

Dirección, Fuentes consultadas..... 3

Expertos invitados

Artículo inédito

A - Estilo de vida y depresión
Mauro García Toro.....4

Entrevista original

B - La agomelatina no modifica la respuesta sexual
Adrián Sapetti9

Informes seleccionados

Reseñas destacadas

- 1 - Alteraciones de los Receptores de Melatonina MT1 y MT2 en el Núcleo Supraquiasmático Hipotalámico durante la Depresión
Journal of Affective Disorders.....12
- 2 - La Agomelatina en el Tratamiento de la Fibromialgia: Ensayo Preliminar de Diseño Abierto no Controlado de 12 Semanas
Journal of Clinical Psychopharmacology14
- 3 - Análisis Comparativo Global de la Eficacia y Tolerabilidad a los 6 Meses en Cuatro Estudios Clínicos Aleatorizados: Agomelatina Respecto de Escitalopram, Fluoxetina y Sertralina
CNS Spectrums.....15
- 4 - Agomelatina, Melatonina y Trastorno Depresivo
Expert Opinion on Investigational Drugs17
- 5 - Un Estudio Traslacional Realizado en Roedores sobre los Sesgos Afectivos en Caso de Depresión y Tratamiento Antidepresivo
American College of Neuropsychopharmacology, 44º Annual Meeting.....18

Originales destacados

- 6 - Es Importante Conocer las Características Psicométricas de los Instrumentos de Evaluación Psiquiátrica
Journal of Affective Disorders.....21
- 7 - La Disminución de la Prevalencia de los Trastornos del Estado de Ánimo al Avanzar la Edad no se Asocia con un Error de Evaluación
Journal of Affective Disorders.....22
- 8 - Efectos de la Quetiapina en Pacientes Ancianos con Depresión Mayor
Journal of Affective Disorders.....23
- 9 - La Agomelatina es un Antidepresivo Rentable
BMC Health Services Research.....26

Eventos recomendados..... 28

Contacto directo..... 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 30





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Temas Maestros

Serie

Depresión

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi[†], Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Fuentes consultadas para las secciones Reseñas y Originales destacados

Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina
Acta Psychiatrica Scandinavica
Actas Españolas de Psiquiatría
Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)
Alcmeon
American Journal of Medicine
American Journal of Psychiatry
American Journal on Mental Retardation (AJMR)
Annals of Internal Medicine
Archives of General Psychiatry
Archives of Internal Medicine
Archives of Neurology
Austrian and New Zealand Journal of Psychiatry
British Journal of Psychiatry
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Psychiatry
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)
Chinese Medical Journal (CMJ)
Clinical Neuropharmacology
Clinical Psychology
Clinical Psychology: Science and Practice
Current Opinion in Neurobiology
Current Opinion in Psychiatry
Depression and Anxiety
Drugs
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
European Neuropsychopharmacology
General Hospital Psychiatry
German Journal of Psychiatry
International Clinical Psychopharmacology
International Journal of Psychoanalysis
International Psychogeriatrics
Jornal Brasileiro de Psiquiatría
Journal of Anxiety Disorders
Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology
Journal of Clinical Investigation
Journal of Clinical Psychiatry
Journal of Clinical Psychopharmacology
Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology
Journal of Internal Medicine
Journal of Nervous and Mental Disease
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry
Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences
Journal of Pediatric Psychology
Journal of Psychiatry and Neuroscience
Journal of Psychopharmacology
Journal of Sex Research
Journal of Studies on Alcohol
Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
Journal of the American Medical Association (JAMA)
Journal of the European College of Neuropsychopharmacology
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Medical Journal of Australia
Neurology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Postgraduate Medical Journal
Postgraduate Medicine
Siquis
Psychiatric Annals
Psychiatric Bulletin
Psychiatric Rehabilitation Journal
Psychiatry
Psychiatry Research-Neuroimaging
Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes
Psychology and Psychotherapy-Theory Research and Practice
Psychosomatics
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Clínica Psicológica
Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría
Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana Salud(i)Ciencia – SIIC
Schizophrenia Bulletin
Science & Medicine
Scientific American
Southern Medical Journal
São Paulo Medical Journal
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos de Clínica Médica
Trabajos Distinguidos de Factores de Riesgo
Trabajos Distinguidos de Salud Mental
Trends in Neurosciences (TINS)
World Psychiatry

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Expertos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Estilo de vida y depresión *Lifestyle and depression*

Mauro García Toro

Profesor universitario, Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, España

Olga Ibarra, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España

Miguel Roca, Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 29/6/2013 - Aprobación: 10/8/2013
Primera edición, www.siicsalud.com: 10/9/2013

Enviar correspondencia a: Mauro García Toro,
Universidad de las Islas Baleares, 07122, Palma
de Mallorca, España



+ Bibliografía completa, especialidades
médicas relacionadas, producción
bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Abstract

Depression is a major and growing health problem, especially in the developed world. The two cornerstones treatments are psychopharmacology and psychotherapy, but their results are far from satisfactory in some cases. This article provides a broad overview of four complementary useful strategies for depression treatment. It has been suggested that factors related to lifestyle can contribute to the development and maintenance of depression. Consistently, there is increasing evidence that lifestyle recommendations such as diet, exercise, sun light exposure and behavioural techniques that regulate sleep-wake rhythm may be useful in treatment. However, there is very little research on the usefulness of combining these simple hygienic-dietetic measures and their association to antidepressive treatment.

Key words: lifestyle, exercise, diet, sleep, sun light exposure, depression

Resumen

La depresión es un problema de salud importante y en crecimiento. Las dos piedras angulares de su tratamiento son la psicofarmacología y la psicoterapia, pero sus resultados están lejos de ser satisfactorios en algunos casos. Este artículo ofrece una visión general de cuatro estrategias complementarias para el tratamiento de la depresión. Se ha sugerido que los factores relacionados con el estilo de vida pueden contribuir a la aparición y el mantenimiento de la depresión. Además, hay una creciente cantidad de información acerca de que las recomendaciones sobre aspectos del estilo de vida como la dieta, el ejercicio físico, la exposición a la luz solar, así como técnicas conductuales para regular el ciclo vigilia-sueño pueden ser útiles en el tratamiento. Sin embargo, hay poca investigación acerca de la utilidad de combinar estas sencillas medidas higiénico-dietarias y asociarlas con el tratamiento antidepressivo.

Palabras clave: ejercicio, estilo de vida, dieta, sueño, luz solar, depresión

Introducción

La depresión es un problema de salud pública en crecimiento, especialmente en el mundo desarrollado,^{1,2} que llega a convertirse en una verdadera epidemia, con tasas de prevalencia en torno del 15% a lo largo de la vida.³

El objeto del presente trabajo es analizar la literatura existente a cerca del empleo de distintos hábitos de vida saludables en el tratamiento del paciente deprimido. Para ello realizamos una búsqueda en Pubmed de artículos sobre depresión, ejercicio físico, dieta, sueño, luz solar y estilo de vida. Solamente se revisaron los artículos o resúmenes en lengua inglesa. La búsqueda se llevó a cabo para el período comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2012. Dicha búsqueda se complementó también con información obtenida a través de las revistas en línea *American Journal of Lifestyle Medicine* y *American College of Preventive Medicine*, así como por las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Estilo de vida y enfermedad

En los países desarrollados, el estilo de vida es uno de los mayores condicionantes sobre el estado de salud de la población. Dicho concepto fue utilizado por primera vez en 1979, por el escritor Alvin Toffler, y hacía referencia a la manera de comer, practicar ejercicio, descansar, jugar, comportarse con los demás, dormir, o trabajar, entre otros aspectos de la forma de vivir. Es decir, un estilo de vida específico implica la elección consciente o inconsciente de un tipo de comportamiento u otro, lo cual puede influir sobre los mecanismos biológicos fundamentales que conducen a la enfermedad: cambios en la expresión genética, inflamación, estrés oxidativo y disfunción metabólica.

Numerosos estudios avalan la efectividad de las intervenciones sobre el estilo de vida para reducir el riesgo de presentar una enfermedad crónica, así como para ayudar en el manejo terapéutico de un problema de salud ya existente, en lo que se conoce como medicina del estilo

de vida.⁴ De acuerdo con los datos disponibles, el consejo general en torno de estas recomendaciones incluye distintas propuestas a nivel de la dieta, hábitos tóxicos, ejercicio físico, control de peso y bienestar emocional⁵ (Tabla 1).

Para enfermedades somáticas específicas existen otras recomendaciones (en ocasiones son variaciones de las generales), aunque siempre se enfatizan los siguientes dos puntos: se detallan todos los comportamientos saludables y se remarca que incluso pequeñas mejoras en el estilo de vida, si se mantienen en el tiempo, pueden ayudar a reducir el riesgo de padecer una enfermedad o bien frenar su progresión.

Como disciplina novedosa, la medicina del estilo de vida no pretende ser una alternativa a la medicina convencional, sino más bien una estrategia complementaria a los tratamientos habituales.⁶⁻¹⁰ Al inicio, la mayoría de los estudios sobre hábitos de vida se centraron en el impacto favorable de éstos en la prevención de enfermedades físicas crónicas tan diversas como las enfermedades cardiovasculares, pulmonares, metabólicas, musculoesqueléticas, infecciosas o determinados cánceres.¹¹⁻¹³ Los datos obtenidos se generalizaron a otras enfermedades también crónicas, pero en este caso mentales, entre las cuales se incluyen los trastornos depresivos, objeto de este trabajo.¹⁴⁻²⁰ En este sentido, son numerosas las investigaciones recientes que avalan el empleo, para el tratamiento de la depresión, de los siguientes factores ligados al estilo de vida: práctica regular de ejercicio físico, mejora de hábitos alimentarios, aumento de la exposición a la luz solar e higiene del sueño.²¹⁻²⁵ A continuación, abordaremos cada uno de estos aspectos por separado.

Depresión y sedentarismo

La inactividad física está cada vez más extendida en muchos países, lo cual repercute considerablemente en la salud de la población. Constituye el cuarto factor de riesgo más importante de mortalidad (6% de defunciones a nivel mundial), aumentando a su vez la prevalencia de enfermedades no transmisibles (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer) y de sus factores de riesgo (hipertensión, hiperglucemia y sobrepeso).²⁶ Además, existen líneas de investigación que relacionan un estilo de vida sedentario con una mayor probabilidad de presentar enfermedad afectiva²⁷⁻²⁹ y hay bastantes estudios que respaldan el empleo del ejercicio físico como una opción más dentro del arsenal terapéutico antidepresivo.³⁰⁻³³

Cada vez se conoce más en relación con el posible mecanismo de acción del ejercicio físico. En el pasado, se creía que su efecto a nivel cerebral se debía únicamente a su capacidad para aumentar el flujo cerebral y el consiguiente aporte de nutrientes y oxígeno. Hoy en día se acepta que el ejercicio optimiza la funcionalidad de las neuronas interviniendo en procesos de excitabilidad y de plasticidad sináptica. Durante la actividad física se producen diferentes sustancias como hormonas (hormona del crecimiento), endorfinas (péptidos endógenos), neurotransmisores (dopamina, noradrenalina, serotonina) o neurotrofinas (sustancias con la capacidad de modular el crecimiento neuronal) entre otras; la práctica de ejercicio se relaciona también con una mayor expresividad del gen regulador del BDNF.³⁴⁻³⁵

Instituciones y normativas clínicas tan prestigiosas y reputadas en el campo de la salud mental como el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) británico y el *Natio-*

Tabla 1. Medicina del estilo de vida: recomendaciones generales de salud.

- Practicar alguna actividad física moderadamente intensa al menos cinco días por semana y preferiblemente cada día.
- Abandonar el hábito tabáquico (si es fumador).
- Moderar el consumo de alcohol: limitarlo a dos unidades estándar/día (en varones); una unidad estándar/día (en mujeres).
- Reducir el peso corporal entre el 5% y el 10% (si sobrepeso u obesidad).
 - Disminuir la ingesta calórica en 500 Kcal/día.
 - Aumentar gradualmente la intensidad del ejercicio físico hasta 60 min/día.
- Asegurar una dieta equilibrada, variada y saludable:
 - Rica en vegetales y frutas: al menos 2 frutas/3 vegetales por día.
 - Seleccionar alimentos integrales, con alto contenido en fibra (al menos la mitad de cereales que sean integrales).
 - Limitar la ingesta de ácidos grasos saturados a menos del 10% de las calorías y de ácidos grasos trans (margarina, bollería, fritos) a menos del 1%.
 - Reducir el colesterol a menos de 300 mg/día, seleccionando carnes magras, alternativas vegetales y productos lácteos desnatados, y minimizando la ingesta de grasas parcialmente hidrogenadas.
 - Consumir pescado, en especial pescado azul, al menos dos veces por semana.
 - Minimizar la ingesta de bebidas y comidas con azúcar añadido.
 - Limitar el consumo de sal (< 5 g/día).
 - Beber suficiente agua (> 1.5 l/día).
- Aumentar el bienestar emocional y mental:
 - Presentar una actitud optimista y positiva ante la vida.
 - Gestionar efectivamente el estrés.
 - Dormir las horas de sueño adecuadas (7-9 horas en adultos y mayores).

Adaptado del *American College of Preventive Medicine* 2009. Una unidad estándar = 10 gramos de alcohol puro.

Tabla 2. Recomendaciones para incrementar la actividad física.

