

03

ACTUALIZACIONES EN PSIQUIATRÍA

DETERIORO COGNITIVO

ENTREVISTA EXCLUSIVA
Dr. Diego Sarasola

TRASTORNOS ALIMENTARIOS

COMENTARISTA INVITADA
Dra. Juana Poulisis



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

Deterioro Cognitivo, Depresión y Vortioxetina



Dr. Diego Sarasola

Médico especialista en Neuropsiquiatría, investigador en áreas de Neurociencias y desórdenes cognitivos; director del Instituto Alexander Luria, La Plata, Argentina

La depresión y el deterioro cognitivo son dos cuadros interrelacionados que plantean desafíos significativos en la práctica psiquiátrica contemporánea. La depresión tiene, como parte de su sintomatología, al deterioro cognitivo, y a su vez puede aparecer en pacientes con deterioro cognitivo como una comorbilidad, empeorando su evolución.

Si bien la formación en psiquiatría siempre ha hecho hincapié en la depresión, no ocurre lo mismo con el deterioro cognitivo, aunque esta tendencia está cambiando en los últimos años. Es clave conocer que la etiología de este último es multifactorial, y comprende factores genéticos, enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares y factores ambientales. Estos últimos pueden actuar como factores preventivos (p. ej., adecuada alimentación, actividad física, estimulación cognitiva) o como causantes o agravantes del deterioro (p. ej., consumo de sustancias nocivas).

El síndrome depresivo tiene semiología afectiva, somática y también cognitiva, y puede presentarse como fallas en la atención, en la toma de decisiones y en la memoria, lo que contribuye a la discapacidad funcional y al deterioro de la calidad de vida del paciente. Además, la presencia de deterioro cognitivo en personas con depresión puede complicar el abordaje terapéutico.

Ambas entidades clínicas exigen un abordaje integral, con enfoques terapéuticos que apunten no solo a los síntomas afectivos, sino también al déficit cognitivo. Los tratamientos farmacológicos, como los antidepresivos, pueden ser beneficiosos en el abordaje de la depresión, mientras que las intervenciones no farmacológicas, como la terapia cognitivo-conductual y la estimulación cognitiva, pueden ayudar a mejorar ambas afecciones, las funciones cognitivas y la depresión. El dato que aparece como nuevo es el modo en que los antidepresivos podrían mejorar la cognición también.

En resumen, abordar de modo integral el deterioro cognitivo y la depresión en la práctica psiquiátrica requiere una profunda comprensión sobre cómo se produce la interacción entre estos cuadros, así como un enfoque integral que tenga en cuenta tanto los aspectos cognitivos como los afectivos del paciente.

SIIC: ¿Cómo se define deterioro cognitivo y qué cuadros abarca?

Dr. Sarasola: El concepto de deterioro cognitivo hace referencia a un síndrome con muchas causas probables. Los dominios afectados pueden ser múltiples: memoria, lenguaje, orientación, toma de decisiones, entre otros. Es un término inespecífico que usamos para diferenciar de algunas declinaciones que pueden ser propias de la edad, por lo que el deterioro hace referencia a algo patológico. Tiene un rango de gravedad que va desde el deterioro cognitivo leve (cuando las fallas cognitivas no afectan la vida cotidiana) hasta la demencia (cuando sí la afectan). A su vez, la demencia puede clasificarse según su gravedad como leve, moderada o grave. Es importante destacar que ni el deterioro cognitivo leve ni la demencia hacen referencia alguna a las probables etiologías, las cuales pueden ser múltiples.

¿Cuáles son las principales causas del deterioro cognitivo? ¿Está vinculado con el estilo de vida?

Las causas del deterioro cognitivo variarán según la edad. Por ejemplo, en los adolescentes las principales causas se asocian con traumatismos craneoencefálicos por accidentes y como consecuencia del consumo de sustancias nocivas. Conforme se progresa en el rango de edad, aparecen distintas enfermedades, las principales de las cuales son aquellas de causas neurodegenerativas (como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o demencia frontotemporal, entre otras) o cerebrovasculares (como la demencia vascular o el deterioro cognitivo posterior a un accidente cerebrovascular). Independientemente del origen y de otras enfermedades, que constituyen una lista muy larga, cada vez más a menudo se están valorizando las fallas cognitivas por ansiedad y depresión, ya que son un importante motivo de pérdida de funcionalidad y deterioro laboral en los adultos.

El deterioro cognitivo está vinculado con múltiples factores genéticos y socioambientales, entre ellos la educación y el estilo de vida.

¿A qué se debe el aumento en la incidencia de deterioro cognitivo a nivel mundial?

La principal causa es el progresivo envejecimiento poblacional. En los últimos dos siglos, los avances científico-tecnológicos, junto a los cambios culturales, han permitido la prolongación de la vida humana, lo que representa uno de los efectos más importantes. Los antibióticos, las vacunas, las mejoras en las condiciones socio-sanitarias —sobre todo el acceso al agua potable y a las cloacas—, así como los avances en la producción y conservación de los alimentos han contribuido a un notable crecimiento en la expectativa de vida en la población. El mayor crecimiento del grupo etario de más edad ha producido cambios e importantes consecuencias en la pirámide poblacional. La contracara de este fenómeno positivo ha sido el crecimiento de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento o aquellas que aumentan su prevalencia a mayor edad.

¿Cuál es la carga de deterioro cognitivo en la Argentina en las personas mayores de 65 años?

Dentro de América Latina, la República Argentina es uno de los países que presenta mayor envejecimiento poblacional. Dicho fenómeno fue generándose en el siglo pasado, pero se hizo más notable desde la década de los 70 a esta parte. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) —tomados del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas de 2010—, el número de personas mayores de 60 años asciende a 5 725 838, lo que representa el 14.3% de la población total. El porcentaje de mayores de 80 años es del 2.4%. La esperanza de vida al nacer, según la fuente antes citada, es de 76.13 años para toda la población (72.45 años para los varones y 79.95 para las mujeres).

Como es de esperar, a mayor envejecimiento poblacional mayor prevalencia de afecciones, como la enfermedad de Alzheimer, principal causa de deterioro cognitivo en este rango etario.

