



Departamento de Farmacología y Terapéutica  
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

## **Perfil farmacológico de agomelatina, un nuevo antidepresivo.**

**Dr. Emiliano Pagano**

La Organización Mundial de la Salud estimó en 2004 que el Trastorno Depresivo unipolar era la tercer causa mundial de carga de morbilidad para todas las edades tomando como referencia la variable "disability-adjusted life year (DALY)" que implica la pérdida de un año de salud por discapacidad debido a enfermedad 1 . Su tratamiento consiste, según la gravedad de la enfermedad, en intervenciones psicoterapéuticas y/o farmacológicas.

La evaluación de la eficacia antidepresiva es particularmente compleja y sobre todo su extrapolación a la práctica clínica, debido a ciertas características de la enfermedad y del diseño de los estudios como la alta respuesta al placebo, la inclusión solamente de pacientes severamente deprimidos sin comorbilidades, la corta duración de los estudios y la monitorización intensiva que se hace de los pacientes. Otro aspecto de suma importancia que puede afectar la posibilidad de generalizar los resultados es la validez de las variables que se pueden utilizar para evaluar la eficacia antidepresiva. Entre éstas se encuentran: tasas de remisión, entendiéndose por tal a que el paciente luego de haber recibido el tratamiento antidepresivo puntúe dentro de valores normales de una escala estandarizada (menos de 7 en la escala Hamilton Rating Scale for Depression HAM-D) y tasa respuesta, por la cual se entiende que haya una reducción de 50% de los puntos de dicha escala. Otra forma de evaluar la eficacia antidepresiva son las variaciones de puntuación de la escala que se producen luego del tratamiento antidepresivo. Es de destacar, que el objetivo terapéutico para pacientes deprimidos en la fase aguda debe ser lograr que el paciente retorne a su nivel de funcionamiento y alcanzar la remisión del cuadro depresivo y no la simple reducción sintomática ya que la persistencia de síntomas empeoran el pronóstico al aumentar la probabilidad de recaídas 2 . Se ha planteado que la eficacia antidepresiva haya sido sobreestimada por un sesgo de publicación de resultados positivos. En el estudio STAR\*D, estudio a gran escala que incluye pacientes del "mundo real" solo 50% respondió al tratamiento con citalopram, mientras que la tasa de respuesta fue de 47% 3 .

Dentro de las opciones farmacológicas, hasta el año 2009, se contaba exclusivamente con fármacos moduladores de los sistemas aminérgicos en el SNC. El mecanismo de acción de estos fármacos hizo que se desarrollaran diversas hipótesis respecto a la etiopatogenia de la depresión como la "hipótesis monoaminérgica" aunque se ha

planteado que estas acciones iniciales desencadenan efectos postreceptoriales que culminan en modificaciones a nivel genómico 3 .

Un nuevo enfoque fisiopatológico de la depresión basado en la modulación del sistema melatoninérgico fue la base para el estudio de agomelatina, un análogo sintético de la melatonina. Este medicamento que plantea un nuevo modelo farmacodinámico recibió la aprobación en 2009 de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de los episodios de depresión mayor en adultos 4 . No está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA).

Agomelatina es un agonista de los receptores melatoninérgicos MT1y MT2 y un antagonista 5-HT2c. El bloqueo de los receptores 5-HT2c aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza frontal. Carece de efecto sobre la captación de monoaminas ó sobre los receptores  $\alpha$  o  $\beta$ , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos ó benzodiazepínicos 6 .

Se absorbe rápida y completamente por vía oral, pero tiene baja biodisponibilidad (5%), debido a un importante primer paso hepático. La biodisponibilidad aumenta con la toma de anticonceptivos orales y disminuye con el tabaco. Existe una marcada variabilidad inter e intraindividual de los niveles que se alcanzan en plasma tras su administración que se puede deber al importante metabolismo de primer paso hepático el cual además es saturable 6-7 . Se alcanza la concentración máxima una a dos horas luego de su administración 6 . Tiene alta unión a proteínas plasmáticas (95%) y la fracción libre aumenta al doble en pacientes con insuficiencia hepática. A nivel hepático, es metabolizada principalmente por la enzima CYP 1A2. Los metabolitos carecen de actividad y se eliminan por la orina conjugados. Tiene una vida media de una a dos horas.