- Los profesionales de la salud deben identificar a las personas sedentarias y animarlas a la realización de actividad física moderada, en torno de 30 minutos durante cinco días a la semana como mínimo. La actividad física se ha de adaptar a cada individuo, en función de sus condiciones clínicas o circunstancias personales.
- Los profesionales sanitarios deben diseñar, junto con el paciente, programas de actividad física progresivos, de acuerdo con las circunstancias, las preferencias y las necesidades de cada individuo, proporcionando información sobre sus beneficios y la posibilidad de realizarla en la comunidad.
- Los responsables políticos deben prestar atención al desarrollo de infraestructuras que promuevan dicha actividad física y que éstas sean accesibles a toda la población, incluidos grupos desfavorecidos y con discapacidades.
- El conjunto de profesionales sanitarios, responsables políticos y comisionados deben supervisar la eficacia de las estrategias diseñadas para promover la actividad física, con el fin de mejorar dichos programas.

nal Institute of Mental Health (NIMH) estadounidense, o la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan programas de ejercicio físico tanto para el tratamiento como para la prevención de la depresión (Tabla 2).³⁶⁻³⁸ Además, para obtener esta mejora sintomática, no sería preciso realizar ejercicio físico intenso. Se ha demostrado que es suficiente una actividad moderada en la cual los grandes grupos musculares se muevan rítmicamente (actividad aeróbica o de resistencia), siempre que se haga de manera regular a lo largo de toda la semana. Puede ser andar a paso vivo, correr, montar en bicicleta, saltar la cuerda o nadar. La respuesta es dependiente de la dosis. Un mayor nivel de actividad (es decir, más de los 150 minutos semanales recomendados) aporta beneficios adicionales para la salud, pero no hay pruebas que indiquen que dicho beneficio aumente a partir de los 300 minutos por semana. Lo más adecuado, de acuerdo con los datos disponibles, sería integrar la actividad física en la vida diaria, familiar y comunitaria, a través las tareas domésticas, el trabajo, los estudios (educación física),

desplazamientos, así como actividades de tiempo libre (juegos, deportes, ejercicio programado, etcétera).³⁶

Un aspecto importante que debemos mencionar llegado este punto es la dificultad que presenta el paciente depresivo para la realización de cualquier actividad, en concreto, ejercicio físico. Tanto la falta de motivación como de energía son síntomas importantes en la depresión, que explican en gran medida estas dificultades. También hay estudios que señalan un inicio más temprano del agotamiento de estos pacientes debido a su menor capacidad de rendimiento.³⁸ La elección del ejercicio y su intensidad es muy importante para evitar su abandono por parte de los pacientes depresivos. Este debería ser por tanto, individualizado y progresivo, siempre en función del estado físico inicial del paciente.^{36,39}

Hábitos alimentarios y depresión

En las sociedades desarrolladas la alimentación recibe cada vez más atención como factor clave en el mantenimiento de la salud. El cerebro es un órgano cuya estructura, bioquímica, fisiología y función están estrechamente relacionadas con los nutrientes aportados por la dieta. Entre ellos destacamos el papel de aminoácidos como el triptófano y la fenilalanina; minerales y oligoelementos como el hierro, el yodo, magnesio, cobre y cinc, o vitaminas como el complejo vitamínico B, ácido fólico y vitamina C. Todos ellos son fundamentales para asegurar el metabolismo energético de las células cerebrales, la protección frente a los radicales libres y la síntesis de neurotransmisores y neuromoduladores.³⁰⁻⁴²

Mención especial merecen por el grado de evidencia existente los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3. Su relevancia clínica se extiende a campos tan amplios como su papel en el desarrollo normal del cerebro, o su implicación en enfermedades cancerosas, cardiovasculares o mentales.^{43,44} Su relación con la depresión ha sido examinada también de forma exhaustiva.^{45,46} Se trata de ácidos grasos esenciales, que no pueden ser sintetizados por el organismo y deben ser ingeridos a través de los alimentos. Su papel es primordial para el correcto funcionamiento del organismo, pero más importante aun, sería el equilibrio en su ingesta en relación con el cociente de ácidos grasos omega-6. Así, en una alimentación adecuada, la relación entre los ácidos omegas 6 y omega 3 propuesta como óptimo debería ser entre 2:1 y 1:1.^{47,48}

Desde mediados del siglo XX el mundo occidental ha sufrido grandes cambios que han repercutido enormemente en los hábitos alimentarios. Dichas modificaciones incluyen una dieta con mayor densidad energética, lo que significa más azúcar añadida a los alimentos, una mayor ingesta de grasas saturadas (principalmente de origen animal), una disminución en la cantidad de carbohidratos complejos y fibra, así como una reducción del consumo de frutas y verduras.^{49,50} Todo ello ha contribuido a un incremento de la obesidad, enfermedad de la modernidad por excelencia,⁵¹ la cual contribuye a su vez a aumentar la prevalencia de la depresión.⁵² Una revisión sistematizada actualizada de estudios prospectivos encontró una asociación bidireccional entre la obesidad/sobrepeso y la depresión. Es decir, las personas obesas tendrían un riesgo 55% mayor de padecer depresión, comparadas con aquellas de peso normal a lo largo de su seguimiento y, de forma complementaria, los individuos deprimidos tendrían un 58% más de probabilidades de ser obesas que aquellas que no estaban deprimidas.⁵² Por otra parte, la sociedad moderna, con la cultura del culto al cuerpo y

Tabla 3. Dieta mediterránea.

- Utilizar el aceite de oliva como principal grasa de adición.
- Consumir a diario alimentos vegetales en abundancia: frutas, verduras, hortalizas, legumbres y frutos secos.
- El pan y los alimentos procedentes de cereales (pasta, arroz y sus productos integrales) deben formar parte de la alimentación diaria.
- Los alimentos poco procesados, frescos y locales deben ser los más abundantes.
- Consumir diariamente productos lácteos, principalmente yogur y quesos.
- La carne roja habría de consumirse con moderación y, en lo posible, como parte de guisados y otras recetas. Limitar el consumo de carnes procesadas.
- Consumir pescado en abundancia y huevos con moderación. Se recomienda el consumo de pescado azul como mínimo una o dos veces a la semana. El consumo de huevos tres o cuatro veces a la semana es una buena alternativa a la carne y el pescado.
- La fruta fresca constituye el postre habitual y, ocasionalmente, dulces, pasteles y postres lácteos.
- El agua debería ser la bebida por excelencia. El vino se ha de tomar con moderación y con las comidas.

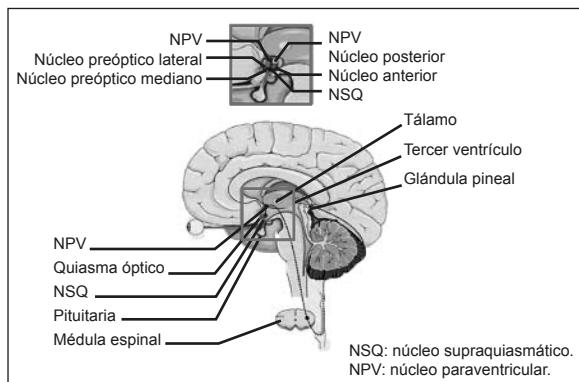


Figura 1. Anatomía del sistema circadiano. El núcleo supraquiasmático.

La iluminación ambiental es el sincronizador más potente de los ritmos biológicos; es necesaria para el adecuado funcionamiento del sistema circadiano. La luz es captada por la retina, que la transforma en impulsos nerviosos, los cuales, a través de una vía multisináptica, son conducidos al núcleo supraquiasmático (NSQ) localizado en el hipotálamo. Este reloj interno, en virtud de la información así recibida, tiene una actividad oscilatoria, con una sincronización de 24 horas. Desde allí se transmite la señal a la glándula pineal, donde se regula la liberación nocturna de melatonina siguiendo un ritmo circadiano. Es decir que el NSQ controla la secreción de melatonina en la glándula pineal, y ésta a su vez, por un mecanismo de retroalimentación, controla la actividad oscilatoria del NSQ. En definitiva, la melatonina junto con el NSQ y sus proyecciones hacia las zonas de centros simpáticos y endocrinos, serían los encargados de regular los ritmos biológicos de la temperatura, la actividad motora o la secreción de diversas hormonas, entre otros, y del ritmo sueño-vigilia, en particular.

Modificado de Shirani y Louis, 2009.

a la delgadez, ha suscitado un interés creciente por la realización de dietas, con el fin de alcanzar y mantener ese peso deseado, por lo que existe en la actualidad un interés creciente por las dietas ricas en proteínas y escasas en carbohidratos.^{53,54}

En definitiva, todo ello ha originado un déficit tanto de minerales como de vitaminas, así como un cambio en el balance entre los ácidos omega 6 y omega 3 (proporción de entre 10:1 y 20:1, en detrimento de los ácidos omega 3), lo cual tiene consecuencias negativas para la salud,⁵⁵ y se cree que en definitiva está relacionado con un mayor riesgo de presentar síntomas depresivos.⁵⁶ El efecto antiinflamatorio atribuido a los ácidos grasos omega 3 podría estar implicados en dicha asociación.⁵⁵ El suplemento con ácidos grasos omega 3 parece reducir los síntomas depresivos, por lo que debería investigarse más a fondo su posible uso coadyuvante en el tratamiento de la depresión.⁴⁶ Sin embargo, el interés actual de los investigadores en nutrición se centra en el análisis de patrones completos

de alimentación, más que en el de nutrientes por separado, ya que éstos podrían interactuar entre sí, aumentando o disminuyendo su efecto a nivel individual.⁵⁷ En este contexto, son varias las publicaciones que en los últimos años se han hecho eco del poder saludable de la dieta mediterránea, término que fue acuñado por el fisiólogo norteamericano Ancel Benjamin Keys en 1970. Dicho patrón dietético se caracteriza por un alto consumo de aceite de oliva, frutas y frutos secos, cereales, legumbres, verduras y pescados, un moderado consumo de alcohol y un bajo consumo de carnes rojas y productos lácteos enteros (Tabla 3). Las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes atribuidas a este patrón dietético podrían explicar los hallazgos obtenidos en relación con prevenir enfermedades tan distintas como las cardiovasculares, determinados tipos de cáncer o los síntomas afectivos.^{58,59}

Las recomendaciones dietéticas a los pacientes con depresión pueden por tanto ser importantes en muchos casos, aunque se enfrentan a la dificultad del paciente deprimido en el seguimiento de una dieta equilibrada, bien por disminución en la ingesta o bien por la tendencia contraria, también frecuente, de una dieta con alimentos de fácil preparación y alto contenido energético.

Exposición a la luz solar y depresión

El potencial terapéutico de la fototerapia ha sido objeto de discusión desde hace más de 20 años, cuando Rosenthal, un investigador estadounidense, se percató de que ciertos pacientes deprimidos sólo experimentaban síntomas durante los meses invernales y mejoraban espontáneamente con la llegada de la primavera, cuando las horas de luz se prolongaban. Así se definió un nuevo subtipo de alteración psiquiátrica, el trastorno afectivo estacional. Pero estos cambios de luz modulan no sólo las manifestaciones de la depresión estacional, sino que también lo podrían hacer en la no estacional. En el trastorno bipolar, la luminoterapia puede acelerar los ciclos de los pacientes bipolares o desencadenar clínica maniforme, y al contrario, una disminución de la exposición lumínica suele disminuir la sintomatología maníaca.⁶⁰ Este dato es coherente con la influencia que la luz ambiental tiene sobre los pacientes bipolares, sugerida por el predominio de fases depresivas en invierno y episodios maníacos en verano. La literatura médica avala el uso de la exposición a la luz, tanto en la depresión estacional como en la no estacional.⁶¹⁻⁶³

Aunque existe poca documentación sobre los cambios de los patrones de exposición a la luz solar en la población general, se asume que durante el siglo pasado se ha producido una disminución debido, entre otros factores, a que un mayor porcentaje de puestos laborales se encuentran en el interior de edificios y por otra, a la importante campaña sanitaria en la que se asociaba la exposición al sol con la aparición de cáncer de piel.²¹ En la sociedad moderna se ha responsabilizado a los patrones actuales de exposición a la luz como un factor causante de la disfunción circadiana generalizada que existe en la población general (Figura 1).^{64,65} Así, diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que los individuos sujetos a cambios en sus turnos de trabajo que producen alteraciones de su ritmo de luz-oscuridad a largo plazo, son más propensos a presentar distintos tipos de alteraciones; trastornos cardíacos, digestivos, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, así como trastornos del sueño, alteraciones alimentarias y trastornos depresivos.^{66,67}

El funcionamiento de la fototerapia se basa en exponer al paciente cada día a la acción de una luz artificial fluorescente, que simule la luminosidad de un día soleado. No debemos olvidar por tanto, que también es potencialmente útil la exposición a la luz solar natural; ya en 1996 se publicó el primer estudio que probaba la eficacia de su uso como alternativa a la terapia lumínica artificial.⁶⁹ Artículos posteriores siguieron en esta línea,⁶⁸ señalando la importancia de la exposición directa a la luz solar como medida de mejora física, mental y de calidad de vida. Pero van más allá, y hacen especial hincapié en que pocos son los edificios (viviendas, lugares de trabajo u ocio) que reúnen las necesidades adecuadas de paso de luminosidad que requerimos para sincronizar nuestro ritmo circadiano, lo cual repercute en nuestro ciclo sueño-vigilia y en la posible aparición de síntomas depresivos.^{69,70}

En el caso de una gran parte los pacientes depresivos hemos de mencionar la tendencia habitual que presentan éstos a aislarse en su domicilio, sin realizar actividades al aire libre. Por lo tanto, su exposición a la luz solar, ya sea directa o indirecta, podría ser inferior a la recomendada para un buen funcionamiento del organismo.²⁴

Desregulación del sueño y depresión

Aproximadamente el 90% de los pacientes con depresión se quejan de un deterioro tanto en la cantidad como en la calidad del sueño.^{73,74} Las alteraciones más frecuentes son las dificultades para iniciar el sueño, las interrupciones frecuentes del mismo y el despertar precoz a primera hora de la mañana. Desde las primeras investigaciones sistematizadas llevadas a cabo por el grupo de Kupfer, a mediados de los años setenta, se han identificado numerosos cambios polisomnográficos. Sin embargo, ninguno de ellos aparece en todos los pacientes deprimidos ni éstos son específicos de la depresión, ya que también han sido descritos en otros trastornos psiquiátricos. En general, podríamos decir que los pacientes que sufren depresión se quejan de un mal rendimiento del sueño, e incluso aunque no se altere el número de horas que duermen, éste no resulta eficiente y no se sienten descansados. Los cambios producidos en los registros polisomnográficos incluyen una latencia REM (fase de movimientos oculares rápidos) acortada, que implica una duración muy corta o inexistente de la primera fase de sueño NREM (no REM), la más profunda y clave para la eficiencia del sueño. Asimismo, también presentan un aumento en la densidad REM. Estos cambios pueden constituir la principal queja del paciente,⁷³ pero también preceder al episodio depresivo e incluso empeorar el pronóstico en cuanto a riesgo de recurrencia o de recaída. Estudios prospectivos revelan que quién padece insomnio presenta el doble de riesgo de tener depresión,⁷⁴ y que aquellas intervenciones dirigidas a mejorar los trastornos de sueño comórbidos mejoran significativamente los síntomas depresivos.^{75,76}

En principio se podría pensar que estas alteraciones del sueño son simplemente consecuencias de las alteraciones del estado de ánimo. Sin embargo, el hecho de que diversas manipulaciones del sueño y un fármaco como la agomelatina, agonista de los receptores melatonérgicos MT1 y MT2 y agonista de los receptores serotoninérgicos 5HT_{2C},⁷⁷ tengan efectos antidepresivos, sugiere que debe haber una estrecha relación entre los procesos que regulan el sueño y los procesos que regulan el afecto en los trastornos del estado de ánimo.^{78,79} De esta manera, cualquier intervención conductual que resincronice la función circadiana normal y su nexa con el entorno externo, res-

tableciendo unos patrones de sueño-vigilia normales, obtendría resultados coherentes con una mejora del estado de ánimo en pacientes deprimidos.^{75,76} Y en este sentido, pero de manera inversa, son varios los estudios que han constatado que es posible el empeoramiento del estado de ánimo en sujetos normales, si a estos se les modifica su patrón de sueño normal, desincronizando su ritmo circadiano.^{78,80}

Recomendar una buena higiene del sueño a los pacientes con depresión, basada en estrategias para evitar dormir durante el día si no descansan adecuadamente de noche, suele ser una práctica útil.²⁴

Conclusión

Determinados hábitos de vida, como la práctica de actividad física moderada en forma regular,⁸¹ los patrones

alimentarios saludables que propone la dieta mediterránea,^{56,58,59} la exposición frecuente a la luz natural,⁶⁸ y el mantenimiento de un adecuado ciclo sueño-vigilia^{75,76} tienen un efecto antidepressivo.^{56,68,75,76,81,82} Además, dichas medidas higiénico-dietéticas interactúan entre sí, de manera que llevar a cabo alguna de ellas facilita indirectamente los cambios en el resto.⁸²

Hasta ahora son pocos los estudios disponibles que asocian estas sencillas recomendaciones higiénico-dietéticas de forma conjunta.^{83,84} Sería muy deseable que futuras investigaciones confirmasen la incipiente evidencia científica sobre la utilidad conjunta de estas medidas, dada su buena tolerabilidad y bajo costo económico, particularmente en la atención primaria, donde los trastornos depresivos son habituales entre los pacientes comúnmente atendidos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Autoevaluaciones de la lectura en *siicsalud.com*

Acceda a las preguntas, respuestas varias y fundamentaciones sobre temas estratégicos de 55 especialidades. Los directores científicos de SIIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

¿Cuál de estas afirmaciones es correcta en relación con la aplicación del concepto de estilo de vida en las ciencias de la salud?