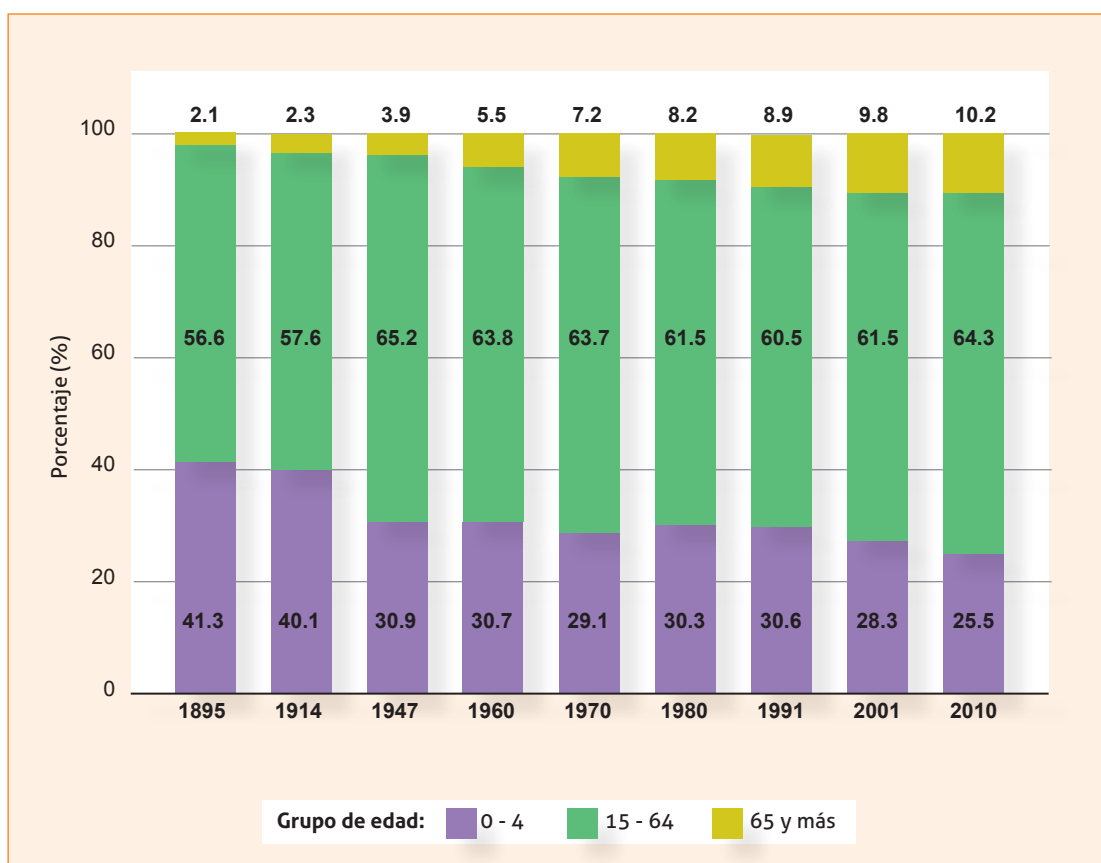


Figura 1. Evolución histórica de la población por grandes grupos de edad, según censos de población. Total del país. Años 1895/2010.

Fuente: INDEC. Censos de población de 1985 a 2010.

¿Cuál es la relación entre depresión y deterioro cognitivo?

Existe una íntima relación entre depresión y deterioro cognitivo. Tanto es así, que el punto 8 del criterio A de depresión mayor del DSM-5, dice textualmente: "Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas)." Independientemente de este dato, siempre se consideraron dentro de la clínica del síndrome depresivo a las fallas de memoria, atención y funciones ejecutivas, como parte del cuadro, y uno de los factores de mayor impacto en la población económicamente activa.

Antiguamente se hablaba de "pseudodemencia" depresiva para referirse a los cuadros de déficit cognitivo (principalmente fallas de memoria) en el adulto mayor, que obligaban a realizar diagnóstico diferencial con la demencia por enfermedad de Alzheimer. Actualmente nos referimos a esto como DICl (Deterioro Cognitivo Inducido por la Depresión), que se caracteriza sobre todo por fallas en el recuerdo espontáneo, retraso en la evocación y alteraciones en la atención y en la memoria de trabajo.

¿Existe alguna asociación entre los antidepresivos y el deterioro cognitivo?

Se ha especulado mucho sobre el probable impacto negativo que pudieran tener los antidepresivos a nivel del funcionamiento cognitivo del paciente; de hecho, es uno de los temores que más frecuentemente son traídos por los pacientes a la consulta. Dichos temores son infundados con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), con los antidepresivos llamados duales y con las nuevas moléculas. Es cierto que algunos de los antidepresivos tricíclicos, por su acción anticolinérgica, podrían tener efectos deletéreos sobre la cognición.

Hoy en día, la conclusión es la inversa ya que, al ser las fallas cognitivas parte del síndrome depresivo, estas deberían mejorar con el tratamiento farmacológico, conforme mejora el paciente en general.

¿Qué papel desempeña la vortioxetina en la depresión?

La vortioxetina es un antidepresivo con un novedoso mecanismo de acción multimodal. Por un lado, inhibe los transportadores de serotonina (SERT) y ejerce distintas acciones en diferentes receptores de serotonina. Es agonista 5-HT_{1A}, agonista parcial 5-HT_{1B} y antagonista de los receptores 5-HT_{1D}, 5-HT₃ y 5-HT₇. Si bien el bloqueo del SERT aumenta los niveles serotoninérgicos en todos los terminales presinápticos, sus diversas acciones ya descritas le valen el calificativo de multimodal. Estudios preclínicos mostrarían que los múltiples lugares de acción de la vortioxetina lograrían incrementar los niveles de 5-HT, dopamina (DA), noradrenalina (NA), acetilcolina (ACh) e histamina (HA) en diversas redes neuronales cerebrales. La mayoría de los estudios que demostraron la eficacia antidepresiva de estos agentes tuvieron una duración de entre 6 y 8 semanas, con rangos de dosis que variaron de 2.5 a 20 mg/día.

¿Qué impacto presenta la vortioxetina sobre el deterioro cognitivo?

Distintas investigaciones han demostrado el efecto beneficioso de la vortioxetina no solo sobre las variables anímicas. En algunos estudios controlados, el grupo en tratamiento con vortioxetina obtuvo puntuaciones significativamente superiores en el *Digit Symbol Substitution Test* (DSST), que evalúa la velocidad de procesamiento, las funciones ejecutivas y la atención, así como en el *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), que evalúa el aprendizaje y la memoria de corto plazo.

