), reportó que casi todos los antidepresivos existentes son igualmente eficaces con excepción de mirtazapina, escitalopram, venlafaxina y sertralina, que tienen mayor efectividad en la disminución del puntaje de escalas diagnósticas de depresión en, al menos, el 50 % en el lapso de ocho semanas, comparado con fluoxetina y el resto de los antidepresivos. En cuanto a la aceptabilidad, medida por el número de pacientes que dejaban el trata-

miento antes del término del estudio por cualquier razón, la mirtazapina tuvo similar aceptación que la fluoxetina.

La mirtazapina también es ocupada como estrategia de potenciación. Debido a que tiene un mecanismo de acción diferente a la inhibición de la recaptura de serotonina, puede utilizarse de manera sinérgica con inhibidores selectivos de recaptura de serotonina o con antidepresivos tricíclicos. En el estudio de Fava y cols., en el que se reclutaron 377 pacientes que tuvieron un tratamiento fallido para lograr remisión con el antidepresivo citalopram, se evaluó el cambio o potenciación con mirtazapina o nortriptilina. Si bien los resultados fueron menores para los pacientes tratados con mirtazapina (12,3 vs. 19,8 % para nortriptilina) estos no difirieron estadísticamente. No obstante, un resultado a remarcar, aunque no alcanzó significancia estadística, fue que la mirtazapina tuvo un menor tiempo de respuesta (5,7 semanas vs. 6,3 semanas) (18).

Cuando se utiliza este fármaco en contextos hospitalarios se ha reportado una adecuada efectividad. Cuando se compara el uso de mirtazapina con venlafaxina en un contexto hospitalario, se ha demostrado una respuesta más rápida, menor cantidad de efectos adversos y una mayor cantidad de pacientes con remisión, si bien no alcanza significancia estadística (19).

EFFECTIVIDAD SOBRE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los trastornos de ansiedad son padecimientos más prevalentes en la población que la depresión y, a menudo, son mucho menos reconocidos, y por lo tanto tratados (20). La población paliativa no es ajena a estos mismos. Diversos estudios han demostrado que, aproximadamente, dentro del 9 al 18 % de los pacientes con cáncer padecen algún trastorno de ansiedad que puede propiciar una disminución más importante de la calidad de vida (2,21). Estos trastornos se presentan también con alta prevalencia en otros padecimientos de cuidados paliativos. Por ejemplo un estudio en un centro de hemodiálisis en Estados Unidos demostró que el 45 % de los pacientes en esta modalidad de tratamiento presentó algún trastorno de ansiedad (22).

La evidencia no apoya de forma consistente el uso de la mirtazapina en los trastornos de ansiedad. Existen estudios que apoyan su uso (23,24) mientras que en otros no es así (25). La mayor evidencia demuestra su uso cuando se trata de pacientes con trastornos del estado del ánimo y síntomas ansiosos comórbidos (26-29). Es por esta razón que en varias guías de tratamiento, la mirtazapina aparece como una segunda opción posterior al uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (30,31).

Quizás la mayor utilidad en torno a la ansiedad sea en la reducción de la polifarmacia y en la trata de otros síntomas asociados al binomio ansiedad-depresión, como

las alteraciones del apetito y del sueño. No obstante, la mirtazapina se ha asociado a una mejora en la ansiedad justamente en pacientes paliativos. En un estudio con 53 pacientes oncológicos con diagnósticos de trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad o trastorno adaptativo, fueron aleatorizados a tomar mirtazapina, imipramina o placebo y evaluados por seis semanas en un diseño doble ciego. Los pacientes que tomaron mirtazapina mejoraron de forma significativa en la evaluación de ansiedad en comparación con imipramina o el placebo (32).