A, Fue utilizado por primera vez en el siglo XX.; B, Sus propuestas abarcan también el bienestar emocional; C, Numerosos estudios avalan su efectividad preventiva; D, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/128894

Cómo citar este artículo: García Toro M, Ibarra O, Roca M. Estilo de vida y depresión. *Temas Maestros Depresión* 2(4):4-8, Sep 2013.
How to cite this article: García Toro M, Ibarra O, Roca M. Lifestyle and depression. *Temas Maestros Depresión* 2(4):4-8, Sep 2013.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, De Girolamo G. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine* 26(9):90, 2011.
- Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar SS. Grand challenges in global mental health. *Nature* 6:475(7354):27-30, 2011.
- Roca M, Gili M, García-García M, Salva J, García-Campayo J, Comas A. Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. *Journal of Affective Disorders* 119:52-8, 2009.
- Hyman MA, Ornish D, Roizen M. Lifestyle medicine: treating the causes of disease. *Alternative therapies in health and medicine* 15:12-4, 2009.
- ACPM. Lifestyle Medicine Evidence Review, 2009. American College of Preventive Medicine. Disponible en: <http://www.acpm.org/LifestyleMedicine-LiteratureReview.pdf>.
- Lenz TL. Combining lifestyle medicine with medication therapy management services in a community pharmacy setting. *American Journal of Lifestyle Medicine* 4:484-487, 2009.
- Lenz TL. Developing a lifestyle medicine toolbox promote health behavior interventions for alleviating depressive symptoms in older people? A systematic review. *Clinical Rehabilitation* 23:873-87, 2011.
- Elswick S, O'Donnell L, Dinon N, Stachnik A, Rippe J. Incorporating lifestyle medicine into a large health care system: The Orlando Health Experience. *American Journal of Lifestyle Medicine* 5:192-199, 2011.
- Marquez D, Bustamante E, Blissmer BJ, Prohaska T. Health promotion for successful aging. *American Journal of Lifestyle Medicine* 3:12-19, 2009.
- Harris MA, Oelbaum R, Flomo D. State of the art reviews: changing and adhering to lifestyle changes: what are the keys? *American Journal of Lifestyle Medicine* 1:214-219, 2007.
- Zoeller RF Jr. Lifestyle in the prevention and management of cancer: physical activity. *American Journal of Lifestyle Medicine* 3:353-361, 2009.
- Melanson KJ. Dietary factors in reducing risk of cardiovascular diseases. *American Journal of Lifestyle Medicine* 1:24-28, 2007.
- Melanson KJ. Nutrition review: diet and nutrients in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *American Journal of Lifestyle Medicine* 1:339-343, 2007.
- Lewis BA, Kennedy BF. Effects of exercise on depression during pregnancy and postpartum: a review. *American Journal of Lifestyle Medicine* 5:370-378, 2011.
- Brinks J, Franklin BA. Suboptimal exercise compliance: common barriers to active lifestyle and counseling strategies to overcome them. *American Journal of Lifestyle Medicine* 5:253-261, 2011.
- O'Connor PJ, Herring MP, Carvalho A. Mental health benefits of strength training in adults. *American Journal of Lifestyle Medicine* 4:377-396, 2010.
- Clinton L. Greenstone. Clinicians' corner: a lifestyle medicine: approach to anxiety and depression in primary care. *American Journal of Lifestyle Medicine* 1:167-170, 2007.
- Martinsen EW, Raglin JS. Themed review: anxiety/depression: lifestyle medicine approaches. *American Journal of Lifestyle Medicine* 1:159-166, 2007.
- Prevost RR. Pharmacy review: lifestyle approaches to anxiety and depression: the pharmacists' perspective. *American Journal of Lifestyle Medicine* 1:185-187, 2007.
- Terre L. Behavioral medicine review: the lifestyle factor. *American Journal of Lifestyle Medicine* 1:181-184, 2007.
- Hidaka BH. Depression as a disease of modernity: Explanations for increasing prevalence. *Journal of Affective Disorders* 140:205-214, 2012.
- Nahas R, Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *Canadian Family Physician* 57:659-63, 2011.
- Freeman MP, Fava M, Lake J, Trivedi MH, Wisner KL, Mischoulon D. Complementary and alternative medicine in major depression disorder: the American Psychiatric Association Task Force report. *Journal of Clinical Psychiatry* 71:669-81, 2010.
- García-Toro M, Ibarra O, Gili M, Salva J, Monzón S, Vives M. Effectiveness of hygienic-dietary recommendations as enhancers of antidepressant treatment in patients with depression: Study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 9:404, 2010.
- Howland RH. Therapeutic armamentarium for treating depression. *Postgraduate Medicine* 122:66-93, 2010.
- Organización Mundial de la Salud. OMS Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Ginebra, 2009.
- Marshall SJ, Ramirez E. A new paradigm in physical activity promotion. *American Journal of Lifestyle Medicine* 5:18-530, 2011.
- Teychenne M, Ball K, Salmon J. Sedentary behavior and depression among adults: a review. *International Journal of Behavioral Medicine* 17:246-254, 2010.
- Berlin AA, Kop WJ, Deuster PA. Depressive mood symptoms and fatigue after exercise withdrawal: the potential role of decreased fitness. *Psychosomatic Medicine* 68:224-30, 2006.
- Tordeurs D, Janne P, Appart A, Zdanowicz N, Reynaert C. Effectiveness of physical exercise in psychiatry: A therapeutic approach? *L'Encephale* 37:345-52, 2011.
- Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. *Irish Journal of Medical Science* 180:319-25, 2011.
- Harvey SB, Hotopf M, Overland S, Mykletun A. Physical activity and common mental disorders. *The British Journal of Psychiatry* 197:357-364, 2010.
- Baxter H, Winder R, Chalder M, Wright C, Sherlock S, Haase A. Physical activity as a treatment for depression: the TREAD randomized trial protocol. *Trials* 10:105, 2010.
- Pereira AC, Huddleston GM, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 104:5638-43, 2007.
- Young SN. How to increase serotonin in the human brain without drugs. *Journal of Psychiatry Neuroscience* 32:394-99, 2007.
- OMS. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra, Suiza, 2010. Organización Mundial de la Salud.
- NICE. Four commonly used methods to increase physical activity: brief interventions in primary care, exercise referral schemes, pedometers and community-based exercise programmes for walking and cycling. National Institute of Clinical Excellence 2006.
- Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Medicine* 39:491-511, 2009.
- Voderholzer U, Dersch R, Dickhut HH, Herter A, Freyer T, Berger M. Physical fitness in depressive patients and impact of illness course and disability. *Journal of Affective Disorders* 128:160-4, 2011.
- Yary T, Aazami S. Dietary intake of zinc was inversely associated with depression. *Biological Trace Element Research* 145:286-90, 2012.
- Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2: macronutrients. *The Journal of Nutrition Health and Aging* 10:386-99, 2006.

B - La agomelatina no modifica la respuesta sexual

Agomelatine: An antidepressant without deterioration of sexual response


"La agomelatina, un fármaco que actúa sobre vías melatoninérgicas, podría ser el antidepresivo de elección en aquellas personas con síndrome depresivo con alteraciones de alguna de las fases de respuesta sexual."

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Adrián Sapetti

Director, Centro Médico de Sexología y Psiquiatría, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación.

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)
SIIC: Se ha vinculado el uso de antidepresivos con las disfunciones sexuales. ¿Cuáles son los probables mecanismos involucrados en esta asociación?

AS: La disfunción sexual (deseo sexual hipoactivo o disminución de la libido) afecta a aproximadamente al 50% de los pacientes con depresión; a su vez, el tratamiento antidepresivo, especialmente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o tricíclicos se asocia con disfunción sexual secundaria, especialmente disminución de la erección y retardo en el orgasmo, lo que da como resultado una escasa adhesión al tratamiento.

Informes recientes sugieren que este efecto adverso con los ISRS tiene lugar en alrededor del 50% de los pacientes tratados. Esto se ha vinculado con el aumento de los niveles de serotonina en el espacio sináptico y con la estimulación de los receptores 5HT₂ postsinápticos. A la inversa, el bloqueo de receptores 5HT₂ se asocia con menor incidencia de efectos adversos sexuales.

La agomelatina es un fármaco cuyo mecanismo de acción involucra vías melatoninérgicas. ¿Se dispone de información acerca de la participación de estas vías neurales en la respuesta sexual normal?

Los resultados favorables de la agomelatina sobre la función sexual pueden explicarse sobre la base de su efecto agonista de receptores MT₁ y MT₂ y antagonista de receptores 5HT_{2C}. Existe información de que el agonismo melatoninérgico y el antagonismo 5HT_{2C} ejercerían una influencia favorable sobre la función sexual.

Más aún, en un nivel clínico, el prototípico antagonista 5HT_{2C} ciproheptadina, ha sido ampliamente recomendado como un antídoto para la disfunción sexual inducida por ISRS.

Por favor, resume brevemente los objetivos del estudio realizado.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los efectos de la agomelatina sobre la respuesta sexual en pacientes con depresión.

Los participantes debían estar sexualmente activos en los últimos 2 meses. Además, se evaluaron la eficacia antidepresiva, la tolerancia al tratamiento y la satisfacción de los pacientes al finalizar la investigación.

La agomelatina se vinculó con una respuesta favorable en términos de escalas validadas de depresión. ¿Cuáles fueron los resultados en relación con las escalas para evaluar la respuesta sexual?

La agomelatina no provocó disfunción sexual evaluada por la escala de Arizona. Más aún, el puntaje de la escala mejoró luego de 12 semanas de tratamiento.

Utilizando una escala visual analógica, se detectaron mejoras significativas en todas las etapas de la respuesta sexual: deseo e intensidad del orgasmo en la semana 4, tiempo hasta llegar al orgasmo en la semana 8 y erección desde la semana 12.

El índice internacional de función eréctil (IIEF-6) no mostró diferencias significativas a lo largo de todo el estudio en el grupo completo de varones o en el subgrupo de varones con disfunción eréctil al inicio.

Estos resultados favorables sobre la función sexual con agomelatina coinciden con los obtenidos en un estudio realizado en 92 pacientes sanos, controlado con placebo, en el que se informó que aquellos tratados con agomelatina tenían menos disfunción sexual que los tratados con paroxetina. La incidencia de disfunción sexual moderada a grave fue de 4.5% con 25 mg/día de agomelatina y 4.8% con agomelatina 50 mg/día, en comparación con un 61.9% en los medicados con paroxetina. La agomelatina no mostró diferencia significativa con el placebo.

En otro estudio sobre la función sexual de 276 pacientes con depresión, sexualmente activos al inicio y en remisión, se comparó el efecto de 50 mg de agomelatina frente al uso de 150 mg de venlafaxina. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos: sólo el 7.3% de los pacientes tratados con agomelatina informaron deterioro del puntaje total de la escala frente al 15.7% de los usuarios de venlafaxina. Estas diferencias se debían principal-

mente a una diferencia 5 veces menor en el deterioro del deseo en los hombres tratados con agomelatina (3.6% frente a 19.4% con venlafaxina de liberación extendida [LE]) y un deterioro en el orgasmo en las mujeres: 4.3% con agomelatina frente a 21.2% con venlafaxina LE.

También se observaron diferencias significativas en las mediciones de orgasmo. La ausencia de disfunción orgásmica fue significativamente más alta en el grupo tratado con agomelatina en comparación con el grupo tratado con venlafaxina LE.

¿Se percibieron diferencias relevantes en la respuesta sexual de varones y mujeres?

En nuestro estudio, el análisis de la escala de Arizona separado por género demostró que la mejora de la puntuación de la escala fue informada principalmente en mujeres.

Con respecto a los resultados de la escala visual analógica, el análisis separado por género demostró que la mejora fue significativa en las mujeres, con mínimos cambios en los varones. Esta diferencia podría explicarse debido a que la biodisponibilidad de la agomelatina es 2 veces mayor en las mujeres que en los varones.

Más aún, el aumento de la autoestima al mejorar el estado de ánimo hace a las mujeres más sensibles a los cambios positivos en su estado físico y emocional, mejorando de esta manera su actitud y autoconfianza en situaciones sexuales.

Los puntajes en la Clinical Satisfaction Scale alcanzan los 7.00 ± 1.53 puntos para todos los pacientes. ¿Cuál es la repercusión clínica de estos resultados?

Estos resultados redundan en una mejor adhesión al tratamiento y en una mayor confiabilidad para los médicos que prescriben agomelatina.

¿Cree que la agomelatina podría considerarse una estrategia de tratamiento antidepresivo cuando la disfunción sexual forma parte de las manifestaciones somáticas de la depresión?

Teniendo en cuenta que, como mencioné anteriormente, alrededor del 50% de los pacientes con depresión informan disfunción sexual y hasta el 50% de los pacientes tratados con ISRS presentan disfunción sexual como evento adverso, debería evaluarse cuidadosamente la esfera sexual antes de instaurar el tratamiento antidepresivo. En este contexto, la agomelatina surge como un antidepresivo eficaz para mejorar todos los síntomas de la depresión, incluidos los síntomas sexuales, sin provocar disfunción sexual emergente.

¿Existe información disponible acerca de la falta de efectos adversos en la esfera sexual para la terapia con agomelatina en poblaciones especiales, como los ancianos?

En este momento, y desde el punto de vista de mi práctica personal, el número de pacientes ancianos tratados con agomelatina es escaso, por lo que no puedo dar una conclusión fidedigna.