La excreción es esencialmente renal 5 . La dosis de inicio aprobada de agomelatina es 25 mg /día, por vía oral. Según la ficha técnica, se puede aumentar a 50 mg/día si a las dos semanas de tratamiento no hay mejoría de los síntomas.

Según consta en la ficha técnica, para su aprobación se realizaron 6 ensayos clínicos controlados con placebo todos de breve duración (6 u 8 semanas); 1 estudio de búsqueda de dosis, dos comparados con placebo y 3 controlados con placebo que incluyeron control activo para validar la metodología y la sensibilidad del estudio. Al momento de la aprobación no existían comparaciones directas para evaluar eficacia antidepressiva entre agomelatina y otros antidepressivos. En su mayoría, se utilizó como variable para medir eficacia la variación de la escala HAM-D y se incluyeron pacientes con episodios depresivos muy severos (valor de la escala de HAM-D 17 mayor a 22) 7,8. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en eficacia antidepressiva comparada con placebo en 3 de los 6 estudios a corto plazo. Sin embargo no se diferenció del placebo en un estudio en el que el control activo (fluoxetina) si lo hizo y en otros dos estudios no se pudieron extraer conclusiones ya que los controles activos (fluoxetina y paroxetina) no se diferenciaron del placebo 7-6 .

Se realizó un metaanálisis de estos seis estudios que arrojó como resultado una diferencia en la escala de HAM-D entre agomelatina y placebo de 1.5 con un intervalo de confianza 95% entre 0.80 y 2.22. Con este resultado la EMA consideró dudosa la

eficacia antidepresiva de agomelatina, dado que se considera que para que exista relevancia clínica debe haber una diferencia final de 3,5. Frente a esta situación el laboratorio proveyó a la EMA de otro estudio en el cual se comparó a corto plazo (6 semanas) agomelatina (dosis flexibles de 25 o 50 mg) con Sertralina (50 a 100 mg) y aunque, tuvo como variable primaria la eficacia sobre el ciclo descanso-actividad, evaluó como variable secundaria la eficacia antidepresiva de ambos fármacos utilizando como medida de eficacia antidepresiva la variación en la escala HAM-D. Agomelatina demostró ser superior a sertralina en forma estadísticamente significativa con una diferencia en la escala de HAM-D de 1.68  $p=0.031$ . Aunque se consideró marginal la relevancia clínica del efecto antidepresivo en el corto plazo, se reconoció que agomelatina presentaba evidencia que demostraba su eficacia antidepresiva suficiente como para su aprobación.

Sin embargo, el comité de evaluación de medicamentos de la EMA reconoció que los beneficios de agomelatina en el tratamiento de la depresión es menor que los de los otros antidepresivos y decidió otorgar la autorización de su comercialización basándose en que posee un nuevo mecanismo de acción antidepresivo, en que sus beneficios superan sus riesgos y su perfil de seguridad es diferente 5-6 . Se realizó un estudio de no inferioridad en el que se demostró con significancia estadística la no inferioridad de agomelatina comparada con fluoxetina pero con un margen de inferioridad de 1,5 puntos en la escala HAMD. En dicho estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las tasas de respuesta o de remisión a la semana 8 .

En un estudio controlado con placebo incluyó pacientes deprimidos mayores de 65 años (N=222), que tuvo como variable principal la variación en la escala HAM-D, agomelatina demostró una diferencia estadísticamente significativa de 2.67 puntos. No hubo diferencias en la tolerancia al medicamento entre pacientes de edad avanzada y adultos jóvenes. No se ha demostrado eficacia antidepresiva en pacientes mayores a 75 años 6 .