Análisis *post hoc* indicarían que la mejora de la función cognitiva sería independiente de la mejora en las variables anímicas.

Resumen

Título original: Effectiveness of Vortioxetine in Patients with Major Depressive Disorder and Co-morbid Generalized Anxiety Disorder in Routine Clinical Practice: A Subgroup Analysis of the RELIEVE Study

Autores: Almeida S, Cronquist Christensen M, Simonse K, Adair M

Institución: Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

Fuente: Journal of Psychopharmacology 37(3):279-288, Mar 2023

Vortioxetina para el Abordaje del Trastorno Depresivo Mayor y del Trastorno de Ansiedad Generalizada Comórbido

Los datos de la práctica clínica habitual indican que la vortioxetina es eficaz y segura para el tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada comórbido.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo y suele ser comórbido con el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Estos trastornos mentales comparten una base genética, y la presencia de uno predispone a la aparición del otro. La coexistencia de TDM y TAG tiene peor pronóstico que los trastornos individuales, y se asocia con mayor discapacidad y riesgo de recaída, y menor calidad de vida. Además, tiene un impacto negativo en los resultados del tratamiento. La vortioxetina es un antidepresivo multimodal que ha demostrado eficacia para reducir la depresión y mejorar los resultados funcionales en pacientes con TDM. Además, tiene probados efectos ansiolíticos en el TAG. Un estudio reciente destacó el potencial de la vortioxetina para el abordaje del TDM asociado con el TAG.

El propósito de esta investigación fue evaluar la eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual de la vortioxetina, en pacientes con el TDM y TAG comórbido.

Métodos

Se realizó un análisis de subgrupos del estudio RELIEVE, un ensayo multinacional, de 24 semanas de duración, que evaluó la eficacia en la práctica clínica habitual de una población heterogénea de pacientes ambulatorios mayores de 18 años con TDM, que iniciaban tratamiento con vortioxetina. Este análisis *post hoc* se centró en los participantes diagnosticados con TDM y TAG comórbido. Los datos clínicos se recogieron al inicio del estudio y después de 12 y 24 semanas (± 4 semanas) de tratamiento con vortioxetina. El criterio principal de valoración fue el cambio en el funcionamiento del paciente, medido con la *Sheehan Disability Scale* (SDS) después de 12 y 24 semanas de tratamiento con vortioxetina. Los criterios de valoración secundarios fueron la gravedad de la depresión (*9-item Patient Health Questionnaire* y *Clinical Global Impression – Severity*), los síntomas cognitivos (*5-item Perceived Deficits Questionnaire – Depression*), el rendimiento cognitivo (*Digit Symbol Substitution Test*), el funcionamiento sexual, y la calidad de vida relacionada con la salud. El análisis de seguridad se basó en la incidencia de efectos adversos. Los cambios medios de mínimos cuadrados en las medidas evaluadas, desde el inicio y hasta las semanas 12 y 24, se determi-

naron mediante modelos lineales mixtos para medidas repetidas, ajustados por variables basales clínicamente relevantes. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Este análisis incluyó a 180 pacientes (85% blancos/caucásicos, 68.3% mujeres y media de edad de 47.8 años) con TDM y TAG comórbido. La mayoría de estos (66.7%) informaron al menos una comorbilidad, aparte del TAG, al inicio del estudio; las más frecuentes fueron los trastornos del sueño (30.6%) y las enfermedades cardiovasculares (20.0%). La mayoría de los pacientes (62.2%) tenían > 2 episodios depresivos mayores previos, y la media de la duración del TDM fue de 13.4 años. La vortioxetina (5 a 20 mg/día) se inició como tratamiento de primera línea para el episodio depresivo mayor actual en el 27.8% de los pacientes, como tratamiento de segunda línea en el 34.4% de los casos y como tratamiento de tercera línea o más en el 37.8% de los participantes. Al inicio del estudio, los pacientes mostraron deterioro del funcionamiento en todos los dominios de la SDS, síntomas depresivos y cognitivos de moderados a graves, deterioro de la función sexual y mala calidad de vida relacionada con la salud. Esto fue ligeramente mayor en pacientes con TDM y TAG comórbido que en la población general del estudio RELIEVE. Además, la media de la duración del episodio depresivo mayor actual fue mayor en el subgrupo con TAG comórbido (101 semanas) que en la población general del estudio (47 semanas).

El tratamiento con vortioxetina provocó una mejora clínicamente significativa en el funcionamiento del paciente después de 12 semanas (reducción media de mínimos cuadrados desde el inicio = 7.5 ± 0.6 puntos; $p < 0.0001$), así como después de 24 semanas (reducción media de mínimos cuadrados desde el inicio = 9.2 ± 0.7 puntos; $p < 0.0001$). Se observó una reducción significativa en el puntaje total y en los tres subdominios (trabajo/escuela, familia y social) de la SDS en ambos puntos temporales. En la población trabajadora, la mejora en el funcionamiento se vio reflejada en mayor productividad laboral, y se registró una reducción en el ausentismo y el presentismo de 0.6 y 0.7 días/semana y de 1.8 y

Tabla 1. Visión general de los EA (conjunto de análisis de seguridad).

	Número de pacientes (%) (n = 180)
Cualquier EA	61 (33.9)
EA grave	9 (5.0)
EA que se presentan en > 2 pacientes	
Náuseas	24 (13.3)
Ansiedad	6 (3.3)
Jaqueca	4 (2.2)
Depresión	3 (1.7)
Diarrea	3 (1.7)
Vómito	3 (1.7)

EA, evento adverso.

2.3 días/semana en las semanas 12 y 24, respectivamente. Además, se observaron mejoras clínicamente relevantes en el resto de las medidas evaluadas, incluida la gravedad de la depresión, la cognición, la función sexual y la calidad de vida relacionada con la salud, en la semana 12, y que se mantuvieron durante las 24 semanas de tratamiento con vortioxetina (todos $p < 0.0001$ frente al valor basal, excepto el funcionamiento sexual que mostró $p < 0.05$ en la semana 12 y $p < 0.01$ en la semana 24).

El tratamiento con vortioxetina fue bien tolerado en el subgrupo de pacientes con TDM y TAG comórbido. La tasa de efectos adversos fue del 33.9% a las 24 semanas de tratamiento, el más frecuente de los cuales fueron las náuseas (13.3%). Tres eventos adversos graves se consideraron posible/probablemente relacionados con el tratamiento. En este subgrupo no se registraron muertes (Tabla 1).