¿Cuáles son sus recomendaciones para la práctica clínica general?

Siempre interrogar al paciente sobre su vida sexual y, si tiene alterada una de las fases de su respuesta en esta área, la agomelatina podría ser el antidepresivo de elección; obvio es decir que aquellos pacientes con depresión que no tienen disfunción sexual alguna también podrían ser beneficiados con este fármaco.

Hay casos que no responden con 25 mg/día y requieren un ajuste a 50 mg/día, por lo que aconsejo esta estrategia antes de cambiar a otro antidepresivo.

Autoevaluaciones de la lectura en *siicsalud.com*

Acceda a las preguntas, respuestas varias y fundamentaciones sobre temas estratégicos de 55 especialidades. Los directores científicos de SIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

¿Cuál de estos antidepresivos parece asociarse con efectos neutros o favorables sobre la función sexual?

A, La amitriptilina; B, La agomelatina; C, La fluoxetina; D, La sertralina.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/132060

Cómo citar esta entrevista: Sapetti A. La agomelatina no modifica la respuesta sexual. *Temas Maestros Depresión 2(4):9-10, Sep 2013.*

How to cite this interview: Sapetti A. Agomelatine: An antidepressant without deterioration of sexual response. *Temas Maestros Depresión 2(4):9-10, Sep 2013.*

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
**Temas Maestros
Depresión**



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Alteraciones de los Receptores de Melatonina MT1 y MT2 en el Núcleo Supraquiasmático Hipotalámico durante la Depresión

Wu Y, Ursinus J, Swaab D y colaboradores

Netherlands Institute for Neuroscience, Amsterdam, Países Bajos

[Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression]

Journal of Affective Disorders 148(2-3):357-367, Jun 2013

El sistema melatoninérgico se encuentra implicado en la regulación de los ritmos circadianos y en la fisiopatología de la depresión. Esto tendría importancia a la hora de crear drogas antidepresivas y planificar el esquema terapéutico por administrar a los pacientes con trastornos del estado de ánimo.

La generación y coordinación de los ritmos circadianos se encuentra a cargo del núcleo supraquiasmático (NSQ), estructura ubicada en el hipotálamo que constituye el reloj biológico de los mamíferos y controla la síntesis de melatonina en la glándula pineal. La melatonina modula los ritmos circadianos y actúa mediante la unión a los receptores de membrana acoplados a las proteínas G, denominados MT1 y MT2. Mientras que los receptores MT1 se ubican en el hipotálamo y tienen un efecto inhibitorio agudo sobre la descarga neuronal del NSQ, los receptores MT2 regulan la actividad de dichas neuronas y se ubican en el hipocampo y la corteza cerebral.

El sistema circadiano influye sobre la patogénesis y la sintomatología asociada con los trastornos del estado de ánimo, incluida la manía y la depresión. De hecho, en pacientes con depresión, se observó compromiso del funcionamiento del NSQ. En coincidencia, los síntomas depresivos oscilan durante el día, generalmente incluyen trastornos del sueño y se asocian con el compromiso de otros ritmos diurnos. La agomelatina es un antidepresivo que actúa mediante el agonismo MT1 y MT2 y el antagonismo serotoninérgico 5HT_{2C}. Su administración se asocia con un alivio significativo de los síntomas depresivos y los trastornos del sueño. Asimismo, la administración de melatonina en caso de depresión se asocia con una mejoría del sueño y de los síntomas depresivos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los cambios de los receptores MT1 y MT2 en

presencia de depresión y su relación con la vasopresina (AVP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) en el NSQ. Además, se evaluó la distribución del receptor MT2 en el hipotálamo y la variación de su nivel durante el día en el NSQ.

Pacientes y métodos

La localización de los receptores MT2 en el hipotálamo se evaluó en un grupo control conformado por 3 mujeres y 2 hombres de diferentes edades. La comparación de las células inmunorreactivas para MT1 y MT2 en el NSQ se llevó a cabo en muestras de tejido cerebral obtenidas durante la autopsia de individuos sanos (n = 14) o con trastornos del estado de ánimo (n = 14) correspondientes con trastorno bipolar o depresión. La obtención del material tuvo lugar de acuerdo con las normativas del *Netherlands Brain Bank* (NBB).

Las muestras de tejido hipotalámico fueron evaluadas mediante técnicas de inmunocitoquímica para VIP y AVP con el fin de delimitar la región del NSQ. La tinción de las neuronas productoras de VIP y AVP se efectuó con anticuerpos. Los anticuerpos también fueron utilizados para detectar a los receptores MT1 y MT2 en forma específica. La cantidad de células con inmunoreactividad para AVP/VIP, MT1 y MT2 se estimó mediante un sistema de análisis de imágenes conectado a una cámara y a un microscopio de objetivo común.

Resultados

Las inmunoreactividad para los receptores MT2 en el hipotálamo tuvo lugar a nivel citoplasmático y, en menor medida, nuclear. No se observó inmunoreactividad glial. El nivel de receptores fue notorio en las células endoteliales de los capilares y en los núcleos supraquiasmático, supraóptico (NSO) y paraventricular (NPV). En este último núcleo, la inmunoreactividad fue positiva tanto en las neuronas parvocelulares como magnocelulares. La intensidad de la inmunoreactividad fue mayor en presencia de depresión, lo cual coincidió con una densidad de células MT1 positivas elevada en el NSQ central. Asimismo, la depresión se asoció con un aumento de la cantidad de células inmunorreactivas para AVP/VIP en el NSQ central. Dicha cantidad se correlacionó en forma significativa con la cantidad de células inmunorreactivas para los receptores MT1. También, se encontró una correlación positiva entre la cantidad de células inmunorreactivas y la duración de la enfermedad, y una correlación negativa entre dicha cantidad y la edad de inicio de la depresión. No se observaron



Información adicional en www.siic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

diferencias significativas entre el grupo de pacientes con trastornos del estado de ánimo y el grupo control en cuanto a la intensidad de reacción con los receptores MT2 o la cantidad de células inmunorreactivas para dichos receptores en el NSQ. Tampoco se observó una correlación entre la cantidad de células inmunorreactivas para los receptores MT2 y para AVP/VIP o entre la cantidad de células inmunorreactivas para los receptores MT2 y la edad de inicio o la duración de la enfermedad.

No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con depresión o trastorno bipolar en términos de cantidad de células inmunorreactivas para los receptores MT1 en el NSQ. En cambio, los pacientes con depresión presentaron una cantidad significativamente superior de células inmunorreactivas para los receptores MT2 en comparación con los pacientes bipolares. La hora de fallecimiento no influyó significativamente sobre la cantidad de células inmunorreactivas para los receptores MT1, en tanto que tuvo un efecto significativo sobre la cantidad de células inmunorreactivas para los receptores MT2. En este último caso, se observó un máximo de inmunoreactividad cerca de la medianoche. De hecho, la inmunoreactividad en el NSQ aumentó un 100% desde las 13.00 hasta la 01.00 horas. El antecedente de tratamiento con litio, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o benzodiazepinas no modificó la cantidad de células inmunorreactivas para los receptores MT1 o MT2.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la cantidad de receptores MT1 aumenta durante el curso de la depresión, a diferencia de la cantidad de receptores MT2. Los autores sugieren que el receptor MT1 estaría implicado en la fisiopatología de la depresión en mayor medida que el receptor MT2. Los receptores MT2 se ubicaron, principalmente, en el NSQ, NSO, NPV y núcleo del lecho de la estría terminal del hipotálamo. Dichos núcleos contienen neuronas secretoras de AVP. En consecuencia, los receptores MT2 estarían ubicados en las neuronas secretoras de AVP. Dichos receptores estarían implicados en la generación de los ritmos circadianos en los seres humanos. Según lo hallado en estudios efectuados en animales de experimentación, en los cuales se silenció el gen *MT2*, dicho receptor es necesario para lograr el reentrenamiento de la expresión de los genes circadianos mediado por la melatonina en el NSQ. Los receptores MT1 se localizan junto con la AVP en el NSQ, el NPV y el NSO. En consecuencia, las neuronas que secretan AVP participarían en el efecto de la melatonina sobre dichos núcleos.

En caso de depresión, se observó un aumento de la expresión de los receptores MT1 en el NSQ, el cual se relaciona con la edad de inicio de la depresión y con la duración de la enfermedad. En consecuencia, los receptores MT1 estarían involucrados en la fisiopatología de la depresión y el aumento de su nivel en el NSQ se relacionaría con el proceso de la enfermedad. En coincidencia, los receptores MT1

están vinculados con el funcionamiento del NSQ y la depresión se asocia con trastornos del sueño. Estas alteraciones también se observan en pacientes con otros trastornos del estado de ánimo y tendrían un papel fisiopatológico. La promoción del sueño por parte de la melatonina tiene lugar mediante la inhibición de la descarga de las neuronas del NSQ relacionada con mecanismos gabaérgicos y con la actividad del receptor MT1 en el NSQ. En general, los pacientes con trastornos del estado de ánimo presentan una disminución de la síntesis de melatonina. Ante esto, tendría lugar una autorregulación de los receptores MT1, tanto en el NSQ como en otras regiones cerebrales. Este mecanismo de autorregulación parece ser responsable del aumento del nivel de receptores MT1 en pacientes depresivos, quienes poseen niveles bajos de melatonina. No obstante, la autorregulación no alcanzaría para normalizar la actividad del NSQ. La administración de melatonina a pacientes con depresión se asoció con una mejora del sueño, sin afectar significativamente la sintomatología depresiva. En cambio, el tratamiento con el agonista MT1/MT2 y antagonista 5HT_{2C} agomelatina se asoció con una mejora del sueño y de los síntomas depresivos. Los autores sugieren que el aumento del nivel de receptores MT1 en el NSQ tiene un efecto positivo, tanto sobre la regulación del sueño como sobre el resultado del tratamiento con melatonina o agonistas de los receptores MT. Los resultados obtenidos no permiten indicar que los receptores MT2 están implicados en la fisiopatología de la depresión.

La depresión se asoció con un aumento de la cantidad de neuronas AVP/VIP en el NSQ. La cantidad de dichas neuronas se correlacionó en forma significativa con la edad de inicio y la duración de la depresión. Por lo tanto, dichas neuronas estarían implicadas en la patogénesis de la depresión. Según los resultados obtenidos, la expresión de los receptores MT2 en los seres humanos es rítmica, lo cual se relacionaría con su papel en la regulación del NSQ. Esta oscilación no se observó al considerar los receptores MT1, aunque no fue posible efectuar una evaluación fidedigna de la regulación de los receptores MT1. Si bien en estudios anteriores se informó que sustancias como el litio, las benzodiazepinas y otros psicofármacos afectan la actividad del NSQ, en el presente estudio no se observó la modificación de los resultados según el antecedente de tratamiento farmacológico. No obstante, no es posible obtener conclusiones definitivas al respecto. Por último, se encontró una diferencia entre los pacientes depresivos unipolares y bipolares al considerar el nivel de receptores MT2 en el NSQ. Esto no se halló al considerar a los receptores MT1, lo cual indicaría que la regulación relacionada con los receptores MT2 difiere según el tipo de depresión. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

Conclusión

La depresión se asocia con un aumento de la cantidad de receptores MT1 en el NSQ, el cual se correlacionó con la edad de inicio y la duración de la enfermedad. Dicho aumento contribuiría con las alteraciones

circadianas observadas en caso de depresión y con la eficacia de los agonistas melatonérgicos en caso de depresión. Los receptores MT2 no tendrían un papel significativo en caso de depresión. Lo antedicho permite indicar que los fármacos antidepresivos como los agonistas melatonérgicos deberían tener más selectividad por los receptores MT1.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/137988

Comentario

En estas últimas décadas se han logrado avances importantes en los tratamientos antidepresivos. Este trabajo realiza un enfoque en los receptores melatonérgicos y su relación con los ritmos circadianos y la depresión, estimulando la investigación de esta asociación para lograr psicofármacos aún más eficaces. De esta manera, se continuarían desarrollando opciones terapéuticas bienvenidas para seguir en el camino de mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados con trastornos depresivos.

2 - La Agomelatina en el Tratamiento de la Fibromialgia: Ensayo Preliminar de Diseño Abierto no Controlado de 12 Semanas

Bruno A, Micò U, Muscatello M y colaboradores

University of Messina, Messina, Italia

[Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: a 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study]

Journal of Clinical Psychopharmacology 33(4):507-511, Ago 2013

La agomelatina representa un posible tratamiento para la fibromialgia, en especial para los síntomas relacionados con el dolor y la depresión.

La fibromialgia se caracteriza por un dolor extendido de las articulaciones y los músculos, puntos sensibles en las áreas de tendones y músculos cuando se aplica presión y una serie de síntomas clínicos y dificultades funcionales. La fibromialgia afecta a un 5% de la población, con preponderancia en las mujeres. Los pacientes con fibromialgia suelen presentar una comorbilidad mayor, con trastornos depresivos y trastornos de ansiedad, que la población general. A su vez, la depresión aumenta la gravedad de los síntomas de la fibromialgia. Hay hipótesis que apuntan a encontrar una relación entre los trastornos mentales y el dolor crónico, pero ésta no se ha podido establecer claramente. Algunos estudios han informado que las secreciones nocturnas de melatonina en sujetos con fibromialgia son menores que en los grupos de control. Estos pacientes tienen un rendimiento más bajo en los estudios que evalúan los distintos tipos de memoria y las pruebas que valoran la atención selectiva. Los individuos con depresión muestran bajo rendimiento en

pruebas cognitivas pero, una vez controlado el episodio, su rendimiento es similar al de los pacientes del grupo control.

El tratamiento farmacológico, así como los analgésicos y los antiinflamatorios que no utilizan esteroides, no son satisfactorios y brindan resultados limitados. Las investigaciones realizadas demostraron que los tratamientos con antidepresivos tricíclicos ayudan a reducir el dolor, la fatiga y los trastornos del sueño. Otros estudios mostraron que es posible reducir el dolor, los trastornos del sueño, la fatiga y la depresión con el uso de dosis variables de melatonina. La agomelatina es un nuevo tipo de antidepresivo similar a la melatonina, con una afinidad alta por los agonistas de los receptores melatonérgicos MT1 y MT2 y los antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{2C}. En el presente estudio, los autores investigaron la eficacia de la agomelatina en los trastornos depresivos, la ansiedad, el dolor y la disminución de las funciones cognitivas en un grupo de pacientes con fibromialgia sin tratamiento.

Materiales y métodos

Participaron 15 pacientes femeninas de 20 a 65 años, externadas de la Unidad de Reumatología de un hospital, que cumplieran los criterios para fibromialgia primaria y que no cumplieran los criterios para otra enfermedad. No se les suministró medicación antidepresiva, analgésica, antiinflamatoria o antioxidante alguna.