EFFECTOS SOBRE EL INSOMNIO

La principal afinidad de la mirtazapina se centra sobre el receptor histaminérgico tipo 1 por el que actúa como antagonista. Existen hasta el momento cuatro receptores histaminérgicos identificados, siendo el receptor 1 el de implicación en el sistema nervioso central (33). Las vías histaminérgicas cerebrales discurren a través del sistema límbico principalmente en los cuerpos mamilares cuyas conexiones con el fórnix hacen sinapsis con el hipotálamo en el núcleo tuberomamilar. La histamina liberada a través de estas vías promueve la vigilia inhibiendo a las neuronas gabaérgicas del núcleo ventrolateral preóptico del hipotálamo. La acción de la histamina es terminada por la enzima histamina-n-metiltransferasa y su liberación es detenida por la misma histamina en los receptores H3 (34). Es por esta razón que los antihistamínicos clásicos están asociados con sedación, siendo esto un efecto adverso. Sin embargo, en el caso de la mirtazapina, esta puede ser una ventaja al tratarse de pacientes en cuidados paliativos.

Los clínicos debemos de reconocer al insomnio no solo bajo la clásica presentación de dificultad para iniciar el sueño, sino que puede tratarse de una dificultad para mantener el sueño, un despertar demasiado temprano o la sensación de sueño poco reparador, siendo esta última la mayormente asociada a los trastornos de ansiedad. El insomnio, por otro lado, está asociado a una disfunción durante la actividad diurna con fatiga, somnolencia, alteraciones cognitivas como de la memoria, atención y concentración, alteraciones del ánimo como irritabilidad, tristeza, ansiedad e inclusive síntomas físicos como cefaleas tensionales (10,34).

Habitualmente, el tratamiento clásico del insomnio ha sido mediante el uso de las benzodiazepinas. Sin embargo, el uso crónico de estos medicamentos está asociado con diversos problemas a corto plazo como sedación diurna en el caso de benzodiazepinas de acción prolongada como el diazepam o clonazepam, efecto de resaca matutina y dificultad para despertar en el caso de fármacos de acción intermedia, como alprazolam o lorazepam, dificultad en el mantenimiento del sueño para el caso de medicamentos

de acción corta o ultracorta como estazolam o triazolam, caídas principalmente en pacientes geriátricos con el subsecuente riesgo de fracturas, delirium y otras comorbilidades (35,36). Por otro lado, las benzodiazepinas generarán sedación efectiva gracias a su agonismo GABAérgico, disminuyendo el tiempo de latencia al inicio del sueño y el número de despertares, con la contrariedad de que también disminuyen el tiempo total de sueño de ondas lentas (3 del sueño) y del sueño de movimientos oculares rápidos, aumentando el tiempo total de la etapa del sueño 2 (sueño superficial), así como la latencia a sueño MOR, es decir, los sujetos que toman benzodiazepinas tardan más tiempo en llegar a sueño MOR y pasan más tiempo en sueño superficial (1). A largo plazo, el uso de benzodiazepinas se ha asociado primariamente con dependencia física y otros trastornos psiquiátricos asociados como demencia (37), trastornos del ánimo o de ansiedad (10), y otros padecimientos como incontinencia urinaria (38) e inclusive un incremento en la mortalidad (39). Por estas razones, las benzodiazepinas han sido desplazadas por otros fármacos como medicamentos de primera línea para el tratamiento del insomnio en distintas guías de tratamiento (40).

La mirtazapina, al tener el antagonismo H1, genera sedación por el mecanismo anteriormente explicado. Sin embargo, quizás más interesante es otro de sus antagonismos, el receptor 5-HT2c. Los antagonistas puros de este receptor, como la ketanserina y la ritanserina, promueven un aumento del tiempo del sueño de ondas lentas. Esta etapa del sueño es la que se asocia al descanso (41).

En estudios de polisomnografía con voluntarios sanos, la toma de mirtazapina se ha asociado con una disminución del tiempo total de la etapa 1 de sueño (sueño superficial), aumento del tiempo total de sueño, de la etapa de sueño de ondas lentas y de la etapa de sueño MOR, así como incremento de la eficiencia del sueño (la razón del tiempo total de sueño entre el tiempo total en cama, expresado en porcentaje) y disminución del número y la duración de los despertares nocturnos (42,43).