Discusión

Estos datos de la práctica clínica habitual muestran que, en pacientes con TDM y TAG comórbido, la vortioxetina tiene efectos antidepresivos notorios y mejora significativamente el funcionamiento, la cognición, la función sexual y la calidad de vida relacionada con la salud. Estos efectos comienzan a observarse a las 12 semanas de tratamiento y se mantienen a largo plazo. Además, el fármaco tuvo un perfil de tolerabilidad y seguridad

coherente con el de la población general del estudio RELIEVE. En conjunto, estos datos son de gran utilidad para la práctica clínica habitual. La vortioxetina no tiene indicación para el tratamiento del TAG y, como muestra este análisis, no se suele utilizar como tratamiento de primera línea en pacientes con TDM y TAG comórbido. Los síntomas y las alteraciones que acompañan a la depresión en el TDM, incluidos el déficit cognitivo, la disfunción sexual y la ansiedad, tienen una carga importante.

En este sentido, se cree que los efectos beneficiosos de la vortioxetina sobre los síntomas relacionados con la ansiedad y la cognición contribuyen, al menos en parte, a la mejora del funcionamiento en pacientes con TDM y TAG comórbido.

Las principales limitaciones de esta investigación son las propias de un estudio real y el hecho de que los trastornos mentales no se diagnosticaron de acuerdo con criterios estandarizados.

Conclusiones

Los datos de la práctica clínica habitual respaldan y destacan la eficacia y seguridad clínica y a largo plazo de la vortioxetina en sujetos con TDM y TAG comórbido. Este fármaco no solo tiene efectos antidepresivos, sino que, además, mejora el funcionamiento general, la cognición, la función sexual y la calidad de vida relacionada con la salud. También, tiene buena tolerabilidad.

Resumen

Título original: Augmenting Computerized Cognitive Training with Vortioxetine for Age-related Cognitive Decline: A Randomized Controlled Trial

Autores: Lenze E, Stevens A, Bowie C y colaboradores

Instituciones: Washington University School of Medicine, St. Louis, EE.UU.; Queen's University, Kingston, Canadá

Fuente: American Journal of Psychiatry 37(3):279-288, Mar 2023

La Vortioxetina Tiene Efectos Procognitivos en Sujetos con Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad

En este ensayo controlado y aleatorizado se muestra que la combinación de vortioxetina con un programa de entrenamiento cognitivo mejora las capacidades cognitivas de los adultos mayores con deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Introducción

El deterioro cognitivo relacionado con la edad es propio del envejecimiento y tiene repercusiones negativas en la vida de las personas de edad avanzada. Además de ser progresivo, aumenta el riesgo de presentar demencia.

El entrenamiento cognitivo es un procedimiento terapéutico basado en la neuroplasticidad, que se utiliza para mejorar las capacidades intelectuales. Diversos estudios apoyan el uso de este procedimiento en el deterioro cognitivo relacionado con la edad, pero existen dudas acerca de su efecto y capacidad para mejorar las tareas cognitivas cotidianas. En la actualidad, no existen fármacos aprobados para el deterioro cognitivo relacionado con la edad.

La vortioxetina es un medicamento con efectos anti-depresivos probados y que, según estudios, mejora la función cognitiva y la neuroplasticidad. Las propiedades procognitivas y proneuroplásticas de la vortioxetina son independientes de su efecto antidepressivo. La combinación de vortioxetina con entrenamiento cognitivo podría tener un efecto sinérgico y ser más eficaz para mejorar las habilidades cognitivas generales y específicas en personas de edad avanzada con deterioro cognitivo relacionado con la edad, que con cualquiera de estas monoterapias.

El objetivo de este estudio fue probar los beneficios cognitivos de la vortioxetina en combinación con entrenamiento cognitivo, en sujetos adultos mayores con deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Métodos

Este ensayo clínico controlado, aleatorizado y de grupos paralelos se llevó a cabo en la Universidad de Washington, Estados Unidos. Se incluyeron adultos de 65 años o más que vivían en la comunidad y presentaban deterioro cognitivo relacionado con la edad, determinado mediante disfunción cognitiva autoinformada y puntaje de la *Toolbox Cognition Battery Fluid Cognition Composite* de los *National Institutes of Health* (NIH). Después de un período de 2 semanas de entrenamiento cognitivo a través de su computadora personal y cinco veces por semana durante 30 minutos al día, los participantes fueron asignados al azar para recibir 10 mg de vortioxetina o placebo, además de entrenamiento

cognitivo durante 26 semanas. El programa de entrenamiento cognitivo consistió en 25 ejercicios cognitivos diferentes, desde funciones cognitivas básicas hasta funciones cognitivas más complejas. Todos los participantes recibieron mensajes motivacionales y apoyo para maximizar la adhesión terapéutica.

El criterio principal de valoración fue el rendimiento cognitivo global en la *Toolbox Cognition Battery Fluid Cognition Composite* de los NIH, un instrumento computarizado que evalúa cinco subdominios cognitivos, y es específico para la inteligencia fluida. Esta medición se realizó dos semanas antes de la aleatorización, al comienzo de esta y a las 4, 12 y 26 semanas después de la aleatorización. El criterio de valoración secundario fue la cognición funcional, evaluada con la *UCSD Performance-based Skills Assessment*. Además, se evaluó y registró la aparición de eventos adversos durante el ensayo. El tamaño del efecto se analizó con la prueba de Cohen. El análisis se basó en el principio de intención de tratar.

Resultados

Se aleatorizó un total de 100 participantes: 51 para recibir vortioxetina más entrenamiento cognitivo y 49 para recibir placebo más entrenamiento cognitivo. Los participantes que recibieron vortioxetina junto con entrenamiento cognitivo mostraron mayor mejora en la función cognitiva que los que recibieron placebo junto con entrenamiento cognitivo, con una diferencia estadísticamente significativa a favor de la vortioxetina en la *Toolbox Cognition Battery Fluid Cognition Composite* de los NIH únicamente en la semana 12 de tratamiento, pero no en la semana 4, ni en la semana 26 (Figura 1). Ambos grupos mostraron una mejoría significativa en la cognición funcional desde el inicio hasta la semana 26, sin diferencias significativas entre los grupos ($p = 0.29$). La incidencia de efectos adversos fue del 42.9% y el 60.8% en el grupo placebo y el grupo de vortioxetina, respectivamente ($p = 0.07$).