Se les administraron 25 mg de agomelatina durante 12 semanas de manera diaria, sin modificaciones. Se les aplicó una serie de escalas para medir el nivel de depresión, de ansiedad, los trastornos del sueño y las funciones neurocognitivas. Se observaron y evaluaron los efectos adversos y se realizaron los estudios clínicos pertinentes.

Resultados

El 80% de las mujeres completaron la investigación. Se observaron mejorías significativas en relación con el dolor y la depresión, moderados con respecto a los trastornos del sueño y ninguna mejora en las funciones cognitivas. El 6.6% de las pacientes presentaron efectos adversos vinculados con el tratamiento.

Discusión

Debido a la complejidad sintomática de la fibromialgia y las dificultades para evaluar los resultados de los tratamientos, no se ha probado la efectividad de ninguna droga en el tratamiento de sus síntomas. El tratamiento con agomelatina parece ser una estrategia útil para el tratamiento de la depresión, la ansiedad y, especialmente, el dolor en la fibromialgia. La agomelatina es un agonista específico de los receptores melatonérgicos MT1 y MT2 y un antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos. El efecto sobre el dolor podría estar relacionado con el mecanismo de acción sobre la melatonina y también sobre la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina. En diferentes investigaciones se ha postulado que

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

los efectos de la melatonina estarían mediados por la normalización de la neurotransmisión en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Asimismo, los estudios han informado que los trastornos del sueño, la fatiga y la percepción alterada del dolor, pueden estar relacionados con que los pacientes con fibromialgia producen una menor secreción nocturna de melatonina.

La agomelatina tiene propiedades antidepresivas y aumenta los niveles de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal. Con respecto a los síntomas psiquiátricos, la agomelatina tiene efectos sobre los síntomas depresivos y ansiosos. En relación con los síntomas cognitivos, no se observaron cambios significativos con el uso de agomelatina.

Se verificó que la agomelatina no presenta efectos adversos como los producidos por los demás antidepresivos. Sin embargo, se recomienda efectuar controles de las funciones hepáticas antes de administrar este fármaco.

Conclusión

La agomelatina podría ser una posible estrategia de tratamiento para la fibromialgia, aunque los expertos refieren que todavía son necesarios más ensayos clínicos para confirmarlo.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/data/resic.php/137998

3 - Análisis Comparativo Global de la Eficacia y Tolerabilidad a los 6 Meses en Cuatro Estudios Clínicos Aleatorizados: Agomelatina Respecto de Escitalopram, Fluoxetina y Sertralina

Demyttenaere K, Corruble E, Kasper S y colaboradores

Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica

[A Pooled Analysis of Six Month Comparative Efficacy and Tolerability in Four Randomized Clinical Trials: Agomelatine versus Escitalopram, Fluoxetine, and Sertraline]

CNS Spectrums 18(3):163-170, Jun 2013

El análisis global de cuatro estudios comparativos indica que la agomelatina es al menos igual de eficaz que la fluoxetina, el escitalopram y la sertralina en los enfermos con trastorno depresivo mayor. Sin embargo, la agomelatina se toleraría mejor.

Más de mil estudios clínicos aleatorizados evaluaron la eficacia de los antidepresivos en el trastorno depresivo mayor (TDM). Un metanálisis de 182 trabajos mostró índices de respuesta del 53.8% en los enfermos tratados con estos fármacos, en comparación con el 37.3% entre los asignados a placebo. Sin embargo, recientemente estas observaciones han sido cuestionadas, esencialmente como consecuencia de diversos aspectos metodológicos de los trabajos. Las normativas recomiendan que en los enfermos con TDM, el tratamiento se mantenga durante 6 a 9 meses como mínimo luego de la remisión; sin embargo, la mayoría

de los estudios sólo analizó la eficacia de la terapia a corto plazo, durante 6 a 8 semanas. La eficacia a largo plazo, en general, ha sido estimada a partir de trabajos en los cuales se determinaron los índices de recidiva luego de la remisión, en enfermos asignados a continuar con el tratamiento farmacológico o a recibir placebo.

Los estudios comparativos directos para distintos agentes antidepresivos son escasos; la información en conjunto, sin embargo, sugiere algunas diferencias entre ellos. Por ejemplo, un metanálisis mostró índices de respuesta 4.3% más altos en los enfermos tratados con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), en comparación con los pacientes que recibieron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Nuevamente, no obstante, la mayoría de las investigaciones de este tipo fueron a corto plazo.

La agomelatina es un agonista de los receptores melatonérgicos (MT1 y MT2) y un antagonista de los receptores 5-HT_{2C}; el fármaco ejerce efectos antidepresivos. En el presente metanálisis se evaluaron los efectos a largo plazo de la agomelatina, respecto de la fluoxetina, la sertralina y el escitalopram.

Materiales y métodos

Los cuatro trabajos analizados (dos de ellos con escitalopram) compararon la eficacia y tolerabilidad de la agomelatina respecto de otros antidepresivos para el tratamiento agudo del TDM e incluyeron fases de extensión de hasta 24 semanas. Los trabajos fueron a doble ciego, aleatorizados y comparativos en pacientes adultos con TDM según los criterios del DSM-IV-TR. En todos los ensayos, el criterio principal de valoración fue la modificación en la *Hamilton Depression Rating Scale* de 17 secciones (HAM-D17). En las cuatro investigaciones, los enfermos presentaban al inicio 22 puntos o más en la HAM-D17 (TDM moderado a grave); sin embargo, en uno de ellos sólo se incluyeron pacientes con 25 puntos o más, es decir con TDM grave. La fase aguda se prolongó por seis semanas en los estudios de comparación con escitalopram y sertralina, por ocho semanas en el trabajo con fluoxetina y durante 12 semanas en el otro ensayo con escitalopram.

La eficacia a largo plazo se valoró en extensiones de 24 semanas. En el 24.8% de los enfermos asignados a agomelatina y en el 22.4% de los pacientes tratados con ISRS, la dosis del antidepresivo se incrementó gradualmente (agomelatina: 25 a 50 mg; fluoxetina: 20 a 40 mg; sertralina: 50 a 100 mg y escitalopram: 10 a 20 mg). Los criterios de eficacia consistieron en los índices de respuesta (disminución en al menos 50% respecto de los valores basales en la HAM-D17) y remisión (puntaje total en la HAM-D17 de 6 puntos o menos).

La evolución también se determinó con la escala *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I). Los enfermos con TDM grave al inicio se analizaron en forma separada. Se tuvieron en cuenta los efectos adversos asociados con el tratamiento. Las diferencias entre la agomelatina y los ISRS se evaluaron con modelos de covarianza; los resultados en la CGI-I y en la

HAM-D17 (índices de respuesta y remisión) se estimaron con modelos de efectos aleatorios. En el análisis de seguridad se incluyeron 636 enfermos tratados con agomelatina y 648 pacientes asignados a ISRS.

Resultados

El puntaje de la HAM-D17 en la última valoración fue significativamente más bajo entre los enfermos tratados con agomelatina, respecto de los pacientes que recibieron ISRS; la diferencia global estimada (DGE) fue de 1.08 puntos ($p = 0.014$) en la totalidad de la cohorte y de 1.01 puntos ($p = 0.040$) en los pacientes con depresión basal grave (HAM-D ≥ 25 puntos).

Los índices de respuesta a las 24 semanas de terapia fueron sustancialmente más altos entre los enfermos que recibieron agomelatina respecto de los individuos asignados a ISRS; la DGE fue de 5.09% ($p = 0.031$) en la cohorte en total y de 5.11% en los enfermos con TDM grave ($p = 0.048$). Los índices de respuesta a las 24 semanas en los cuatro estudios fueron de 78.95%, 76%, 76.47% y 82.61% en los pacientes tratados con agomelatina, en comparación con 74.32% en los enfermos tratados con fluoxetina, 63.46% en los pacientes asignados a sertralina y 73.77% y 81.25% en los sujetos medicados con escitalopram.

Los índices de remisión en la HAM-D17 a las 24 semanas fueron numéricamente mayores en los enfermos que recibieron agomelatina; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La DGE fue de 4.12% ($p = 0.139$) en la totalidad de la cohorte y de 2.29% ($p = 0.445$) en los pacientes con TDM grave. Al final de las 24 semanas, los índices de remisión fueron de 51.42%, 55.33%, 47.06% y 65.84% en los sujetos que recibieron agomelatina en cada uno de los cuatro estudios, en comparación con 50.19% (para la fluoxetina), 51.28% (para la sertralina), 40.98% y 58.13% (para el escitalopram).

El puntaje de la CGI-I a las 24 semanas fue sustancialmente más bajo en los enfermos tratados con agomelatina, en comparación con los pacientes que recibieron ISRS. La DGE en la totalidad de la cohorte fue de 0.15 puntos ($p = 0.020$) en tanto que en los pacientes con TDM grave fue de 0.17 puntos ($p = 0.020$).

La DGE de los índices de respuesta en la CGI-I (0 a 2 puntos) al final de las 24 semanas de tratamiento fue de 3.82% y 4.41%, ($p = 0.091$ y $p = 0.08$, respectivamente) en la población en general y en los enfermos con depresión basal grave. La DGE en los índices de remisión en la CGI-I (1 punto = mejoría muy importante) al final de las 24 semanas fue de 2.09% ($p = 0.439$) en la totalidad de la cohorte y de 1.6% ($p = 0.590$) en los enfermos con depresión grave.

El 70.2% y 66.4% de los enfermos en total tratados con agomelatina e ISRS, respectivamente, completaron los seis meses de tratamiento (diferencia de 3.86%; $p = 0.138$).

Un porcentaje similar de pacientes asignados a los distintos fármacos refirió efectos adversos (65.9% entre los sujetos tratados con agomelatina respecto de 67.4% entre los individuos que recibieron ISRS). Sin embargo, los trastornos psiquiátricos fueron más frecuentes en estos últimos (13.1% en comparación con 7.6% en los pacientes tratados con agomelatina; $p = 0.001$). El 9.4% de los enfermos que recibieron ISRS y el 6.6% de los sujetos asignados a agomelatina debieron interrumpir el protocolo en forma prematura por efectos adversos ($p = 0.065$). Un porcentaje más bajo de enfermos tratados con agomelatina refirió trastornos sexuales vinculados con la terapia (1.3% en comparación con 2.9% en los sujetos asignados a ISRS; $p = 0.050$). El 3.6% y 8.7% de los hombres, en el mismo orden, presentaron trastornos sexuales ($p = 0.076$); la frecuencia, en cambio, fue similar en las mujeres de ambos grupos.

El 7.5% de los enfermos tratados con agomelatina y el 5.7%, 9.6% y 12.5% de los pacientes medicados con fluoxetina, escitalopram y sertralina, respectivamente, presentaron aumento del peso de 7 kg o más. Se produjeron incrementos de los niveles de las transaminasas a más de tres veces por encima del límite superior de normalidad en el 0.34% de los pacientes tratados con ISRS, 1.79% de los enfermos medicados con 25 mg de agomelatina y 2.61% en los sujetos asignados a 50 mg de agomelatina. La incidencia de conductas suicidas o autolesivas fue semejante en los dos grupos (0.8% en los enfermos tratados con agomelatina y 0.3% en los pacientes que recibieron placebo).

Discusión

El presente metanálisis de estudios que compararon la eficacia y seguridad de la agomelatina respecto de tres ISRS demostró una superioridad sustancial a favor de la agomelatina en términos del puntaje en la HAM-D, en el índice de respuesta en la HAM-D y en el puntaje de la CGI. También se encontraron ventajas numéricas, aunque no estadísticamente significativas, en los índices de remisión según la HAM-D y en los índices de respuesta y remisión en el CGI-I. Los beneficios de la agomelatina se comprobaron en la totalidad de la cohorte evaluada como también en los enfermos con depresión basal más grave.

Sin embargo, señalan los expertos, los índices de remisión a los 6 meses sólo fueron cercanos al 50%, un valor que confirma los resultados subóptimos de las terapias antidepresivas disponibles en la actualidad.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina y el escitalopram se han asociado con mayor eficacia en comparación con otros ISRS, al menos en los estudios a corto plazo. Por ejemplo, en un metanálisis, los índices de respuesta a las ocho semanas fueron de 63.6% para los IRSN en comparación con 59.3% para los ISRS; en otro metanálisis, los índices fueron de 62.1% para el escitalopram y de 58.3% para otros ISRS. Sin embargo, un aspecto que se plantea en el contexto de estas observaciones tiene que ver con la relevancia clínica de las diferencias encontradas en




Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

los estudios; en este sentido aún no se han establecido umbrales precisos. Más aun, sólo un 10% de los enfermos asistidos en la práctica diaria sería candidato a participar en los trabajos clínicos; por ende, los resultados de estos últimos no pueden extrapolarse automáticamente a la población general de enfermos.

El presente trabajo confirmó el excelente perfil de tolerabilidad de la agomelatina, especialmente en términos de los efectos adversos sexuales, problemas que suelen complicar la continuidad de la terapia. En esta ocasión, los trastornos sexuales fueron sustancialmente menos comunes en los enfermos tratados con agomelatina respecto de los individuos asignados a ISRS; igualmente, en dos estudios a corto plazo, la agomelatina se toleró mejor que la venlafaxina y la paroxetina. No se registraron diferencias importantes en el peso corporal, entre los sujetos de ambos grupos y la incidencia de aumentos de las transaminasas fue semejante en los dos grupos.

Conclusiones

El presente metanálisis de estudios comparativos de 24 semanas de duración indica que la agomelatina es al menos igual de eficaz que los ISRS para el tratamiento del TDM; sin embargo, los índices de interrupción por efectos adversos fueron ligeramente inferiores en los enfermos tratados con agomelatina.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/138011

4 - Agomelatina, Melatonina y Trastorno Depresivo

Norman T

Austin Hospital and University of Melbourne, Melbourne, Australia

[Agomelatine, melatonin and depressive disorder]

Expert Opinion on Investigational Drugs 22(4):407-410, Abr 2013

A pesar de que la acción directa de los fármacos sobre el ritmo circadiano tendría efectos antidepresivos, la sola acción sobre este ritmo no sería suficiente. La agomelatina, además de normalizar el ritmo circadiano, tendría una acción antagonista 5HT_{2C} que le permitiría aliviar los síntomas depresivos.

En un estudio reciente, se propuso que la normalización del ritmo circadiano (RC) resultaría terapéutica en el alivio de los síntomas presentes en el trastorno depresivo mayor (TDM). Actualmente ha aumentado el interés sobre las anormalidades del RC y el TDM, ya que la agomelatina (AGOM) ha resultado eficaz en el tratamiento de este cuadro. La eficacia de la AGOM como antidepresivo fue demostrada en múltiples ensayos y publicaciones. Un beneficio de este fármaco sería la ausencia de efectos adversos graves, al menos en dosis de hasta 50 mg/día. Estas características harían de éste un fármaco ideal en la

mayoría de los TDM. De todas formas, a través de la experiencia clínica se encontraron defectos del fármaco. Entre ellos, un inicio tardío de su acción, la falta de eficacia en todos los pacientes y la posible aparición de efectos adversos graves como la toxicidad hepática. Una característica para destacar de la AGOM es su mecanismo de acción, ya que es diferente al del resto de los fármacos que actúan sobre agentes monoaminérgicos. De todas maneras, el uso de la AGOM como droga de primera línea en el tratamiento de la depresión es polémico.