Aplicada a los pacientes en contextos paliativos, la mirtazapina mejora las variables relacionadas a sueño. En el estudio anteriormente citado de Cankurtaran, los pacientes con cáncer que tomaron mirtazapina, además de mejorar en ansiedad respecto a imipramina o placebo, tuvieron un cambio significativo en las variables de sueño (32). En un estudio similar realizado por Kim, 42 pacientes con cáncer tomaron mirtazapina por cuatro semanas en un diseño abierto. En las variables del sueño estudiadas existieron diferencias significativas (tiempo total de sueño, calidad subjetiva del sueño, facilidad de despertar por la mañana, conducta posterior al despertar y medición del insomnio en la escala Montgomery-Asberg de depresión). Estos cambios en el sueño correlacionaron de forma positiva con una reducción en los puntajes de ansiedad y depresión (44).

EFFECTIVIDAD DE LA MIRTAZAPINA SOBRE EL APETITO

Uno de los efectos adversos que en muchas ocasiones limitan el uso de la mirtazapina, principalmente en pacientes jóvenes y con síndrome metabólico, es su efecto sobre el apetito. El antagonismo sobre el receptor H1 y sobre el receptor 5-HT_{2a} y 2c se ha relacionado con la presencia de sobreingesta alimentaria y obesidad con la subsecuente aumento en la resistencia a la insulina (34).

Si bien este es un efecto adverso limitante para ciertas poblaciones, puede ser una ventaja en pacientes en cuidados paliativos. La anorexia y disminución de peso está asociada a una disminución de la calidad de vida y una disminución de la sobrevida en pacientes con cáncer (45). En pacientes con insuficiencia cardiaca, la pérdida de apetito está relacionada con la edad, la función cognitiva, el insomnio y los síntomas depresivos. En esta población, el pobre apetito que genera bajo peso y desnutrición se asocia a un mal pronóstico (46). Por ello, en los pacientes en estas condiciones es importante mantener un adecuado control nutricional, situación que se ve comprometida por la anorexia.

La mirtazapina ha sido probada para estas condiciones en adultos mayores (47) y en pacientes con cáncer (48, 49), en los que mejora el apetito, el peso y, por ende, la calidad de vida.

EFFECTOS DE LA MIRTAZAPINA SOBRE LA NÁUSEA

Otro de los antagonismos importantes de la mirtazapina se centra en el receptor 5-HT₃. Este receptor es el único receptor serotoninérgico inotrópico y se localiza en diversas áreas cerebrales, principalmente en la corteza entorrinal y en el tallo cerebral. Su actividad está asociada con la liberación de dopamina a nivel mesolímbico y una disminución de la acetilcolina. En el tallo cerebral, la actividad de estos receptores está relacionada con vómito de origen central y con las náuseas, mientras que, además, en el intestino genera aumento de la motilidad (33,34).

La mirtazapina tiene una afinidad a este receptor muy similar a la del ondansetrón, que clásicamente se ocupa para el tratamiento de la náusea y el vómito por quimioterapia o postoperatorio. Thompson reporta efectividad sobre la anorexia y la náusea secundarias a la quimioterapia o radioterapia en una serie de casos de pacientes con cáncer ginecológico (ocho pacientes con cáncer mamario, seis con cáncer cervicouterino, cinco con cáncer ovárico y una paciente con cáncer uterino) (49). En el artículo ya citado de Kim, uno de los efectos más notables del uso de la mirtazapina se centró en la disminución de la náusea, siendo este cambio más importante en pacientes que tuvieron

quimioterapia. Este efecto apareció desde la primera dosis del medicamento (44).

EFFECTOS DE LA MIRTAZAPINA SOBRE EL DOLOR CRÓNICO

La asociación de los fármacos serotoninérgicos y noradrenérgicos con la mejora del dolor crónico está bien estudiada. Diversos fármacos antidepresivos, como algunos tricíclicos (por ejemplo la amitriptilina), y fármacos duales, como la duloxetina, tienen aprobaciones para el tratamiento de afecciones que cursan con este tipo de dolor, como el síndrome de miembro fantasma, la neuropatía diabética o la fibromialgia.

