

Estudio doble ciego de tianeptina *versus* placebo e imipramina en el tratamiento de la depresión mayor. Resultados preliminares

Gerardo Heinze M.,* Arsenio Rosado F.,* Héctor Pinedo R.,* Arturo Morlet B.*

Summary

Tianeptine is an antidepressant agent which increases presynaptic uptake of serotonin in animal and human beings. The efficacy and safety of tianeptine was compared with those of imipramine and placebo in a multicentre, randomised, double blind, parallel group study. After a 1 week placebo period, 186 patients presenting DSM-III-R major depression or depressed bipolar disorder with a total MADRS score of at least 25, were treated for 6 weeks with tianeptine, imipramine, or placebo. Efficacy was assessed by MADRS, CGI, HARS, HSCL and a VAS. Better efficacy of tianeptine and imipramine, when compared with placebo, is shown in final MADRS scores in patients treated for at least 14 days ($n = 171$), in time courses of MADRS scores in patients treated for 42 days ($n = 129$), and in CGI scale (item 1) in all patients ($n = 186$). There were more MADRS responders to tianeptine than to placebo. The results prove the efficacy of tianeptine (37.5 mg / day) in the treatment of major depression and depressed bipolar disorder when compared with placebo. The efficacy of tianeptine was not different from that of imipramine (150 mg / day). Tianeptine's acceptability did not differ from placebo's.

Resumen

La tianeptina es un agente antidepresivo que aumenta la recaptura presináptica de la serotonina en los seres humanos y en los animales. La eficacia y la seguridad de la tianeptina se han comparado con las de la imipramina y el placebo en un estudio de grupos paralelos, doble ciego, randomizado, y multicéntrico. Luego de una semana con placebo, 186 pacientes que presentaban depresión mayor o trastornos depresivos bipolares según el DSM-III-R, con un puntaje total en la escala de MADRS de por lo menos 25, fueron tratados durante 6 semanas con tianeptina, imipramina o placebo. La eficacia fue evaluada por medio de las escalas MADRS, CGI, HARS, HSCL, y VAS. La tianeptina y la imipramina resultaron ser más eficaces que el placebo al comparar los puntajes finales de la MADRS en los pacientes tratados por lo menos durante 14 días ($n = 171$), en los puntajes de la MADRS de los pacientes tratados durante 42 días ($n = 129$), y en la escala CGI (reactivo 1) de todos los pacientes ($n = 186$). En la población total hubo más respondedores a la MADRS con tianeptina que con placebo. Los resultados prueban la eficacia de la tianeptina (37.5 mg diarios) en el tratamiento de la depresión mayor y de los trastornos depresivos bipolares, en comparación con el placebo. La eficacia entre la tianeptina y la imipramina (150 mg diarios) no fue diferente. La tolerancia a la tianeptina no difirió de la tolerancia del placebo.

Introducción

La tianeptina es un agente antidepresivo que posee propiedades neuroquímicas originales. Su estructura molecular corresponde a la fórmula general de los antidepresivos tricíclicos, sin embargo, su mecanismo de ac-

ción farmacológica sobre los sistemas serotoninérgicos difiere notablemente de aquéllos. La administración única o repetida en animales o en seres humanos, aumenta la recaptura presináptica de serotonina.¹⁻¹⁰ La evidencia de la actividad antidepresiva se ha demostrado en modelos animales clásicos de la depresión. Su efectividad y su

* División de Servicios Clínicos. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco 14370, México, D.F.

seguridad fueron demostradas en estudios doble ciego *versus* los antidepresivos de referencia.¹¹⁻¹⁷

En este estudio se buscó comparar la eficacia de la tianeptina *versus* la del placebo en el tratamiento de la depresión mayor y de los trastornos depresivos bipolares. La imipramina, el antidepresivo de referencia, fue utilizada como control positivo para la validación del estudio.

La seguridad y la tolerancia de los tratamientos se evaluaron por medio de exámenes clínicos, controles de laboratorio y registro de efectos adversos.

Método

Este es un estudio multicéntrico, controlado con placebo, utilizando un diseño de tres grupos paralelos de tratamiento: tianeptina, imipramina y placebo, que fueron administrados en condiciones de doble ciego, durante 42 días después de un periodo de una semana de lavado con placebo.

En este estudio participaron 18 centros repartidos en Bélgica, Italia, Portugal, España, Suiza y México.

Cada centro recibió la aprobación de su Comité de Ética. Se debían reclutar 180 pacientes.