Ritmo circadiano y depresión

Hace siglos se sugirió una relación entre la depresión y la alteración endógena del RC. Igualmente, la información que confirmara esta aparente relación no fue evaluada hasta el siglo XX con la aparición de los avances tecnológicos. Entre las características que apuntan a una relación entre el trastorno depresivo y las alteraciones del RC se destacan la variación anímica durante el día del trastorno depresivo, con una mejoría notoria hacia la tarde, y el despertar temprano característicos de la depresión. En estudios recientes se demostró una asociación entre el desajuste del RC y la gravedad de la depresión; se plantea que cuanto más demorado se encuentra el ciclo, mayores son los síntomas de la enfermedad. Además, la alteración del reloj interno y de las horas de sueño son depresógenas en pacientes vulnerables.

El autor sugiere también que las alteraciones del RC, podrían ser diferentes para los subtipos de trastorno depresivo. Asimismo, destaca que la secreción de melatonina se encuentra afectada por ciertos fármacos, como las benzodiazepinas y los beta bloqueantes. Por lo tanto, el descenso en la secreción nocturna de melatonina en la depresión podría deberse al uso de hipnóticos.

A nivel biológico, no se ha podido demostrar en forma fehaciente una asociación entre el polimorfismo de los genes que regulan el RC y el diagnóstico de depresión, aunque hay dos líneas de información que sugieren esta relación: por un lado, la asociación del polimorfismo de algunos genes circadianos y algunas características de la depresión como la edad de comienzo, la actividad diurna y el insomnio; y por otro lado, los efectos de los fármacos antidepresivos en la expresión de los genes circadianos. En un estudio reciente se sugirió una asociación entre los haplotipos en los genes *cry1* y *npas2* y la depresión mayor unipolar. En esa investigación se apoya de cierta manera la vinculación de las variaciones del RC con la depresión; asimismo, se planteó que estas alteraciones representarían al menos un factor de vulnerabilidad para esta enfermedad. Una de las mayores dificultades en los estudios genéticos se debe a la multicausalidad del trastorno depresivo.

Los estudios sobre expresión genética han demostrado que la administración repetida de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) produce efectos sobre los genes reloj en el hipocampo y en el estriado de ratones. Dado el papel

aparente del hipocampo en la mediación de los efectos antidepresivos, los cambios observados en esta región serían de particular relevancia. El autor aclara que los cambios se detectaron luego de la administración repetida de los fármacos, lo cual es de importancia para los efectos terapéuticos de estas drogas.

Anatómicamente, el núcleo supraquiasmático (NSQ) es el marcapasos del RC. Las lesiones bilaterales en el NSQ en ratas tuvieron un efecto antidepresivo. De todas maneras, en un estudio se evaluaron también lesiones del NSQ y éstas no fueron protectoras de los síntomas depresivos. Por lo tanto, este núcleo podría ser importante en la mediación de los efectos de los antidepresivos y, posiblemente, en la depresión.

¿Resulta antidepresiva la manipulación del RC?

Las presuntas anormalidades del RC en la depresión podrían sugerir que los efectos antidepresivos serían alcanzados mediante la resincronización del ritmo. La melatonina, la terapia lumínica y la AGOM pueden cambiar el RC. En relación con la AGOM, los efectos antidepresivos no se deben únicamente al cambio del ritmo. En estudios preclínicos, tanto el agonismo MT1 y MT2, como el antagonismo 5-HT_{2C} son esenciales en la actividad antidepresiva de la AGOM. En la mayoría de estos ensayos, la AGOM fue superior a la melatonina. Aún más, en algunos estudios la AGOM fue superior al S-32006, un antagonista selectivo del 5-HT_{2C}.

Los posibles biomarcadores de la actividad antidepresiva en los roedores fueron sobre la actividad melatonérgica y serotoninérgica. Con el uso de la mayoría de los antidepresivos eficaces hay un aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por su sigla en inglés) del hipocampo. Esto se ha demostrado también con la administración de AGOM, no así con la de melatonina y S-32006. Estos resultados apoyan el papel de ambas acciones en la mediación de los efectos antidepresivos.

Opinión de expertos

El autor aclara que aún no está demostrado que la AGOM sea el prototipo de una nueva generación de antidepresivos cuyo principal mecanismo de acción sea la normalización del RC. De todas maneras, la sola acción de la AGOM sobre el RC no es suficiente para aliviar los síntomas de la depresión. Al menos en los estudios preclínicos se destaca la acción antagonista 5HT_{2C}. Esto se refuerza con la falta de acción antidepresiva de la melatonina. No obstante, faltan ensayos clínicos que puedan probar esta actividad.

A pesar de que la acción directa de los fármacos sobre el RC tendría efectos antidepresivos, aún no existen moléculas capaces de producir esto. El autor agrega que faltarían acciones farmacológicas adicionales para producir la actividad antidepresiva. Si bien todavía se desconocen qué propiedades adicionales aplicarían, sería necesaria alguna acción

monoaminérgica. Por lo menos esto último fue lo que se logró poner de manifiesto en los estudios con AGOM.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/138001

5 - Un Estudio Traslacional Realizado en Roedores sobre los Sesgos Afectivos en Caso de Depresión y Tratamiento Antidepresivo

Stuart S, Butler P, Robinson E y colaboradores

University of Bristol, Bristol, Reino Unido

[A Translational Rodent Assay of Affective Biases in Depression and Antidepressant Therapy]

American College of Neuropsychopharmacology, 44^o Annual Meeting 38(9):1625-1635, Ago 2013

Los sesgos afectivos cognitivos positivos y negativos contribuyen a la modificación del estado de ánimo inducida por las drogas o el estrés. Asimismo, existen mecanismos cognitivos neuropsicológicos que influyen sobre la eficacia antidepresiva de los fármacos.

Los modelos con animales de experimentación disponibles para la investigación de las características biológicas de los trastornos afectivos y el tratamiento de las personas que los padecen son limitados. Esto impide la realización de investigaciones rentables y la creación de estrategias terapéuticas más ventajosas en comparación con las existentes. Gracias a los avances recientes en el campo de la evaluación cognitiva neuropsicológica de la depresión es posible crear modelos de investigación traslacionales en especies no humanas.

Gracias a la investigación cognitiva neuropsicológica pudo apreciarse que los trastornos afectivos se asocian con sesgos negativos del procesamiento emocional y cognitivo. Los sesgos cognitivos negativos se observaron tanto en pacientes depresivos como en presencia de vulnerabilidad para presentar depresión. También se halló que el tratamiento antidepresivo agudo y a corto plazo induce un cambio positivo del procesamiento emocional y que la administración aguda de antidepresivos puede modificar la memoria autobiográfica asociada con las experiencias personales. Estos y otros hallazgos permiten indicar la existencia de mecanismos cognitivos específicos importantes en términos de aparición, permanencia y tratamiento de la depresión. Además, brindan un nuevo paradigma para la evaluación sistemática del empleo de antidepresivos en los seres humanos y para la realización de estudios en animales de experimentación.

Los sesgos afectivos tienen lugar tanto en los seres humanos como en otras especies. En el presente estudio se realizó una prueba de sesgo afectivo con el fin de evaluar si las drogas que influyen sobre el sesgo afectivo en seres humanos tienen los mismos efectos en roedores.



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Se utilizaron seis cohortes de 16 ratas macho de 300 a 350 gramos, organizadas en grupos de 2 a 4 y albergadas en condiciones controladas de temperatura, luz y oscuridad. Todas las pruebas conductuales fueron realizadas durante la fase activa de los animales. La etapa inicial de entrenamiento se aplicó con el fin de que cada rata fuera capaz de encontrar e ingerir gránulos en recipientes con arena. En la prueba de sesgo afectivo efectuada las ratas fueron expuestas a dos experiencias positivas diferentes durante las sesiones de aprendizaje por discriminación. Las pruebas fueron realizadas en diferentes días, en condiciones naturales o en presencia de manipulación farmacológica o del estado afectivo. El sesgo afectivo fue cuantificado mediante una prueba de preferencia en la cual se presentaron sustratos de recompensa para evaluar la elección de los animales. El valor absoluto de la experiencia se mantuvo constante mientras que el resto de los factores fueron contrabalanceados, con lo cual cualquier sesgo de recuerdo se atribuyó al tratamiento. La validez predictiva de la prueba se evaluó mediante la administración de drogas con diferentes efectos sobre los estados afectivos. Finalmente, se evaluaron los sesgos afectivos mediante la manipulación psicológica del estado afectivo junto con la evaluación de los mecanismos implicados en la consolidación de la memoria.

El protocolo incluyó cuatro sesiones apareadas seguidas por una prueba de elección. En cada sesión, las ratas debían elegir uno de dos recipientes y localizar un gránulo azucarado a modo de recompensa. En cada prueba, sólo uno de los recipientes contenía un sustrato de recompensa, en tanto que el otro recipiente contenía un sustrato neutro. Las ratas fueron posicionadas frente a ambos recipientes para que escogieran en cuál escharbar para encontrar los gránulos. La prueba se consideró correcta si las ratas elegían cavar en el recipiente que contenía el sustrato de recompensa. Además se registró la latencia de excavación. La sesión se consideró completa una vez que cada rata efectuó seis pruebas correctas en forma consecutiva.

El tratamiento farmacológico o con excipientes se administró por vía sistémica antes del inicio de las pruebas. Las drogas empleadas fueron fluoxetina, citalopram, reboxetina, venlafaxina, clomipramina, diazepam, morfina, nicotina, cocaína, anfetamina, alcohol, rimonabant, agomelatina y aprepitant. Los animales fueron evaluados en condiciones de aislamiento e interacción con otras ratas.

En coincidencia con lo esperado, las ratas eligieron el sustrato asociado con el mayor nivel de recompensa en forma significativamente más frecuente en comparación con la elección del sustrato neutro. El tratamiento agudo con el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) fluoxetina indujo un sesgo positivo significativo. Lo mismo se observó ante la administración de citalopram. Cada animal presentó diferentes niveles de sensibilidad a los ISRS. Pudo observarse que la capacidad para inducir un sesgo afectivo positivo dependió de la dosis de las drogas administradas.

Tanto el inhibidor de la recaptación de noradrenalina reboxetina, como el inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) venlafaxina indujeron un sesgo afectivo significativo en las ratas. No obstante, el estudio también fue sensible al efecto de las drogas con mecanismos de acción no monoaminérgicos, ya que la agomelatina, un agonista melatoninérgico y antagonista serotoninérgico 5HT_{2C}, indujo un sesgo afectivo positivo significativo. En cambio, el antagonista del receptor de neuroquinina aprepitant tuvo un nivel bajo de eficacia. De hecho, la droga aumentó significativamente la latencia de elección. El resto de las drogas no afectaron el aprendizaje por discriminación ni la motivación.

El empleo de rimonabant, un antagonista y agonista inverso del receptor cannabinoide tipo 1, se asoció con la realización de una cantidad significativamente menor de elecciones, lo cual indicó un sesgo afectivo negativo. Mientras que el empleo de dosis bajas de la droga se asoció con una tendencia de sesgo afectivo positivo, la administración de dosis elevadas indujo un sesgo negativo significativo. El rimonabant no tuvo efecto significativo sobre el aprendizaje por discriminación. El diazepam no indujo un sesgo significativo de recuerdo, aunque administrado en dosis elevadas se asoció con un aumento significativo de la latencia de elección. Las drogas de abuso no generaron un sesgo afectivo positivo o negativo significativo. La morfina y el alcohol indujeron un aumento significativo de la latencia de elección, posiblemente vinculado con su efecto sedativo. Los animales tratados con dosis altas de anfetamina o cocaína no lograron completar las pruebas, en tanto que la mirtazapina y la clomipramina generaron un sesgo positivo.

La inducción de un estado afectivo negativo agudo mediante aislamiento y generación de estrés se asoció con la realización de una cantidad significativamente inferior de elecciones. Dicho efecto se asemejó al observado mediante la manipulación farmacológica. Por el contrario, las ratas efectuaron una cantidad significativamente superior de elecciones al exponerse a un entorno enriquecido desde el punto de vista social. Por último, la estimulación social indujo un sesgo afectivo positivo similar frente al observado ante la administración de tratamiento antidepressivo.

De acuerdo con los resultados de la prueba de sesgo afectivo llevada a cabo, el tratamiento agudo con antidepressivos genera un sesgo afectivo positivo significativo. Este resultado coincidió con lo observado en voluntarios sanos. Los sesgos positivos fueron significativos y similares al administrar antidepressivos típicos y atípicos. Dicho efecto tuvo lugar al administrar fluoxetina, citalopram, clomipramina, reboxetina o venlafaxina. No obstante, los ISRS tuvieron una curva de efecto con forma de campana, lo cual se vincularía con una tendencia ansiogénica ante la administración de dosis elevadas. Además, la fluoxetina tuvo una eficacia relativa superior en comparación con el citalopram, posiblemente debido a las diferencias farmacocinéticas entre ambas drogas.

Concretamente, la vida media del citalopram es corta en comparación con la vida media de la fluoxetina. El sesgo afectivo positivo también tuvo lugar ante la administración de agomelatina y mirtazapina, pero no se observó al administrar aprepitant, posiblemente debido a la falta de eficacia antidepressiva de esta última droga. Al igual que los antidepressivos, el entorno enriquecido indujo un sesgo positivo significativo.

Tanto el tratamiento con determinados fármacos como la inducción afectiva negativa no farmacológica generaron sesgos afectivos negativos. En estudios efectuados con seres humanos tratados con las mismas drogas empleadas en el presente estudio también se observaron síntomas afectivos negativos. Asimismo, se halló una asociación entre el estrés psicosocial y la aparición de depresión. La información disponible sobre el rimonabant indica que su administración aumenta el riesgo de depresión y suicidio en algunos pacientes, lo cual coincide con los resultados obtenidos en el presente estudio. En consecuencia, es posible que los modelos efectuados en animales de experimentación permitan predecir el riesgo de efectos adversos psiquiátricos asociados con la administración de una droga determinada.

En otros estudios se observó que los pacientes con depresión presentan anhedonia y disminución de la motivación para participar de actividades. Esto coincide con lo observado en el presente estudio ante la manipulación del estrés psicosocial.