La mirtazapina tiene mecanismos serotoninérgicos y noradrenérgicos, pues es un antagonista del receptor α -2 adrenérgico. Este receptor a nivel central es un autorreceptor de la noradrenalina y funge disminuyendo la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica, por lo que su bloqueo resulta en un incremento de la liberación de ambos neurotransmisores (1). Esto provoca que la mirtazapina tenga un potencial papel en el tratamiento del dolor crónico, principalmente el de tipo neuropático. Este efecto fue probado en el estudio de Arnold y cols., en el que voluntarios sanos fueron aleatorizados a tomar placebo o 30 miligramos de mirtazapina en un paradigma de dolor que utilizó la estimulación del nervio sural y que tuvo un diseño cruzado. Cuando los pacientes tomaron mirtazapina se demostró un incremento en la tolerancia al dolor (50).

La mirtazapina ha demostrado relativa eficacia en algunos padecimientos dolorosos crónicos, como el síndrome de colon irritable, la fibromialgia, la cefalea tensional y la migraña (51). Sin embargo, centrándose en pacientes paliativos, llama la atención dos reportes de caso y un ensayo clínico. De acuerdo al reporte de Christodolou, el uso de mirtazapina se asoció a una reducción de la intensidad del dolor en una paciente con neuralgia postherpética desde la primera dosis de 15 mg (52). Kuiken reportó cuatro casos de pacientes con dolor de miembro fantasma que, posterior a tomar mirtazapina, durante algunas semanas de tratamiento tuvieron una reducción de por lo menos el 50 % de la intensidad del dolor (53). Finalmente, Nishihara y cols. estudiaron diferentes intervenciones para la reducción del dolor secundario a metástasis óseas en 37 pacientes con cáncer a los que aleatorizaron en tres grupos: a) pregabalina 150 mg/d, b) pregabalina 75 mg con 15 mg/d de mirtazapina, y c) pregabalina 75 mg/d con 10 mg/d de imipramina. Los pacientes del grupo b y c tuvieron una reducción equivalente de la intensidad total, pero fue notorio que los pacientes con mirtazapina tuvieron una respuesta más rápida en la disminución de episodios paroxísticos del dolor desde el primer día, lo que fue estadísticamente significativo con respecto al uso

solo de pregabalina o con imipramina. Posterior al día tres, el efecto de la combinación con imipramina se igualó en efecto, pero siempre el grupo de mirtazapina tuvo un mayor efecto que el grupo que sólo uso la pregabalina (54).

PRECAUCIONES EN PACIENTES PALIATIVOS

Si bien la mirtazapina tiene un perfil amplio de seguridad, existen diversos efectos adversos que deben ser tomados en cuenta sobretodo en interacciones farmacológicas. Debido a su perfil farmacodinámico, la mirtazapina produce sedación con mayor frecuencia que otros antidepresivos. Por ello es importante determinar qué otros fármacos administrados al paciente pudiesen generar estos síntomas para evitar un efecto de sumación. Ejemplos de ellos son las benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, antipsicóticos de primera y segunda generación, anticonvulsivantes y analgésicos opioides (1). Por otro lado, es importante considerar a los fármacos que pudiesen generar incrementos a las concentraciones de serotonina por la posibilidad de síndrome serotoninérgico. Esto en especial cuidado a los fármacos que tienen un mecanismo inhibitorio de la monoaminoxidasa, como el antibiótico linezolid, o que generan inhibición de recaptura de serotonina, como el tramadol o la metadona (55).

Aunque la mirtazapina se asocia a una mejora sustancial en el sueño, se debe tener especial cuidado en pacientes que tomen fármacos antagonistas de la dopamina, como antipsicóticos, o pacientes en los que la transmisión de dopamina esté comprometida, como la enfermedad de Parkinson o la demencia por cuerpos de Lewy, debido a que la mirtazapina produce con mayor frecuencia que otros antidepresivos la disomnia conocida como síndrome de piernas inquietas, caracterizada por la necesidad urgente de mover las piernas o los brazos, principalmente en situaciones de reposo, y que se alivia parcialmente al movimiento. Este síndrome está asociado a déficits en la transmisión dopaminérgica y su tratamiento es con agonistas dopaminérgicos, como el ropirinol o pramipexol (56,57).