Los pacientes elegibles debían tener entre 18 y 60 años y cumplir con los criterios del DSM-III-R para depresión mayor o trastorno depresivo bipolar de intensidad moderada o severa, sin síntomas psicóticos ni criterios de tipo melancólico y con un puntaje de la Escala Completa de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) de por lo menos 25.¹⁸ Los pacientes fueron hospitalizados hasta el día 21.

No se incluyeron pacientes definidos como "no respondedores", pacientes con enfermedades graves, o con antecedente de dependencia a las drogas, ni mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Después de una semana de administrarles placebo, se verificaron los criterios de inclusión y se excluyeron los respondedores al placebo.

Los pacientes con un puntaje de 25 o más en la escala de MADRS podían ser incluidos al final del periodo de placebo siempre y cuando no se hubiera observado una disminución en el puntaje final de 30 % sobre el puntaje inicial.

Fueron asignados a los tratamientos de manera aleatoria. Luego de un periodo en el que se aumentaba progresivamente la dosis, se mantuvieron a una dosis fija diaria de 1 cápsula 3 veces al día hasta el día 14 (37.5 mg / día de tianeptina; 150 mg / día de imipramina y 3 cápsulas / día de placebo).

De acuerdo con la evolución clínica, a partir de las dos semanas, los tratamientos se administraron en dosis dia-

rias flexibles hasta el día 42: 25-50 mg de tianeptina; 100-200 mg de imipramina y 2 a 4 cápsulas de placebo.

El mayor criterio de eficacia fue la Escala MADRS, que se aplicó en cada uno de los siete controles: D-7, D-1, D-7, D-14, D-21, D-28, D-42. Otros criterios de eficacia fueron: la Escala de Ansiedad de Hamilton (HARS), la Escala de Impresión Clínica Global (CGI), la Escala Análoga Visual (VAS), y la Lista de Síntomas de Hopkins (HSCL).

Se les hizo un examen clínico, trazado ECG y parámetros de laboratorio. Los efectos adversos fueron reportados por los pacientes. Se permitió la asociación con algunas benzodiazepinas.

Métodos estadísticos

Al finalizar el tratamiento se tomó en cuenta una diferencia de por lo menos 4 puntos en el puntaje de la escala total de MADRS entre los grupos. El nivel de significación estadística fue el 5 % (riesgo alfa). La homogeneidad de los pacientes en los diferentes grupos fue verificada en D-1, usando el análisis de varianza para variables cuantitativas o prueba de CHI 2 para variables cualitativas. El análisis principal del puntaje total de MADRS, de la Escala HARS y del primer reactivo del CGI se hizo de acuerdo con la intención de tratar, de tipo LOCF (última observación recabada en el estudio). En otros análisis se consideraron los pacientes tratados por lo menos durante 14 días. Para la HSCL y la VAS se hizo un análisis de varianza sobre casos completos a D-42. Al final del tratamiento se compararon los puntajes de la Escala Completa de MADRS de los diferentes grupos con un análisis de varianza. En caso de efecto de grupo, la media de cada grupo se comparó con la prueba de Newman Keuls. La evolución de los puntajes de la Escala de MADRS se comparó por un análisis de varianza doble (grupo X tiempo), con replicación sobre el factor tiempo. Para el análisis LOCF se necesitaron 2 evaluaciones de cada paciente.

Resultados

Descripción de la población

Se distribuyeron aleatoriamente 187 pacientes en los tres grupos. Uno fue excluido del estudio a D-7. En el análisis participaron 186 pacientes repartidos como sigue: 59 con placebo, 63 con tianeptina y 64 con imipramina. De los 186 pacientes, 171 (53 placebo, 58 tianeptina y 60 imipramina) fueron tratados por lo menos durante 14 días, y de éstos, 129 pacientes (36 placebo, 46 tianeptina, 47 imipramina) completaron el estudio a D-42; se excluyeron 57 pacientes.

Antes de iniciar el tratamiento los grupos eran homogéneos para todas las características, a excepción de la edad, que fue estadísticamente diferente ($p = 0.041$) entre los grupos.

Los diagnósticos se repartieron equitativamente en 3 grupos ($p = 0.150$): Episodio único 46 / 187, episodio recurrente 125 / 187 y trastornos depresivos bipolares 16 / 187 (cuadro 1). La duración promedio del episodio actual fue de 129 días.