La administración de antidepressivos requiere un tiempo para lograr el aprendizaje de nuevas experiencias positivas y la modificación del estado de ánimo. Los resultados obtenidos permiten indicar que el tratamiento agudo también tiene efectos sobre la memoria vinculada con experiencias positivas y sesga el modo de almacenamiento a largo plazo, lo cual influye sobre la conducta. Puede sugerirse que el estado afectivo resulta de mecanismos neuroquímicos que modulan la consolidación de la memoria. Dada la similitud entre los efectos de las drogas y de la manipulación psicosocial, es posible que los cambios neuroquímicos inducidos por las drogas sean similares a los efectos naturales de los estados afectivos. La importancia de sistema serotoninérgico puede apreciarse si se considera el perfil farmacológico de las drogas utilizadas en el presente estudio.

Las pruebas realizadas brindan la posibilidad de evaluar el sesgo afectivo cognitivo en animales de experimentación con un nivel adecuado de validez predictiva. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan comprender mejor los mecanismos implicados en los efectos observados, así como evaluar otros antidepressivos y estrategias para la manipulación negativa del estado afectivo. Puede concluirse que los sesgos afectivos positivo y negativo inducidos en el presente estudio reflejan los efectos sobre la depresión observados ante la administración de las mismas drogas en seres humanos. Por lo tanto, la prueba efectuada tiene tanto validez traslacional como predictiva. Es posible sugerir que los sesgos afectivos cognitivos

contribuyen con la modificación del estado de ánimo inducida por las drogas o el estrés y que existen mecanismos cognitivos neuropsicológicos que influyen sobre la eficacia antidepressiva de las drogas.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138003



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

6 - Es Importante Conocer las Características Psicométricas de los Instrumentos de Evaluación Psiquiátrica

Journal of Affective Disorders, Jun 2013

La prevalencia del trastorno depresivo mayor en individuos de 65 años en adelante oscila entre el 1% y el 5%. Además, cerca del 20% de los ancianos residentes en la comunidad presentan síntomas depresivos cuyas consecuencias negativas son significativas a pesar de no constituir un trastorno depresivo mayor. Lo antedicho pone de manifiesto la utilidad de contar con una herramienta de evaluación dimensional para conocer la gravedad de la sintomatología depresiva.

El módulo de depresión del *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) es una herramienta autoaplicada que puede utilizarse en la población general y clínica. Una característica positiva del PHQ-9 es su unidimensionalidad, ya que permite calcular el puntaje total obtenido e interpretarlo. Además, el PHQ-9 es considerado fiable y válido. El estudio de la teoría clásica de los tests (TCT) indicó que los resultados del PHQ-9 no se modifican según la edad y el sexo de los individuos. La teoría de respuesta al ítem (TRI) incluye el modelo de Rasch y puede utilizarse para evaluar los instrumentos empleados para diagnosticar la depresión. Por ejemplo, el análisis del funcionamiento diferencial de los ítems (FDI) permite conocer los sesgos resultantes de la aplicación de los ítems según las características de los individuos evaluados. Esto es importante, ya que, en la práctica clínica, puede tener consecuencias sobre la estimación de la prevalencia de una enfermedad o el diagnóstico efectuado.

En la actualidad existen controversias sobre la calidad psicométrica del PHQ-9 aplicado a la población anciana. La coexistencia de síntomas somáticos y depresivos contribuye con la dificultad para evaluar a los ancianos. Por este y otros motivos, se cuestiona la posibilidad de contar con una herramienta para la evaluación de la depresión en ancianos que no arroje datos sesgados. Este tema puede esclarecerse mediante la aplicación de modelos TRI como el análisis de Rasch.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las propiedades psicométricas del PHQ-9 en la población alemana de 60 años en adelante, mediante un análisis de Rasch.

En el presente estudio, se incluyeron 1 631 individuos de 60 a 85 años, el 53.5% de los cuales eran de sexo femenino. Para evaluar la depresión, se aplicó el PHQ-9. La morbilidad somática se evaluó mediante un cuestionario autoaplicado diseñado sobre la base de 24 enfermedades crónicas frecuentes. Además, todos los

participantes completaron un cuestionario destinado a recabar información sociodemográfica.

Los datos obtenidos se analizaron mediante un modelo de Rasch. En primer lugar, se evaluó la unidimensionalidad del PHQ-9 mediante un análisis factorial confirmatorio (AFC). En segundo lugar, se evaluaron las suposiciones derivadas del modelo de Rasch. Este último análisis incluyó la valoración del ordenamiento ascendente de las categorías de respuesta que, en el caso del PHQ-9, incluye el empleo de una escala de tipo Likert de 4 puntos (0, 1, 2 y 3) para cada ítem. También, se consideró la ausencia de un funcionamiento diferencial de los ítems, la independencia local y la unidimensionalidad, la adecuación de los ítems y la fiabilidad.

La evaluación de la unidimensionalidad del PHQ-9 indicó que la adecuación del modelo no fue suficiente. La exclusión del ítem 8, debido a los errores asociados, mejoró la adecuación del modelo en forma notoria. La adecuación global e incremental del modelo modificado fue buena, aunque la fiabilidad correspondiente al ítem 9 no alcanzó el nivel esperado. Si bien no se pudo confirmar la unidimensionalidad del PHQ-9, se prosiguió con el análisis de Rasch.

La evaluación de las suposiciones derivadas del modelo de Rasch tuvo lugar mediante el empleo de la versión del PHQ-9 de 8 ítems. El ordenamiento ascendente de las categorías de respuesta correspondientes a cada ítem reveló que la categoría 3 sólo fue señalada por menos de 10 participantes. Además, se encontró un FDI vinculado con el sexo para los ítems 3 y 6 del PHQ-9. En este caso, las mujeres obtuvieron puntajes superiores en el ítem 3 y los hombres obtuvieron puntajes superiores en el ítem 6 sin importar la gravedad real de la depresión. No se halló dependencia local al considerar todos los ítems, lo cual se acompañó por la confirmación de su unidimensionalidad. La adecuación general de los ítems al modelo no fue apropiada e indicó que los ítems del PHQ-9 no fueron lo suficientemente adecuados para la evaluación de la población de interés. Finalmente, el análisis de la fiabilidad del cuestionario indicó un nivel moderado de coherencia interna.

En general, el PHQ-9 es utilizado como un parámetro dimensional y la sumatoria del puntaje correspondiente a cada ítem es considerada un indicador de la gravedad de la depresión. No obstante, los resultados obtenidos no permitieron corroborar la unidimensionalidad de la versión original del PHQ-9 al ser aplicado a la población general de individuos mayores de 60 años. Además, si bien el PHQ-9 incluye una escala de tipo Likert de 4 puntos para cada ítem, menos del 1% de los participantes señaló la opción 3. Esto coincide con la frecuencia baja de síntomas depresivos graves en la

población general y podría ser aplicable a los individuos ancianos.

Los resultados obtenidos no indicaron un funcionamiento diferencial de los ítems en presencia de multimorbilidad, lo cual indica que el PHQ-9 permitiría estimar el nivel de depresión en forma válida en ancianos sin importar la comorbilidad con otras enfermedades. Tampoco se encontró un funcionamiento diferencial según la edad, lo cual indica que el PHQ-9 puede utilizarse en pacientes de diferentes edades. No obstante, se observó un funcionamiento diferencial según el sexo para los ítems 3 y 6. En este sentido, las mujeres presentaron una probabilidad mayor de referir alteraciones del sueño en comparación con los hombres con el mismo nivel de depresión. En cambio, los hombres tuvieron una probabilidad mayor de sentimientos de culpa en comparación con las mujeres con el mismo nivel de depresión. Si dichas diferencias relacionadas con el sexo son confirmadas en estudios adicionales, será necesario definir valores específicos para los hombres y las mujeres ante la aplicación del PHQ-9.

La falta de adecuación apropiada de los ítems del PHQ-9 requiere confirmación mediante estudios adicionales. Los ítems que presentaron falta de adecuación fueron los correspondientes al sentimiento de depresión, el sueño y la ideación suicida, es decir, los ítems 2, 3 y 9, respectivamente. Es posible que la depresión en ancianos residentes en la comunidad se asocie principalmente con pérdida de interés, afectación del sueño, disminución de la energía y de la concentración, lo cual debe ser corroborado mediante estudios adicionales. La asociación entre el ítem 9 y la dimensión latente de depresión fue limitada, lo cual indica que la ideación suicida podría considerarse una entidad nosológica separada. Esto también fue sugerido por otros autores.

Entre las limitaciones del presente estudio se menciona la evaluación de individuos residentes en la comunidad y capaces de responder al cuestionario aplicado. En consecuencia, los resultados no se aplicarían a ancianos internados o con discapacidades graves. Además, la limitación mencionada podría generar una subestimación de la morbilidad. Finalmente, se destaca que una proporción significativa de los participantes no estaban deprimidos o sólo presentaban depresión leve, con lo cual obtuvieron un puntaje igual a cero en la mayoría de los ítems del PHQ-9.

Los resultados obtenidos permiten indicar que el PHQ-9 presenta defectos psicométricos graves como la violación de la suposición de unidimensionalidad, el funcionamiento diferencial de ítems relacionado con el sexo y la adecuación insuficiente al modelo de Rasch. En consecuencia, a la hora de evaluar la información obtenida en la población general de ancianos, el PHQ-9 no debe considerarse un parámetro dimensional, ya que las limitaciones observadas impiden calcular e interpretar un puntaje total.

Los autores sugieren que esta herramienta se utilice con fines diagnósticos. De todos modos, es

necesario contar con estudios adicionales que permitan corroborar los resultados obtenidos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137730

7 - La Disminución de la Prevalencia de los Trastornos del Estado de Ánimo al Avanzar la Edad no se Asocia con un Error de Evaluación

Journal of Affective Disorders, Jun 2013

La presencia de trastornos mentales afecta la salud física y la calidad de vida de los ancianos. Según los resultados de diferentes estudios, los ancianos tienen un riesgo elevado de depresión. El nivel de depresión en esta población podría ser similar en comparación con los individuos más jóvenes. No obstante, en otros estudios se encontró que la prevalencia de trastornos mentales, como la depresión y la ansiedad en la población anciana, es relativamente inferior en comparación con lo observado en poblaciones más jóvenes. La heterogeneidad de los hallazgos disponibles podría vincularse con cuestiones diversas. Por ejemplo, los ancianos manifestarían la sintomatología psicológica en menor medida en comparación con la sintomatología somática. También, se sugiere que los parámetros de evaluación disponibles son menos fiables al ser aplicados a la población con trastornos mentales y comorbilidades somáticas. No obstante, esto no permite explicar la baja prevalencia de ansiedad en ancianos con niveles elevados de síntomas somáticos.

Es posible que algunos parámetros de evaluación arrojen resultados diferentes según la edad de los pacientes evaluados, lo cual podría generar una disminución aparente de las prevalencias observadas en ancianos. De hecho, se sugirió que los pacientes ancianos deben ser evaluados con herramientas adaptadas a la edad. Esta adaptación impediría la comparación de los índices de prevalencias obtenidos en diferentes grupos etarios. En consecuencia, es necesario contar con instrumentos de evaluación válidos y fiables al ser aplicados en poblaciones pertenecientes a diferentes grupos etarios.

La *Clinical Interview Schedule Revised* (CIS-R) se utiliza para la evaluación del estado mental de los individuos no psicóticos. Si bien es una herramienta breve, permite evaluar diferentes dominios sintomáticos de manera que es posible realizar un análisis factorial asociado con su aplicación. En el presente estudio, se evaluó si los ítems de la CIS-R funcionan en forma diferente según la edad, de manera tal de arrojar prevalencias bajas en la población de ancianos en comparación con lo observado en individuos más jóvenes.

Se utilizó la información obtenida en 2007 en el *English Adult Psychiatric Morbidity Survey* (APMS), un estudio llevado a cabo en 7 403 individuos de 16 años en adelante. Todos los participantes habían sido evaluados mediante la CIS-R con el fin de identificar

los síntomas no psicóticos presentes durante la semana anterior al inicio del estudio. Los autores evaluaron la estructura factorial de este instrumento, la cual incluye 14 síntomas. Cada síntoma recibe un puntaje de 0 a 4, con excepción de las ideas depresivas que pueden puntuarse de 0 a 5. Los autores evaluaron los puntajes en forma continua y dicotómica. En este último caso, se consideró un límite de 2 puntos para definir la presencia o la ausencia del síntoma en cuestión. El cuestionario fue dividido en secciones destinadas a definir la presencia de un determinado síntoma durante el último mes. La identificación de un síntoma dio lugar a una evaluación más profunda destinada a conocer las características de éste y asignarle un puntaje.

El modelo considerado incluyó covariables, como la edad, el sexo y el cociente intelectual. Los autores evaluaron la información mediante un análisis factorial confirmatorio que incluyó 4 modelos. En el modelo 1, se relacionaron los 14 puntajes continuos correspondientes a los 14 síntomas incluidos en la CIS-R con el factor "neuroticismo". En el modelo 2, se analizaron dichos puntajes con los factores "ansiedad" y "depresión". En los modelos 3 y 4, se consideraron los puntajes en forma dicotómica y se analizó su asociación con el factor "neuroticismo" (modelo 3) y con los factores "ansiedad" y "depresión" (modelo 4). Los modelos resultantes del análisis factorial confirmatorio se utilizaron para realizar un análisis mediante un modelo de múltiples indicadores y múltiples causas (MIMIC).

La realización de un análisis factorial confirmatorio permitió apreciar que los modelos 3 y 4 fueron los que mejor se adecuaron a la información. Dichos modelos se asociaron con cargas de factores sólidas y positivas. El modelo 4 incluyó una correlación entre factores muy elevada, que indicó una similitud notoria entre ambos factores. En consecuencia, el modelo 3 fue el más adecuado y se escogió como modelo estructural para la realización del análisis MIMIC.

Mediante el modelo MIMIC, se analizó la relación entre la edad, el sexo y el cociente intelectual y el factor "neuroticismo". Como resultado se halló que las mujeres presentaron una probabilidad significativamente superior de obtener puntajes elevados correspondientes al neuroticismo en comparación con los hombres. En cambio, la edad mayor o igual a 65 años se asoció con la obtención de puntajes significativamente inferiores correspondientes al neuroticismo. Finalmente, el cociente intelectual bajo se asoció con una probabilidad elevada de neuroticismo. La inclusión de las 3 covariables disminuyó la adecuación del modelo, pero las cargas factoriales fueron sólidas, positivas y estadísticamente significativas. Por último, un análisis adicional permitió apreciar que, para un valor determinado de neuroticismo, los individuos de 65 años en adelante tuvieron una probabilidad menor de presentar irritabilidad, fobia y preocupación en comparación con los individuos más jóvenes. No obstante, presentaron un nivel superior de fatiga, preocupación por la salud física y trastornos del sueño.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la CIS-R tiene un nivel adecuado de coherencia interna, tanto en adultos jóvenes como en adultos mayores. Si bien los adultos mayores obtuvieron puntajes inferiores correspondientes al neuroticismo, el tipo de síntomas que presentaron difirió en comparación con los adultos jóvenes. Concretamente, la edad mayor se asoció con una probabilidad superior de fatiga, trastornos del sueño y preocupaciones vinculadas con problemas de salud física. Se sabe que la prevalencia de insomnio aumenta con la edad, al igual que la preocupación por cuestiones somáticas. La depresión se relaciona con el funcionamiento intelectual, lo cual permite explicar la asociación entre el cociente intelectual bajo y el puntaje elevado correspondiente al neuroticismo observada en el presente estudio.