La tasa de abandono debido a efectos adversos fue similar entre los grupos. Las náuseas fueron significativamente más frecuentes en el grupo de vortioxetina que en el grupo placebo (4.1% frente a 29.4%, $p = 0.0009$). La adhesión al entrenamiento cognitivo no difirió entre los grupos.

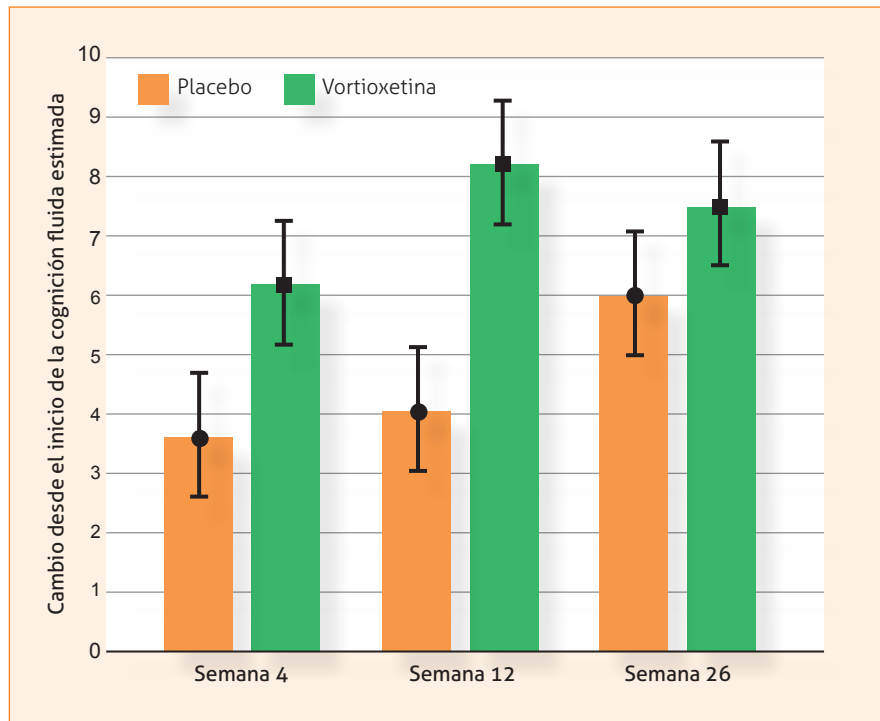


Figura 1. Mejora en el rendimiento cognitivo global con entrenamiento cognitivo + vortioxetina, en comparación con entrenamiento cognitivo + placebo, durante 26 semanas de intervención aleatoria. Se observa mayor mejora, medida por la *Toolbox Cognitive Battery* de los NIH, en el grupo de vortioxetina + entrenamiento cognitivo, que fue significativa en el modelo general. Para momentos específicos, la diferencia entre vortioxetina y placebo fue significativa en la semana 12 (+4.19 a favor de la vortioxetina [DE = 1.52], $p = 0.0063$, tamaño del efecto [d de Cohen] = 0.57), pero no en la semana 4 (+2.53 [DE = 1.49], $p = 0.091$, tamaño del efecto = 0.34) o en la semana 26 (+1.54 [DE = 1.57], $p = 0.33$, tamaño del efecto = 0.21). Todos los tamaños del efecto informados se muestran con las puntuaciones de cambio.

Discusión

Con el aumento de la esperanza de vida y del envejecimiento de la población, se espera mayor carga de problemas como el deterioro cognitivo relacionado con la edad. La combinación de entrenamiento cognitivo y tratamiento con vortioxetina se presenta como una alternativa adecuada para el abordaje del deterioro cognitivo relacionado con la edad. Este enfoque permite aprovechar y potenciar los efectos procognitivos que se les atribuyen a ambos tratamientos. Además, fue tolerable por parte de las personas de edad avanzada, la adhesión terapéutica fue alta y la tasa de abandono por efectos adversos, nula. La medida de eficacia utilizada en este estudio es específica de la inteligencia fluida, como las habilidades para resolver problemas, pensar y actuar de forma rápida, y adaptarse a nuevas situaciones de la vida cotidiana, y se correlacionan con la edad. Por lo tanto, brinda información clave sobre el deterioro cognitivo relacionado con la edad. El tamaño del efecto de la vortioxetina en combinación con el entrenamiento cognitivo sobre el rendimiento cognitivo general fue notorio en la semana 12 de tratamiento, y escaso en los otros puntos temporales analizados. Esto último puede

deberse a la reducida cantidad de participantes incluidos. El hecho de que ambos grupos mejoraron la cognición funcional, sin diferencias entre la vortioxetina y el placebo, no tiene una explicación clara y puede estar asociado con la metodología utilizada. La alta tolerabilidad de la vortioxetina en dosis de 10 mg en personas de edad avanzada sugiere que pueden usarse dosis más altas para optimizar los efectos procognitivos. Las principales limitaciones de este estudio son el diseño unicéntrico y el corto plazo de investigación. Se necesitan ensayos adicionales al respecto con otro diseño, muestras más grandes y larga duración.

Conclusiones

Este estudio mostró que el entrenamiento cognitivo, en combinación con vortioxetina, es eficaz y, en líneas generales, seguro para mejorar la función cognitiva global en adultos de 65 años o más con deterioro cognitivo relacionado con la edad. Estos resultados son prometedores y justifican la realización de investigación adicional sobre este enfoque combinado, en particular para determinar los efectos a largo plazo y en la práctica clínica habitual.

Resumen

Título original: Is Aripiprazole a Key to Unlock Anorexia Nervosa?: A Case Series

Autores: Tahilloğlu A, Özcan T, Özbaran O y colaboradores

Institución: Ege University, Izmir, Turquía

Fuente: Clinical Case Reports 8(12):2827-2834, Dic 2020

El Aripiprazol en el Abordaje de la Anorexia Nerviosa

Esta serie de casos mostró que el uso de aripiprazol, junto con otros antipsicóticos y antidepresivos, provocó reducciones en los síntomas y mejorías clínicas en todos los pacientes con anorexia nerviosa. Estos hallazgos destacan su potencial terapéutico, pero se necesitan estudios adicionales para esclarecer el papel de este fármaco en la anorexia nerviosa.