El promedio de las dosis diarias de los tratamientos fue: 38.5 ± 3.2 mg/día de tianeptina, 156.1 ± 15.7 mg/día de imipramina y entre 3.2 ± 0.3 cápsulas diarias de placebo.

CUADRO 1
Homogeneidad entre grupos por diagnósticos DSM-III-R

Diagnóstico DMS-III-R	Placebo n = 59	Tianeptina n = 64	Imipramina n = 64
Depresión Mayor Episodio único	18	15	13
Depresión Mayor Recurrente	34	44	47
Trastorno depresivo Bipolar	7	5	4

$p = 0.150$

Eficacia

Puntajes finales medios de la Escala MADRS

En la población que se trató ($n = 186$), el puntaje final medio de la MADRS fue superior en el grupo placebo (22.3) que en los dos grupos de tratamiento activo: 17.3 en el de tianeptina y 18.4 en el de imipramina ($p = 0.056$) (cuadro 2). Esta diferencia en los grupos fue significativa ($p = 0.019$) en los pacientes tratados por lo menos durante 14 días. Los puntajes finales de la MADRS fueron 15.5 en los de tianeptina, 17.03 en los de imipramina y

21.3 en los de placebo. En los casos completos (D-42), el puntaje medio final de MADRS fue: los tratados con tianeptina de 11.8, con imipramina de 14.3 y con placebo de 16.1 ($p = 0.072$). Una diferencia de por lo menos 4 puntos en los puntajes finales de la MADRS entre los diferentes grupos puede considerarse de relevancia clínica. Cuando consideramos a todos los pacientes tratados se observa una diferencia de 5.05 puntos entre los tratados con tianeptina y placebo y 3.90 entre los tratados con imipramina y placebo.

Evaluación de los puntajes en el tiempo

En cada grupo y en los casos completos, se comparó la evolución de los puntajes en el tiempo, y se halló una diferencia significativa de la evolución entre los grupos ($p = 0.036$) (gráfica 1).

Porcentaje medio de disminución en los puntajes de MADRS

La disminución en los puntajes de la MADRS fue superior con la tianeptina que con la imipramina y el placebo. La reducción del puntaje de la MADRS en el total de la población fue de 44 % con la tianeptina, 41 % con la imipramina y 28 % con el placebo. En los pacientes tratados por lo menos durante 14 días, el puntaje de MADRS se redujo 50 % con la tianeptina, 46 % con la imipramina y 32 % con el placebo. En los casos completos, la disminución fue de 62 % con la tianeptina, 54 % con la imipramina y 48 % con el placebo (cuadro 2).

Respondedores a la Escala MADRS

Los respondedores a la escala MADRS (aquellos que disminuyeron por lo menos 50 % del puntaje inicial), fueron en la población total 56 % con la tianeptina, 48 % con la imipramina y 32 % con el placebo ($p = 0.030$).

CUADRO 2

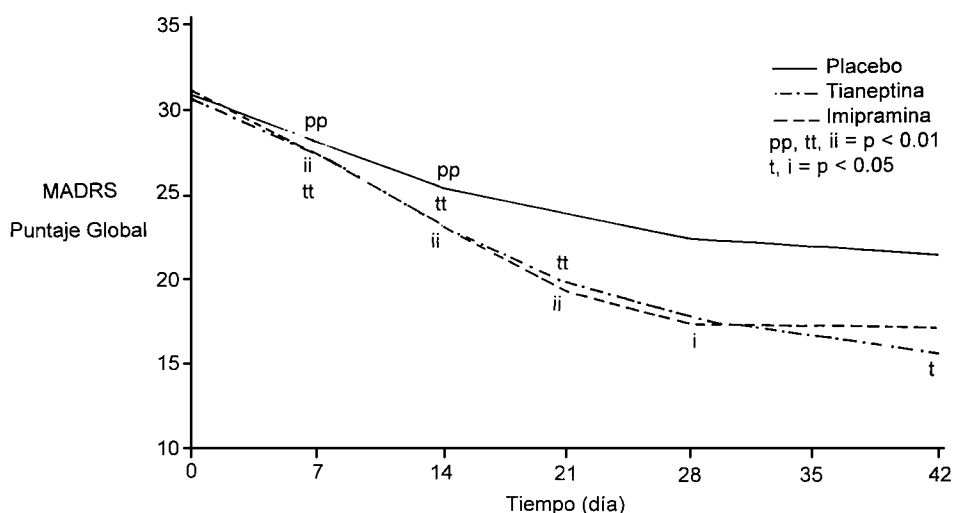
Puntaje final en la MADRS global y porcentaje de disminución del puntaje en todos los pacientes, en los tratados al menos durante 14 días y en los casos completos.