Se ha comparado agomelatina con venlafaxina pero en estudios en los cuales la eficacia antidepresiva era una variable secundaria 7 . Se publicó un estudio financiado por el laboratorio Servier, en el que se comparó la fluoxetina con agomelatina sin rama placebo y en el cual la variable primaria fue la variación escala de HAM-D al final del tratamiento. Se incluyeron 515 pacientes ambulatorios con diagnóstico de episodio depresivo mayor según DSM IV TR y con un valor mayor o igual a 25 en la escala de HAM-D. El estudio tuvo una duración de 8 semanas. Se halló una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de 1,49 ( $p= 0.024$ ). Las tasas de respuesta fueron mayores para agomelatina que para fluoxetina (71.7 % y 63.8% respectivamente, sin significancia estadística) 10 .

El informe de la EMA expone que la evidencia en la eficacia en prevención de recaídas es contradictoria. Se aceptó como demostración de la eficacia de prevención de recaídas un estudio realizado con 492 pacientes deprimidos con un valor mayor o igual a 22 en la escala HAM-D en el cual hubo una diferencia en el tiempo a recaída estadísticamente significativa entre los grupos tratados con agomelatina y placebo. La magnitud del efecto fue considerado con una relevancia clínica marginal 5 .

En 2013 se publicó un metaanálisis en el cual se incluyeron 10 estudios a corto plazo y 3 estudios de prevención de recaídas que evaluaron la eficacia antidepressiva de agomelatina en comparación con placebo. Las variables primarias fueron la variación en la escala de HAM-D y número de recaídas. Para el tratamiento en el corto plazo se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre agomelatina y el placebo de 1,51 puntos en la escala HAM-D. En el análisis secundario de eficacia agomelatina demostró una ventaja significativa en comparación con placebo en términos de respuesta pero no para remisión. En el metaanálisis de los tres estudios incluidos de prevención de recaída, agomelatina no demostró ser superior a placebo. Los autores de este metaanálisis concluyen que es poco probable la existencia de un efecto clínicamente relevante de agomelatina en comparación con el placebo en pacientes con depresión unipolar 11 .

La mayoría de las reacciones adversas de agomelatina fueron de leves a moderadas y aparecieron en las dos primeras semanas de tratamiento. En general fueron leves y transitorias, y no condujeron al abandono de tratamiento y, a excepción de los mareos, tuvieron una incidencia similar en comparación con placebo 6 .

Los sistemas, órganos o tipo de síntomas que se afectaron con mayor frecuencia luego del uso de agomelatina en comparación con placebo con una diferencia de por lo menos 1% fueron: sistema nervioso central (24.7% versus 21.5%), síntomas psiquiátricos (10.5% versus 8.8%) y piel y alteraciones de los tejidos subcutáneos (5.1% versus 3.6%).

Las reacciones más frecuentemente descritas ( $\geq 2\%$  de los pacientes) y con una incidencia mayor o igual que placebo fueron: cefalea (14,1% vs. 14%), náuseas (7,7% vs. 7,1%), mareo (5,5% vs. 3,1%), boca seca (3,5% vs. 3,3%), diarrea (3,1% vs. 2,6%), somnolencia (2,9% vs. 2,3%), fatiga (2,6% vs. 2%), dolor abdominal (2,4% vs. 1,3%), síndrome gripal (2,3% vs. 2,2%) y ansiedad (2,2% vs. 1,2%). Visión borrosa (0.6% versus 0), mareos y parestesias (0.9% versus 0.1%) fueron, con significancia estadística, encontrados con mayor frecuencia en el grupo tratado con agomelatina que con placebo 5 .

Luego de su comercialización se han reportado casos de daño hepático que surgieron en su mayoría al inicio del tratamiento, como insuficiencia hepática, aumentos de las enzimas hepáticas que sobrepasaban en 10 veces el rango superior normal, hepatitis e ictericia. En los casos en que se elevaron las transaminasas, retornaron a niveles normales una vez suspendido el tratamiento. Por este riesgo se ha decidido incluir una recomendación de evaluación de la función hepática al inicio del tratamiento y a las 3, 6, 12 y 24 semanas. Cuando se aumente la dosis, se deben realizar otra vez pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento. Si se presentan síntomas o signos de un posible daño hepático el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente 6 .