Introducción

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno de la alimentación que se caracteriza por la delgadez extrema ocasionada por la ingesta insuficiente de energía. La alteración en la percepción del peso o la forma del cuerpo determina que el paciente tenga conductas específicas para perder peso y miedo excesivo a engordar. Este trastorno suele estar acompañado de trastornos del estado de ánimo y síntomas psicóticos.

El objetivo principal del tratamiento es asegurar una ingesta calórica adecuada y la corrección de la desnutrición, para esto se utiliza psicoterapia individual y familiar. Para el abordaje de los síntomas psiquiátricos asociados se suelen utilizar medicamentos como la olanzapina y los antipsicóticos, pero no hay pruebas sólidas que respalden el uso de agentes psicotrónicos en este contexto. El aripiprazol es un antipsicótico atípico indicado para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el síndrome de Tourette y la irritabilidad asociada con el autismo, entre otros. Se ha informado que el tratamiento con aripiprazol es beneficioso en pacientes con AN y mejora el peso corporal; asimismo, reduce las actitudes alimentarias obsesivas y los síntomas depresivos comórbidos. Además, muestra un perfil de seguridad favorable y buena tolerabilidad. No obstante, la bibliografía al respecto es limitada, lo que impide sacar conclusiones sólidas.

El objetivo de esta investigación fue analizar los efectos del tratamiento con aripiprazol sobre el índice de masa corporal (IMC), la gravedad de la depresión, las puntuaciones de mejoría clínica y los efectos secundarios relacionados con el fármaco en pacientes con AN.

Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de once casos de niñas de entre 11 y 17 años, con diagnóstico de AN de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5, las cuales usaban regularmente aripiprazol. Las participantes fueron ingresadas en el Departamento de Psiquiatría Infantil y Adolescente de la Universidad de Ege, Turquía, entre 2017 y 2019, y seguidas durante al menos 20 meses. Los criterios de exclusión fueron la presencia de autismo, retraso mental, trastorno psicótico, trastorno bipolar o trastorno por consumo de sustancias. Se re-

gistraron los diagnósticos clínicos y sociodemográficos de las pacientes, todos los tratamientos médicos aplicados cronológicamente a cada caso (dosis iniciales y máximas, efectos secundarios y beneficios), y los datos relacionados con el uso de aripiprazol (dosis iniciales y máximas, beneficios, duración del uso y efectos secundarios). Todos los casos fueron tratados por un equipo multidisciplinario. Se analizó el cambio en la *Clinical Global Impression Scale* (CGI), el *Beck Depression Inventory* (BDI) y el IMC, antes y después del tratamiento con aripiprazol.

Resultados

La media de edad de las 11 participantes fue de 14.3 años (rango 11 años y 8 meses a 17 años) en el momento del ingreso. El período de seguimiento de las pacientes fue de 20 a 28 meses (media de 23.7 meses). Todas fueron seguidas de forma ambulatoria y ninguna de ellas tenía antecedentes de internación psiquiátrica (Tabla 1). Al inicio del tratamiento, nueve de los once casos recibían medicación antipsicótica, incluidos la risperidona (n = 4; 44.4%), la olanzapina (n = 3; 33.3%) y el aripiprazol (n = 2; 22.2%).

Cuatro de los once casos presentaron efectos secundarios provocados por el primer tratamiento farmacológico (galactorrea por risperidona [n = 1]; sedación y aumento del apetito por risperidona [n = 1], y aumento del apetito por olanzapina [n = 2]). En dos casos, el primer tratamiento (fluoxetina y risperidona) no mostró ningún beneficio, por lo que se cambiaron los tratamientos. En tres casos, a pesar de los beneficios del primer tratamiento, se añadió aripiprazol a dicho abordaje para acelerar la mejoría clínica. En los dos casos restantes, dado que la terapia inicial de fluoxetina más aripiprazol demostró ser beneficiosa, no se realizó ninguna modificación de esta.

La duración del tratamiento con aripiprazol osciló entre 18 y 28 meses en los once casos. La media de la dosis inicial de aripiprazol fue de 2.02 mg/día (mínimo 0.5 mg/día; máximo 5 mg/día). La media de la dosis más alta fue de 6.86 mg/día (mínimo 2.5 mg/día; máximo 15 mg/día). En el 27.2% (n = 3) de los casos, la dosis máxima de aripiprazol fue de 10 mg/día o más, y en el 72.7% restante (n = 8) la dosis máxima fue inferior a 10 mg/día. En lo referido a la seguridad, no se

Tabla 1. Características familiares y comorbilidades de los casos con anorexia nerviosa.

Casos con anorexia nerviosa (n = 11)	n (%)
Presencia de psicopatología familiar	
Sí	6 (54.6)
No	5 (45.4)
Nivel de educación de la madre (años)	
0 a 5 años	2 (18.1)
6 a 8 años	0 (0)
9 a 11 años	4 (36.3)
> 12 años	5 (45.4)
Nivel de educación del padre (años)	
0 a 5 años	1 (9)
6 a 8 años	0 (0)
9 a 11 años	2 (18.1)
> 12 años	8 (72.7)
Diagnósticos psiquiátricos comórbidos de los casos	
Depresión mayor	10 (90.9)
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	4 (36.3)
Trastornos de ansiedad	2 (18.1)
Trastorno obsesivo-compulsivo	2 (18.1)
Fobia social	1 (9)

observaron efectos secundarios en siete de las nueve pacientes (77.7%) en las que se añadió aripiprazol al tratamiento inicial. Una de las dos participantes restantes (22.2%) presentó aumento del apetito debido al aripiprazol; el otro caso tuvo sedación que comenzó en el tratamiento previo y continuó con aripiprazol. En dos de las cuatro participantes (50%) que habían cambiado al tratamiento con aripiprazol debido a los efectos secundarios del tratamiento anterior, estos desaparecieron por completo. Solo una de las once pacientes en las que se utilizó aripiprazol manifestó un efecto secundario inducido por el aripiprazol (n = 1, 9.1%; aumento del apetito). El antidepresivo usado en el primer tratamiento y al cambiar a aripiprazol fue diferente. La fluoxetina fue el antidepresivo más utilizado en el tratamiento inicial (54.5%; n = 6), mientras que después de cambiar a aripiprazol, el antidepresivo preferido fue la sertralina (54.5%; n = 6). El tratamiento con aripiprazol provocó mejoras clínicamente significativas en las actitudes y conductas alimentarias obsesivas en todas las pacientes. La media del IMC al inicio del tratamiento con aripiprazol fue de 16.02 kg/m² y aumentó a una media de 20.63 kg/m² al final del seguimiento. En nueve (81.8%) de las 11 pacientes, la diferencia entre el último y el primer IMC fue superior a 3 kg/m². Los cambios en el IMC fueron estadísticamente significativos (p < 0.001, t = -5.474). Asimismo, se observó una reducción en el puntaje de gravedad de la enfermedad de la escala CGI, de una media de 6.09 puntos al inicio a una media de 1.82 puntos al final del seguimiento. Este cambio fue estadísticamente significativo (p < 0.001, t = 11.017). Al final del tratamiento, la