		Tianeptina	Imipramina	Placebo	p
Todos los pacientes (n = 186)	D final	17.3 ± 1.6	18.4 ± 1.5	22.3 ± 1.5	0.056
	% reducción del puntaje	-44 %	-41 %	-28 %	
Pacientes tratados al menos 14 días (n = 171)	D final	15.5 ± 1.5	17.0 ± 1.3	21.3 ± 1.6	0.019
	% reducción del puntaje	-50 %	-46 %	-32 %	
Casos completos (n = 129)	D Final	11.8 ± 1.2	14.3 ± 1.2	16.1 ± 1.5	0.072
	% reducción del puntaje	-62 %	-54 %	-48 %	

* $p \leq 0.05$

GRAFICA 1

Eficacia de tianeptina en el tratamiento de la depresión mayor, trastornos depresivos bipolares en todos los pacientes tratados al menos durante 14 días (N = 171).



Impresión clínica global

La tianeptina fue significativamente más eficaz que el placebo para aliviar la gravedad de la enfermedad (reactivo 1 de la escala CGI) en la población que se quería tratar ($p = 0.05$), en los pacientes tratados por lo menos durante 14 días ($p = 0.01$) y en los casos completos ($p = 0.05$).

Exclusiones

Antes de la última evaluación fueron excluidos del estudio 57 pacientes: 23(39%) del grupo de placebo, 17(27%) del grupo de tianeptina y 17(27%) del grupo de imipramina. Hubo significativamente más exclusiones por falta de eficacia en el grupo de placebo que en el grupo de imipramina, y más exclusiones por efectos adversos en el grupo de imipramina que en el grupo de placebo (cuadro 3). Se excluyeron 9 pacientes debido a efectos adversos (cuadro 4).

Seguridad

De los 65 pacientes que manifestaron efectos adversos, 36 pertenecían al grupo de imipramina, que fue significativamente mayor ($p = 0.001$) que el grupo de tianeptina¹⁶ o de placebo.¹³

Discusión

La hipótesis bioquímica clásica de la depresión postula un déficit funcional en el sistema central de neurotransmisión; particularmente un déficit de serotonina o noradrenalina. Hasta que se demostró la actividad anti-depresiva de la tianeptina, la disminución de la neurotransmisión serotoninérgica, como hipótesis bioquímica de la depresión, parecía coherente con la consiguiente utilización de agentes terapéuticos que bloquearan la recaptación de la serotonina. La tianeptina, con sus propiedades bioquímicas francamente opuestas, hace

CUADRO 3

Las exclusiones sobre el total de pacientes incluidos (n = 187) fueron similares en número en los tres grupos, pero los motivos fueron significativamente diferentes: mayor número de pacientes fueron excluidos del grupo placebo por falta de eficacia y del grupo imipramina por efectos adversos.

	Placebo	Tianeptina	Imipramina	
Total	23	17	17	NS
Motivos	s*			
Efectos adversos	1	1	7	p = 0.047S
Falta de eficacia	16	11	7	
Desviación mayor	2	1	0	
Causas no relacionadas con el tratamiento	4	4	2	
Pérdida de seguimiento	0	0	1	

CUADRO 4
Exclusiones por efectos adversos

	Placebo	Tianeptina	Imipramina
Intentos de suicidio	1	1	1
Síntomas atropínicos	-	-	3
Reacción maníaca	-	-	1
Confusión mental	-	-	1
Hepatitis	-	-	1

necesario reevaluar los fundamentos bioquímicos en las enfermedades depresivas. Ansseau habla sobre esta paradoja.¹⁹

Conclusión

Los resultados de este estudio prueban la eficacia de la tianeptina (37.5 mg / día) en el tratamiento de la depresión mayor y el trastorno depresivo bipolar, comparada con el placebo. Su eficacia antidepressiva fue similar a la imipramina (150 mg / día). La tolerancia de la tianeptina no difirió de la del placebo en todos los parámetros de seguridad del protocolo, y fue mejor que la de la imipramina.