Por último, la mirtazapina puede generar constipación debido a su antagonismo con el receptor 5-HT₃. Por ello es importante tener especial cuidado en personas que padecen condiciones en las que la constipación podría ser de especial peligro, en caso de sangrado de tubo digestivo inferior, cáncer colorrectal o pacientes postoperados por colostomía, así como el uso de medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal por otras vías, como los analgésicos opioides, analgésicos no esteroideos, otros antieméticos, antiespasmódicos, antidepresivos tricíclicos u otros fármacos con efecto anticolinérgico, como algunas quimioterapias realizadas con alcaloides de la Vinca (34).

CONCLUSIONES

La mirtazapina es un fármaco que tiene ventajas potenciales en el tratamiento de los pacientes en cuidados paliativos, principalmente aquellos al final de la vida, teniendo a su vez un amplio margen de seguridad. Más allá de sus efectos como antidepresivo de alta eficacia y con un inicio más rápido de acción que los clásicamente utilizados, ejerce diversos efectos gracias a su perfil único de afinidades a diversos receptores, mismos que han sido probados en pacientes no psiquiátricos en condiciones de hospitalizaciones, e inclusive de cuidados paliativos. El uso cuidadoso de este medicamento, teniendo en consideración las interacciones farmacológicas que pudieran resultar perjudiciales o los padecimientos donde pudiera existir una contraindicación relativa, así como la monitorización de sus efectos, podría reducir los requerimientos de varios medicamentos y mejorar de forma significativa la calidad de vida de estos pacientes al final de la vida.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. Alicia Kassian Rank, profesora del Curso de Alta especialidad en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Juárez de México, por la revisión del presente manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schatzberg A, Nemeroff C. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. 4th edition. Philadelphia: American Psychiatric Publishing; 2009.
2. Frick E, Tyroller M, Panzer M. Anxiety, depression and quality of life of cancer patients undergoing radiation therapy: a cross-sectional study in a community hospital outpatient centre. *Eur J Cancer Care* 2007;16(2):130-6. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2006.00720.x.
3. Weisbord SD, Mor MK, Sevick MA, Shields AM, Rollman BL, Palevsky PM, Arnold RM, et al. Associations of depressive symptoms and pain with dialysis adherence, health resource utilization, and mortality in patients receiving chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(9):1594-602. DOI: 10.2215/CJN.00220114.
4. Strupp J, Ehmann C, Galushko M, Bücken R, Perrar KM, Hamacher S, et al. Risk factors for suicidal ideation in patients feeling severely affected by multiple sclerosis. *J Palliat Med* 2016;19(5):523-8. DOI: 10.1089/jpm.2015.0418.
5. Lum HD, Carey EP, Fairclough D, Plomondon ME, Hutt E, Rumsfeld JS, et al. Burdensome physical and depressive