media de la puntuación de "mejoría" de la escala CGI fue de 2 ("muy mejorada") para los 11 casos, mientras que la media de la puntuación de "gravedad de los efectos secundarios" de la misma escala fue de 1.36 puntos (entre "ninguno" y "no interfiere significativamente con el funcionamiento del paciente"). La media del puntaje del BDI también se redujo después del tratamiento con aripiprazol, de 21.36 puntos al inicio a 16.09 puntos al final, pero esta diferencia no mostró significación estadística (p = 0.249, t = 1.188).

Discusión

Este estudio mostró que el uso de aripiprazol junto con otros antipsicóticos y antidepresivos provocó reducciones en los síntomas y mejorías clínicas en todas las pacientes con AN. En general, el aripiprazol fue seguro, con menos efectos secundarios que los tratamientos previos. La terapia con aripiprazol tuvo un efecto significativo sobre el aumento del IMC y la reducción de la gravedad de la enfermedad. Además, se asoció con una disminución de los síntomas depresivos, pero esto no fue estadísticamente significativo.

Se ha comprobado que la dopamina y los receptores de dopamina están involucrados en la patogenia de la AN. Por lo tanto, se cree que los medicamentos que actúan sobre los receptores de dopamina, como el aripiprazol, tienen potencial terapéutico en esta enfermedad. Esta hipótesis está apoyada por los resultados clínicos observados en esta investigación. Además de ser eficaz, este fármaco muestra buena tolerancia, lo que disminuye el riesgo de interrupción del tratamiento. En este estudio se observó que, además del efecto sobre el IMC, el aripiprazol

prazol disminuyó las conductas alimentarias obsesivas e inapropiadas, como el cálculo de calorías, la restricción calórica y los atracones. Esto resulta ser extremadamente positivo en el contexto de la AN. La tasa de efectos adversos observados con el uso de aripiprazol fue baja. Este fármaco parece ser más eficaz y seguro que otros antipsicóticos, como la risperidona y la olanzapina. Además, puede usarse en combinación con otros psicotrópicos para potenciar el efecto para reducir las actitudes y los rituales alimentarios inapropiados. El aripiprazol fue aprobado para su uso en el trastorno depresivo, pero como lo demuestra este estudio, no reduce de forma significativa los síntomas depresivos en la AN. Esta situación puede estar relacionada con el escaso número de casos, el carácter psicopatológico de la muestra, o que no sería una opción adecuada para la depresión en pacientes con AN. Es importante destacar que los hallaz-

gos de este estudio no se pueden generalizar debido al tamaño pequeño de la muestra.

Conclusiones

Las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (nutricionales y psicoterapéuticas) son fundamentales en el tratamiento de la AN. Las primeras están dirigidas a controlar las psicopatologías que acompañan a esta enfermedad. Este estudio mostró que el uso de aripiprazol aumentó el IMC y disminuyó los hallazgos clínicos centrales relacionados con la AN, pero no tuvo un efecto significativo sobre los síntomas depresivos. El aripiprazol es más tolerable que otros antipsicóticos, lo que favorece la adhesión terapéutica. Estos hallazgos son prometedores y justifican la realización de estudios adicionales para determinar el papel del aripiprazol en el tratamiento de la AN.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024
www.siicsalud.com

Eficacia de los Antipsicóticos de Segunda Generación en el Tratamiento de la Anorexia Nerviosa



Comentarista invitada

Dra. Juana Poulisis

Médica Psiquiatra, Universidad de Buenos Aires;
Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina;
Fellow, Academy of Eating Disorders

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno relativamente frecuente, con una prevalencia del 0.9% al 1.5% entre las mujeres y del 0.2% al 0.3% entre los hombres.¹ Es una enfermedad grave, con la tasa de mortalidad más alta de todas las afecciones mentales (entre el 6% y el 18%, según diferentes estudios), con alto riesgo de recaída (estimado en torno al 30%).

Sigue siendo poco conocida, se asocia con numerosas comorbilidades y es difícil de tratar.¹

Características de la anorexia nerviosa según el DSM-5

Ingesta calórica restringida, destinada a mantener un peso bajo.

Miedo intenso a engordar o a estar gordo.

Comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso.

Alteración de la imagen corporal, asociada con una falta de reconocimiento de la gravedad del bajo peso corporal actual.

Los antipsicóticos de segunda generación (ASG) se prescriben con frecuencia para el tratamiento de la AN.² Sin embargo, hasta ahora se han realizado pocos ensayos clínicos y todavía no hay ningún tratamiento farmacológico específico aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) ya que, hasta el momento, las indicaciones son por fuera de la indicación (*off label*).³

Nuestra comprensión de las bases neurobiológicas de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) está evolucionando gracias a la cooperación mundial en estudios de asociación de genoma completo, neuroimagen y modelos con animales, lo que hace plausible la futura incorporación de nuevos tratamientos.^{4,5} Por otro lado, estos estudios del genoma han destacado correlaciones genéticas significativas con otras entidades psiquiátricas, incluidos el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno de ansiedad. En la actualidad, **el tratamiento de la AN es multidisciplinario.**

Diversos equipos internacionales especializados en TCA han estudiado el papel de los ASG:

- pueden ayudar a reducir la invasividad de las falsas creencias y disminuir la rigidez de los pensamientos de los pacientes;
- podrían permitir una mejor regulación por los receptores serotoninérgicos, histaminérgicos y adrenérgicos (implicados en el apetito y la ingesta de alimentos);
- sus efectos sedantes, ansiolíticos y reguladores del estado de ánimo podrían disminuir los síntomas de ansiedad y las ideas obsesivas.