Referencias

1. KATO G, WEITSCH AF: Neurochemical profile of tianeptine a new antidepressant drug. *Clin Neuropharmacol*, 11 (Suppl. 2):S43-S50, 1988.
2. MENNINI T, MOCAER E, GARATTINI S: Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Arch Pharmacol*, 336:478-482, 1987.
3. RENAUD B, MOCAER E, WEITSCH AF, KATO G, MENNINI T, GARATTINI S: Stimulation of serotonin uptake induced by a new antidepressant. Proceedings of the ECNP Constituent Meeting, Brussels, May 1987. *Pharmacopsychiatry*, 21:66, 1988.
4. CHAMBA G, LEMOINE P, FLACHAIRE E y cols.: Increased serotonin platelet uptake after tianeptine administration in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 30:609-617, 1991.
5. FATTACINI CM, BOLAÑOS-JIMENEZ F, GOZLAN H, HAMON M: Tianeptine stimulates uptake of 5 hydroxytryptamine *in vivo* in the rat brain. *Neuropharmacology*, 29:1-8, 1990.
6. ORTIZ J, MOCAER E, ARTIGAS F: Effects of the antidepressant drug tianeptine on plasma and platelet serotonin concentration in the rat. *Europ J Pharmacol*, 199:335-339, 1991.
7. DE SIMONI MG, DE LUIGI A, MANFRIDI A, SOKOLA A: Tianeptine enhancement of serotonin uptake: an *in vivo* voltametric study. Book of Abstracts. International Symposium on Serotonin From

Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics. Florencia, marzo 29-abril 11, 197, 1989.

8. WHITTON PS, SARNA GS, O-CONNELL MT, CURZON G: Effect of the novel antidepressant tianeptine on the concentration of 5-hydroxytryptamine in rat hippocampal dialysates *in vivo*. *Neuropharmacology*, 30(1):1-4, 1991.
9. KOSHIKAWA N, MOCAER E, STEPHENSON JD: The effects of tianeptine on wet-dog shakes, fore-paw treading and a flexor reflex in rats are consistent with enhancement of 5-hydroxytryptamine uptake. *Eur J Pharmacol*, 198:51-57, 1991.
10. DE SIMONI MG, DE LUIGI A, CLAVENNA A, MANFRIDI A: *In vivo* studies on the enhancement of serotonin reuptake by tianeptine. *Brain Research*, 574:93-97, 1992.
11. OSTAPTZEFF G: Étude contrôlée à double insu versus imipramine de l'efficacité de la tianeptine dans des états dépressifs non psychotiques. En: *Biological Psychiatry* 1981. Proceedings of the IIIrd World Congress of Biological Psychiatry junio 28-julio 3, Estocolmo. Elsevier/North-Holland, 597-600, 1981.
12. WEISS C, GORCEIX A, KINDYNIS S, DIMITRIU M: Étude contrôlée à double insu versus nomifensine de l'activité et du délai d'action d'un nouvel antidépresseur la tianeptine. En: *Biological Psychiatry*. Proceedings of the IIIrd World Congress of Biological Psychiatry junio 28-julio 3, Estocolmo. Elsevier/North Holland, (593-596), 1981.
13. LOO H, MALKA R, DEFRANCE R y cols.: Tianeptine and amitriptyline: controlled double blind trial in depressed alcoholic patients. *Neuropsychobiology*, 19:79-85, 1988.
14. GUELFY JD, PICHOT P, DREYFUS JF: Efficacy of tianeptine in anxious-depressed patients: Results of a controlled multicenter trial versus amitriptyline. *Neuropsychobiology*, 22:41-48, 1989.
15. INVERNIZZI G, AGUGLIA E, BERTOLINO A y cols: The efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorder: Results of a controlled double blind multicentre study versus amitriptyline. *Neuropsychobiology*, (en prensa), 1993.
16. GUELFY JD: Efficacy of tianeptine in comparative trials versus reference antidepressants: an overview. *Brit J of Psychiat*, 160 (Supl.15):72-75, 1992.
17. ALBY JM, FERRERI M, CABANE J, DE BODINAT C, DAGENS V: Efficacité de la tianeptine dans le traitement des dépressions majeures et des dysthymies, avec plaintes somatiques. Etude comparée versus fluoxetine. *Annales de Psychiatrie*, 8(2):136-144, 1993.
18. MONTGOMERY SA, ASBERG M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Brit J of Psychiat*, 134:382-389, 1979.
19. ANSSEAU M: The paradox of tianeptine. *Eur Psychiatry*, 8 (Suppl. 2):89s-93s, 1993.