- symptoms predict heart failure-specific health status over one year. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):963-70. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.328.
6. Gebara MA, Shea ML, Lipsey KL, Teitelbaum SL, Civitelli R, Müller DJ, et al. Depression, antidepressants, and bone health in older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(8):1434-41. DOI: 10.1111/jgs.12945.
 7. Best O, Gnjidic D, Hilmer SN, Naganathan V, McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern Med J* 2013;43(8):912-8. DOI: 10.1111/imj.12203.
 8. Onder G, Liperoti R, Fobel A, Fialova D, Topinkova E, van der Roest HG, et al. Polypharmacy and mortality among nursing home residents with advanced cognitive impairment: results from the shelter study. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(6):450.e.7-450.e.12. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.03.014.
 9. Lalic S, Sluggert JK, Ilomäki J, Wimmer BC, Tan EC, Robson L, et al. Polypharmacy and medication regimen complexity as risk factors for hospitalization among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(11):1067.e.1-1067.e.6 DOI: 10.1016/j.jamda.2016.08.019.
 10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Philadelphia: American Psychiatric Publishing; 2013.
 11. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Depression (PDQ®): Health Professional Version. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016. p. 1-36.
 12. Chilcot J, Wellsted D, Da Silva-Gane M, Farrington K. Depression on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2008;108(4):c256-64. DOI: 10.1159/000124749.
 13. Jordan AE, Malhotra S, Maree RD, Schenker Y, Arnold RM, Reynolds CF. Depression in older adults: a palliative medicine perspective. *Harv Rev Psychiatry* 2015;23(5):343-53. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000069.
 14. Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer* 2009;115(22):5349-61. DOI: 10.1002/cncr.24561.
 15. Shinn EH, Valentine A, Jethanandani A, Basen-Engquist K, Fellman B, Urbauer D, et al. Depression and oropharynx cancer outcome. *Psychosom Med* 2016;78(1):38-48. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000256.
 16. Fawcett J, Barkin RL. A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. *J Clin Psychiatr* 1998;59(3):128-30. DOI: 10.4088/JCP.v59n0306.
 17. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9665):746-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60046-5.
 18. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE, McGrath PJ, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry* 2006;163(7):1161-12. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.7.1161.
 19. Guelfi JD, Anseau M, Timmerman L, Kørsgaard S. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):425-31.
 20. Medina-Mora ME, Borges G, Benjet C, Lara C, Berglund P. Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative sample. *Br J Psychiatry* 2007;190:521-8. DOI: 10.1192/bjp.bp.106.025841.
 21. Stark D, Kiely M, Smith A, Velikova G, House A, Selby P. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3137-48. DOI: 10.1200/JCO.2002.08.549.
 22. Cukor D, Coplan J, Brown C, Friedman S, Newville H, Safier M, et al. Anxiety disorders in adults treated by hemodialysis: a single-center study. *AM J Kidney Dis* 2008;52(1):128-36. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.02.300.
 23. Gambi F, De Berardis D, Campanella D, Carano A, Sepede G, Salini G, et al. Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: a fixed dose, open label study. *J Psychopharmacol* 2005;19(5):483-7. DOI: 10.1177/0269881105056527.
 24. Barkin RL, Chor PN, Braun BG, Schwer WA. A trilogy case review highlighting the clinical and pharmacologic applications of mirtazapine in reducing polypharmacy for anxiety, agitation, insomnia, depression, and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1999;1(5):142-5. DOI: 10.4088/PCC.v01n0502.
 25. Schutters SI, Van Megen HJ, Van Veen JF, Denys DA, Westenberg HG. Mirtazapine in generalized social anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25(5):302-4. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32833a4d71.
 26. Kim JE, Yoon SJ, Kim J, Jung JY, Jeong HS, Cho HB, et al. Efficacy and tolerability of mirtazapine in treating major depressive disorder with anxiety symptoms: an 8-week open-label randomised paroxetine-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2011;65(3):323-9. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02624.x.
 27. Ostacher MJ, Eisner L, Nierenberg AA. Mirtazapine in the treatment of mood and anxiety disorders. *Expert Rev Neurother* 2003;3(4):425-33. DOI: 10.1586/14737175.3.4.425.
 28. Fawcett J, Barkin RL. A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998;59(3):123-7. DOI: 10.4088/JCP.v59n0306.
 29. Nutt DJ. Care of depressed patients with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 17):23-7.
 30. Katzman MA, Bleau P, Bier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14(Suppl 1):S1.
 31. Heinze Martin G, Camacho Segura PV. Guía clínica para el manejo de la ansiedad. México: Instituto Nacional de Psiquiatría; 2010. p. 32-5.
 32. Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, Akbiyik DI, Turhan L, Alkis N. Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: superiority over imipramine. *Support Care Cancer* 2008;16(11):1291-8. DOI: 10.1007/s00520-008-0425-1.
 33. Trimble MR, George MS. Biological Psychiatry. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2010. p. 1-30.
 34. Stahl SA, Muntner N. Stahl's essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and practical Applications Fourth Edition; Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2013.
 35. Skinner BW, Johnston EV, Saum LM. Research report benzodiazepine initiation and dose escalation: a risk factor for inpatient falls. *Ann Pharmacoter* 2017;51(4):281-5. DOI: 10.1177/1060028016682530.