No presentó alteraciones en la función sexual en comparación con paroxetina en voluntarios sanos 6 . No produjo síntomas de retirada tras la interrupción brusca de retirada ni presentó potencial de adicción 5 .

La EMA no recomienda el uso de agomelatina niños o en mayores a 75 años. No debe ser utilizada en ancianos con demencia. Debe utilizarse con precaución si se utilizan en

forma concomitante inhibidores moderados de CYP 1 A 2 (ej. propranolol, grepafloxacino, enoxacino). También debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo suicida y aumentar vigilancia de estos pacientes principalmente al inicio del tratamiento o frente a los aumentos de dosis. Debido al riesgo del viraje del humor, debe ser utilizada con gran precaución en pacientes con trastorno bipolar 5 . Se prefiere no utilizar agomelatina durante el embarazo. No se puede descartar del riesgo para recién nacidos por lo que se debe valorar en cada caso particular la relación riesgo/beneficio de suspender la lactancia o el tratamiento con agomelatina 5 .

Según la ficha técnica agomelatina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, pacientes Insuficiencia hepática (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa) y en pacientes con uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino) 6 .

A pesar de la menor eficacia antidepresiva comparativa, la EMA aprobó agomelatina por ofrecer un perfil farmacológico distinto que podría beneficiar a cierto grupo de pacientes deprimidos. Este nuevo modelo farmacodinámico no es suficiente ni necesario para demostrar eficacia terapéutica, por lo que se precisa contar con más y mejores estudios tanto a nivel básico como clínico. Al momento actual los ISRS siguen siendo los antidepresivos de elección para el tratamiento de la depresión en adultos por su eficacia, seguridad, conveniencia y costo.

1. Organización Mundial de la Salud “The global burden of disease” Disponible en [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html) Consultado en Octubre 2013.
2. American Psychiatric Association. APA. “PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder” Third Edition 2010. Disponible en <http://psychiatryonline.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=243261&PDFSource=6> . Consultado Octubre 2013.
3. Juffe G. “Antidepresivos”. En “Psicofarmacología práctica”. 3a edición. Ed: Buenos Aires: Polemos 2012. 35-197.
4. De Berardis D., Marini S., Fornaro M., Srinivasan V., Perna G., Quera-Salva M., Martinotti, Massimo di Giannantonio G., Iasevoli F., Tomasetti C., Valchera A. “The Melatonergic System in Mood and Anxiety Disorders and the Role of Agomelatine: Implications for Clinical Practice” Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 12458-12483; doi:10.3390/ijms140612458.
- 5 Informe EMA. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu> Consultado en octubre 2013
- 6.Ficha técnica Valdoxan® (Laboratorio Servier). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-PI-es.pdf> Consultado: octubre 2013.
- 7.COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI “INFORME DE EVALUACIÓN “ Disponible en [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ckdrog02/es/contenidos/informacion/publicaciones\\_informes\\_estudio/es\\_pub/r01hRedirectContenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medicamento/es\\_nme/adjuntos/agomelatina\\_informe\\_c.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ckdrog02/es/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/r01hRedirectContenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/agomelatina_informe_c.pdf) . Consultado en octubre 2013

8 Fundació Institut Català de Farmacologia “Agomelatina eficacia no demostrada y riesgo de toxicidad hepática” Julio Setiembre 2012 Disponible en <http://www.icf.uab.es/es/index.html> .

9 Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatina in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006; 16:93-100.

10 Halea A., Corralb R., Mencaccic C., Saiz Ruizd J., Albarran Severoe C., Gentilf V., “Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study” *International Clinical Psychopharmacology* 2010, Vol 25 No 6.

11. Koesters M , Guaiana G , Cipriani A , Becker T , Barbui C . “Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials”. *Br J Psychiatry.* 2013 Sep;203:179-87. doi: 10.1192/bjp.bp.112.120196.