Varias observaciones teóricas y clínicas pueden justificar su uso en esta indicación ya que la AN se caracteriza por una convicción casi delirante de sobrepeso, asociada con el miedo desmesurado a engordar de estos pacientes, quienes suelen mostrar rigidez cognitiva grave y numerosas comorbilidades psiquiátricas.

Los autores de un estudio de 2012,⁶ evaluaron el uso de medicamentos psicotrópicos para tratar la AN en EE.UU., entre 1997 y 2009. Observaron que la utilización de antipsicóticos se había duplicado en menos de 10 años y que alrededor del 13% de los pacientes con AN recibía tratamiento antipsicótico (la mayoría de las veces un ASG).

En un estudio retrospectivo, publicado en 2017,⁷ se evaluaron 33 adolescentes tratados por AN con aripiprazol, informándose aumento de peso significativo. Al igual que en los estudios retrospectivos comentados anteriormente, se observó una reducción de la rigidez cognitiva y de las ideas obsesivas centradas en la comida (recuento de calorías y selectividad alimentaria) y en el peso. El aripiprazol parecería permitir mejor aceptación del aumento de peso, y se

considera que es mejor tolerado que otros ASG, habiéndose descrito pocos efectos secundarios. No obstante, estas investigaciones tienen varias limitaciones: son retrospectivas, no tienen grupo control, el tamaño de las muestras es pequeño, proceden de centros únicos y participan pacientes a los que se prescriben medicamentos de manera concomitante.

En 2020, dos autores encontraron tasas de prescripción concordantes en Inglaterra.⁸ Así pues, estos estudios estiman que alrededor de un paciente con anorexia de cada 10 recibe tratamiento antipsicótico.

Muchas veces, se dificulta incluir olanzapina por el temor de aumento de peso que tienen los pacientes (inmediatamente luego de conocer que esta puede incrementar su peso, se niegan a la toma).

Como tratamientos novedosos en estudio para la AN severa y duradera (crónica, no respondedora a tratamientos habituales) se encuentran las técnicas de neuromodulación y la incorporación de microdosis de psilocibina en pacientes crónicos.⁹

Se evaluaron análisis de métodos no invasivos de estimulación cerebral, como la estimulación magnética transcraneal (TMS, por su sigla en inglés), la estimulación por corriente directa transcraneal (DCS, por su sigla en inglés) y la terapia electroconvulsiva (TEC), así como técnicas más invasivas como la estimulación cerebral profunda (DBS, por su sigla en inglés).

La mayoría de los casos fueron evaluados en pacientes con AN crónica; en estas poblaciones se pone de manifiesto que la TMS y la DCS tienen potencial de buena respuesta, además de ser técnicas seguras.¹⁰

A modo de conclusión

Los ASG siguen prescribiéndose regularmente en la práctica clínica (*off label*), pero no pueden ser el único tratamiento de la AN, entendiendo la necesidad de abordajes multidisciplinarios y basados en la evidencia. Sin embargo, la olanzapina y el aripiprazol podrían ser interesantes en la práctica clínica, en casos seleccionados de manera cuidadosa, principalmente en pacientes con enfermedad grave y resistente a varias líneas de tratamiento. Es decir, estas sustancias podrían ser útiles en casos de obsesividad pronunciada y cogniciones anoréxicas invasivas y rígidas. También podrían ser útiles en casos de hiperactividad física compulsiva.

El abordaje psicofarmacológico es parte de un tratamiento integral multidisciplinario, fundamentado en tratamientos específicos basados en la evidencia, entre los que se destacan:¹¹

- Terapia cognitivo-conductual
- Terapia basada en la familia para los TCA (FBT)
- Modelo Maudsley para adultos con AN (MANTRA)
- Terapia basada en rasgos con apoyo para AN (TBT-S AN)

Los pacientes de diferentes grupos etarios (niños, adolescentes y adultos) deben ser tratados con el apoyo de sus seres queridos cercanos.

Asimismo, **debemos recordar que la recuperación total es posible.**

Bibliografía

1. Keski-Rahkonen A, Raevuori A, Hoek H. Epidemiology of eating disorders: An update. En: Annual Review of Eating Disorders, 1a ed. CRC Press; 2008.
2. Thorey S, Blanchet C, Guessoum SB, Moro MR, Ludot M, Carretier E. Efficacy and tolerance of second-generation antipsychotics in anorexia nervosa: A systematic scoping review. PLoS One 18(3):e0278189, 2023.
3. Rodan SC, Bryant E, Le A, Maloney D, Touyz S, McGregor IS, Maguire S. Pharmacotherapy, alternative and adjunctive therapies for eating disorders: findings from a rapid review. J Eat Disord 11(1):112, 2023.
4. Bulik CM, Coleman JRI, Hardaway J A, Breithaupt L, Watson HJ, Bryant CD, et al. Genetics and neurobiology of eating disorders. Nat Neurosci 25(5):543-554, May 2022.
5. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton L, Hübel C, Coleman, Gaspar HA, et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. Nat Genet 51(8):1207-1214, 2019.
6. Fazeli PK, Calder GL, Miller KK, Misra M, Lawson EA, Meenaghan E, et al. Psychotropic medication use in anorexia nervosa between 1997 and 2009. Int J Eat Disord 45:970-976, 2012.
7. Frank GKW, Shott ME, Hagman JO, Schiel MA, De Guzman MC, Rossi B. The partial dopamine D2 receptor agonist aripiprazole is associated with weight gain in adolescent anorexia nervosa. Int J Eat Disord 50:447-450, 2017.
8. Muratore AF, Attia E. Current therapeutic approaches to anorexia nervosa: State of the art. Clin Ther 43(1):85-94, 2021.
9. Knatz Peck S, Shao S, Gruen T, Yang K, Babakanian A, Trim J, et al. Psilocybin therapy for females with anorexia nervosa: a phase 1, open-label feasibility study. Nat Med 29(8):1947-1953, 2023.
10. Tahıllođlu A, Özcan T, Yüksel G, Majroh N, Köse S, Özbaran B. Is aripiprazole a key to unlock anorexia nervosa?: A case series. Clin Case Rep 8:2827-2834, 2020.
11. Byrne SM, Fursland A. New understandings meet old treatments: putting a contemporary face on established protocols. J Eat Disord 12(1):26, 2024.