36. Balloková A, Peel NM, Fialova D, Scott IA, Gray LC, Hubbard RE. Use of benzodiazepines and association with falls in older people admitted to hospital: a prospective cohort study. *Drugs Aging* 2014;31(4):299-310. DOI: 10.1007/s40266-014-0159-3.
37. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between benzodiazepine use and dementia: A meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(5):1-16. DOI: 10.1371/journal.pone.0127836.
38. Landi F, Cesari M, Russo A, Onder G, Sgadari A, Bernabei R, et al. Benzodiazepines and the risk of urinary incontinence in frail older persons living in the community. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(6):729-34. DOI: 10.1067/mcp.2002.129318.
39. Gisev N, Hartikainen S, Chen TF, Korhonen M, Bell JS. Mortality associated with benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs among community-dwelling older people in Finland: a population-based retrospective cohort study. *Can J Psychiatry* 2011;56(6):377-81. DOI: 10.1177/070674371105600609.
40. Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E, et al. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016;165(2):103-12. DOI: 10.7326/M15-1781.
41. Sharpley AL, Elliott JM, Attenburrow MJ, Cowen PJ. Slow wave sleep in humans: Role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Neuropharmacology* 1994;33(3-4):467-71.
42. 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(6):677-9.
43. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, Cornil C, Lavergne F, Wilmotte J. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. *Neuropsychobiology* 2002;46(4):197-201. DOI: 10.1159/000067812.
44. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Kim YC, Kim KS, Kim KM, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62(1):75-83. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2007.01778.x.
45. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1510-7. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.103.
46. Andreae C, Stromberg A, Arestedt K. Prevalence and associated factors for decreased appetite among patients with stable heart failure. *J Clin Nurs* 2016;25(11-12):1703-12.
47. Hilas O, Avena-Woods C. Potential role of mirtazapine in underweight older adults. *Consult Pharm* 2014;29(2):124-30. DOI: 10.4140/TCP.n.2014.124.
48. Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, Rodin G, Zimmermann C. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;27(2):106-10. DOI: 10.1177/1049909109345685.
49. Thompson D. Mirtazapine for the treatment of depression and nausea in breast and gynecological oncology. *Psychosomatics* 2000;41(4):356-9. DOI: 10.1176/appi.psy.41.4.356.
50. Arnold P, Vuadens P, Kuntzer T, Gobelet C, Deriaz O. Mirtazapine decreases the pain feeling in healthy participants. *Clin J Pain* 2008;24(2):116-9. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318159f94a.
51. Khouzam HR. Psychopharmacology of chronic pain: a focus on antidepressants and atypical antipsychotics. *Postgrad Med* 2016;128(3):323-30. DOI: 10.1080/00325481.2016.1147925.
52. Christodoulou C, Douzenis A, Moussas G, Lykouras L. Effectiveness of mirtazapine in the treatment of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(4):3-6 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.11.311.
53. Kuiken TA, Schechtman L, Harden RN. Phantom limb pain treatment with mirtazapine: A case series. *Pain Pract* 2005;5(4):356-60. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2005.00038.x.
54. Nishihara M, Arai Y, Yamamoto Y, Nishida K, Arakawa M, Ushida T, et al. Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases. *Pain Physician* 2013;16(5):E547-E552.
55. Godínez Cubillo NC. Opioides. Uso clínico en el alivio del dolor. México DF, México: PyDESA; 2009.
56. Mackie S, Winkelmann JW. Restless legs syndrome and psychiatric disorders. *Sleep Med Clin* 2015;10(3):351-7. DOI: 10.1016/j.jsmc.2015.05.009.
57. Fulda S, Kloiber S, Dose T, Lucae S, Holsboer F, Schaaf L, et al. Mirtazapine provokes periodic leg movements during sleep in young healthy men. *Sleep* 2013;36(5):661-9. DOI: 10.5665/sleep.2622.