Entre las limitaciones de este análisis se destaca, en primer lugar, que sólo se consideraron las diferencias entre los individuos menores o mayores de 65 años, aunque es posible que existan diferencias adicionales al considerar a la población de todavía mayor edad. En segundo lugar, no se aplicó un parámetro fiable para la evaluación del deterioro cognitivo, a pesar de la asociación entre este último y síntomas, como la depresión, la irritabilidad, la ansiedad y el insomnio. Por último, los resultados obtenidos no pueden generalizarse a poblaciones de individuos internados.

La edad avanzada se asoció con un puntaje inferior correspondiente al neuroticismo, lo cual coincide con la prevalencia inferior de trastornos mentales en dicho grupo etario. No obstante, los síntomas que contribuyen con la presencia de neuroticismo diferirían según la edad. Los autores consideran que la CIS-R es una herramienta fiable para evaluar la presencia de ansiedad y depresión en individuos de diferentes edades. En consecuencia, podría no ser necesario contar con instrumentos específicos según la edad para efectuar una evaluación y un diagnóstico fiables de los pacientes con ansiedad o depresión. Por último, la disminución de la prevalencia de trastornos del estado de ánimo a medida que avanza la edad no puede atribuirse a un error de evaluación.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resicic.php/137983

8 - Efectos de la Quetiapina en Pacientes Ancianos con Depresión Mayor

Journal of Affective Disorders, Jun 2013

En dos estudios de Europa y Asia, la prevalencia de trastorno depresivo mayor (TDM) en las personas de 65 años o más fue de 4.3% y 5.4%, respectivamente. En estos enfermos, los síntomas depresivos a menudo se acompañan de manifestaciones somáticas, desesperanza y ansiedad. El TDM en los sujetos de edad avanzada representa un problema importante en términos de salud pública y se asocia con deterioro sustancial de la calidad de vida. Sin embargo, no es

infrecuente que el trastorno pase inadvertido o que las manifestaciones clínicas se atribuyan al propio proceso de envejecimiento.

Al igual que los enfermos con otros trastornos crónicos, por ejemplo diabetes y artritis, el TDM compromete sustancialmente el desempeño funcional, físico y social. El TDM a menudo se asocia con trastornos del sueño; de hecho estos últimos representan uno de los nueve criterios del TDM según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (DSM-IV TR). A su vez, los trastornos del sueño aumentan considerablemente el riesgo de depresión en el futuro.

Dos estudios previos en adultos con depresión bipolar y trastorno de ansiedad generalizada revelaron la eficacia del tratamiento con quetiapina, en términos de la calidad del sueño y la mejora de la calidad de vida. Otra investigación multicéntrica con enfermos con TDM sugirió la utilidad de la quetiapina de liberación prolongada (LP), administrada una vez por día; otras investigaciones confirmaron la eficacia de la quetiapina LP, en dosis de 50 a 300 mg/día, en pacientes de 18 a 65 años con TDM. La eficacia y tolerabilidad de la quetiapina LP han sido analizadas en el contexto del *Global Clinic Development Program*, en pacientes de edad avanzada. En comparación con el placebo, en el estudio de Katila y colaboradores, de 2012, la terapia con quetiapina LP en dosis de 50 a 300 mg/día se asoció con mejora significativa de los síntomas depresivos, a partir de la primera semana del tratamiento. El perfil de seguridad de la quetiapina LP en los ancianos ha sido similar al referido en los enfermos más jóvenes. El objetivo del presente estudio prospectivo en pacientes de edad avanzada con TDM fue evaluar las variables evolutivas referidas por el enfermo (*patient-reported outcome*) sobre los efectos del tratamiento con quetiapina LP en términos de la calidad del sueño y la calidad de vida, a partir de los datos del trabajo de Katila y colaboradores.

La investigación de fase III, de once semanas de duración, tuvo un diseño multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. Los enfermos fueron tratados durante nueve semanas y controlados por dos semanas adicionales. Para el estudio se reclutaron pacientes de ambos sexos, de 66 años o más con diagnóstico de TDM según los criterios del DSM-IV, confirmado con la *Mini-International Neuropsychiatric Interview*.

Los pacientes debían presentar 22 puntos o más en la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D) y 2 puntos o más en la sección 1 de la HAM-D (depresión) al momento del reclutamiento. En cambio, fueron excluidos los sujetos con 25 puntos o menos en la *Mini-Mental State Examination*, con diagnóstico de demencia o deterioro cognitivo leve (según el DSM-IV) y con otras anormalidades psiquiátricas, diagnosticadas en el transcurso de los seis meses previos al estudio, entre

otros criterios de exclusión. Tampoco se incluyeron los pacientes en quienes el episodio actual de depresión llevaba menos de cuatro semanas o más de doce meses de evolución.

Los participantes fueron aleatoriamente asignados al tratamiento con quetiapina LP o placebo. Los primeros recibieron dosis flexibles de quetiapina LP (50 a 300 mg diarios); el tratamiento se inició con 50 mg diarios entre los días 1 y 3, con aumentos progresivos hasta llegar a 300 mg/día en el día 22. Sin embargo, la dosificación final dependió de la eficacia y tolerabilidad; de hecho, no fue requisito que todos los enfermos recibieran la dosis final de 300 mg/día. Durante la investigación no se permitió el uso de otros psicotrópicos; en cambio, los enfermos pudieron continuar con la medicación para el insomnio y con los fármacos utilizados para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales.

El criterio principal de valoración en el estudio original fue la modificación en el puntaje global de la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) desde el inicio hasta la novena semana de terapia. Los parámetros secundarios de eficacia incluyeron los cambios en la sección 4 de la MADRS (sueño reducido) y en las secciones 4 a 6 (insomnio temprano, en la parte media del sueño o insomnio tardío).

Las variables evolutivas referidas por el enfermo incluyeron la calidad de vida y el nivel de disfrute y satisfacción, valorados con el *Quality of Life and Satisfaction Questionnaire Short Form* (Q-LES-Q-SF) al inicio y en las semanas 4 y 9. Se consideró el porcentaje del puntaje máximo total (secciones 1 a 14) y de las secciones 15 (satisfacción con la medicación) y 16 (satisfacción global). Cada dominio del cuestionario se valoró con escalas de Likert de cinco puntos. Se evaluaron los cambios en los puntajes desde el inicio hasta la semana 9 de tratamiento.

La calidad del sueño se determinó con el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), en forma basal y en las semanas 4 y 9. Las siete secciones del PSQI: calidad del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficacia, trastornos del sueño, utilización de medicación para dormir y disfunción diurna, se valoraron con escalas de 0 (sin dificultades) a 3 puntos (dificultades importantes). El puntaje global menor de 5 sugiere sueño de buena calidad. Se tuvieron en cuenta los efectos adversos asociados con la medicación.

El análisis de eficacia de efecto en la población con intención de tratar (PIT) modificada, es decir en los enfermos que recibieron una o más dosis de la medicación asignada y para quienes se dispuso de una o más valoraciones posteriores al reclutamiento. Para los datos faltantes se utilizaron análisis con arrastre por extrapolación de la última observación. Las comparaciones estadísticas se realizaron con modelos ANCOVA.

La muestra de estudio abarcó 338 enfermos asignados a placebo (n = 172) o quetiapina LP (n = 166). La PIT incluyó 335 pacientes. Las características clínicas y demográficas basales fueron semejantes en los enfermos de ambos grupos; la edad



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

promedio de los pacientes asignados a quetiapina LP y placebo fue de 71.3 años y 71.2 años, respectivamente. En el mismo orden, el 18.9% y 19.9% de los enfermos tenían más de 75 años. Los grupos también fueron comparables en términos del puntaje basal en la MADRS, HAM-D, Q-LES-Q-SF y PSQI. La mediana de la dosis de quetiapina LP fue de 158.7 mg (50 a 253 mg). El 17.5%, 59% y 23.5% de los enfermos asignados a quetiapina LP recibieron menos de 100 mg, 100 a 200 mg/día y más de 200 mg diarios, respectivamente. El 31.9% de los enfermos recibió incrementos graduales de la dosis de quetiapina LP hasta llegar a los 300 mg/día; el 21.1% de los pacientes persistió con la dosis máxima hasta el final del tratamiento. El 6.7% de los sujetos asignados a quetiapina LP y el 5.3% de los enfermos del grupo placebo utilizaron somníferos durante la investigación.

En el estudio original, el puntaje global en la MADRS disminuyó significativamente, entre el reclutamiento y la novena semana, en los enfermos asignados a quetiapina LP (diferencia de los cuadrados mínimos [DCM] de -16.33; diferencia estimada de -7.54 puntos; intervalo de confianza [IC] del 95%: -9.23 a -5.85; $p < 0.001$) respecto de los sujetos del grupo placebo (-8.79 puntos).

El tratamiento con quetiapina LP mejoró sustancialmente el dominio 4 de la MADRS, desde el inicio hasta la novena semana (DCM de -2.71; diferencia estimada de -1.50; IC 95%: -1.78 a -1.22; $p < 0.001$) respecto del placebo (-1.21). Asimismo, la quetiapina LP se asoció con mejoras significativas de las secciones 4 a 6 de la HAM-D (DCM de -3.68; diferencia estimada de -2.19; IC 95%: -2.58 a -1.80; $p < 0.001$) en comparación con el placebo (-1.49).

En el presente estudio de valoración de las variables evolutivas referidas por el enfermo, la media del Q-LES-Q-SF (como % del máximo) al inicio y en la semana 9 fue de 44.1 y 60.4, respectivamente, en el grupo activo y de 41.9 y 51.5, en igual orden, en el grupo placebo. Se registró una mejoría significativa en esta escala de medición, en los enfermos asignados a quetiapina LP (DCM de 16.86; diferencia estimada de 7.69; IC 95%: 4.99 a 10.39; $p < 0.001$) respecto del placebo (9.17).

En la semana 9 se comprobaron mejoras en la sección 15 del Q-LES-Q-SF en los enfermos que recibieron quetiapina LP (DCM de 0.20; diferencia estimada de 0.20; IC 95%: -0.06 a 0.47; $p = 0.133$), no así en el grupo placebo (-0.01). Sin embargo, las diferencias entre los grupos no fueron significativas. También se registró una mejora en la sección 16 del Q-LES-Q-SF en los sujetos que recibieron quetiapina LP (DCM de 1.07; diferencia estimada de 0.45; IC 95%: 0.26 a 0.64; $p < 0.001$) respecto del placebo (0.62) en la semana 9.

La media del puntaje global en el PSQI, al momento del reclutamiento, fue de 12.8 y 12.9 puntos en los enfermos asignados a quetiapina LP y placebo, respectivamente; el puntaje descendió a 6.5 y 10.1, en el mismo orden, en la semana 9; el hallazgo sugirió una mejora significativa en la calidad del sueño, desde el reclutamiento hasta la novena semana, en los enfermos

que recibieron quetiapina LP (DCM de -6.42; diferencia estimada de -3.52; IC 95%: -4.26 a -2.79; $p < 0.001$) respecto del grupo control (-2.89). En el último control, la quetiapina LP mejoró seis de los siete dominios del PSQI respecto del placebo; la única excepción fue la sección que valoró la utilización de medicación para dormir ($p = 0.74$).

Globalmente, el 80.7% y 61% de los enfermos asignados a quetiapina LP y placebo, respectivamente, presentaron efectos adversos. Cuatro pacientes tratados con quetiapina LP presentaron cuatro efectos adversos graves: insuficiencia renal aguda, polimialgia reumática, síntomas depresivos e intento de suicidio. El 9.6% y el 3.5% de los sujetos asignados a quetiapina LP y placebo, respectivamente, interrumpieron en forma prematura la investigación como consecuencia de los efectos adversos. Las manifestaciones secundarias que motivaron con mayor frecuencia el cese de la terapia con quetiapina LP fueron los mareos (2.4%), las cefaleas (2.4%) y la somnolencia (2.4%). La incidencia de efectos adversos relacionados con los síntomas extrapiramidales fue más alta en los enfermos que recibieron quetiapina LP (9% en comparación con 2.3% en el grupo control). El mismo fenómeno se observó para las manifestaciones vinculadas con la somnolencia (38.6% y 9.3%, respectivamente).

Los resultados del trabajo original (Katila y colaboradores, 2012) indicaron que la quetiapina LP en dosis de 50 a 300 mg por día es eficaz para el tratamiento del TDM; la mejora se produjo en la primera semana y persistió hasta la novena semana. Los hallazgos del presente estudio demuestran que la quetiapina LP también es útil en términos de las variables evolutivas referidas por el enfermo: calidad de vida y calidad del sueño.

La quetiapina LP mejoró significativamente la calidad de vida, la capacidad de disfrutar y el nivel de satisfacción global, respecto del placebo. Con anterioridad, se estimó que la diferencia de 5.8 puntos en el Q-LES-Q-SF es clínicamente relevante; la diferencia observada en la presente investigación superó ampliamente dicho umbral. Aunque el tratamiento con quetiapina LP no logró disminuir el puntaje del PSQI a menos de 5 puntos, los enfermos del grupo activo presentaron una disminución a la mitad en la puntuación de esa escala, con una reducción promedio de 6.4 puntos.

Al inicio del estudio, 13.9% y 11% de los enfermos asignados a quetiapina LP y placebo, respectivamente, utilizaban fármacos para dormir; en la semana 9, el porcentaje fue de 9.7% en ambos grupos. Los pacientes tratados con quetiapina LP también tuvieron mejoras de los trastornos del sueño: sección 4 de la MADRS y dominios 4 a 6 de la HAM-D.

Si bien los trastornos del sueño son muy frecuentes en los enfermos con TDM, este síntoma es el más difícil de tratar. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina se asocian con algunos trastornos del sueño; por ejemplo, en un estudio en 2 853 mujeres de más de 71 años, los ISRS redujeron la

calidad del sueño. En cambio, en otro ensayo reciente, la agomelatina en dosis de 25 mg/día se asoció con mejoras significativas de las secciones 4 a 6 de la HAM-D. Por su parte, el escitalopram tendría ciertas ventajas sobre la duloxetina, en términos de la calidad del sueño.

En conclusión, el tratamiento con quetiapina LP en dosis de 50 a 300 mg/día se asocia con mejoría de la calidad de vida y del sueño, en los enfermos de edad avanzada con TDM.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137996

Comentario

Son importantes los trabajos como el presente, en los cuales se destinan recursos para la investigación de abordajes terapéuticos en la tercera edad. Según lo concluido en este trabajo, el uso de quetiapina en ancianos con depresión mayor suma beneficios y ofrece alternativas a los antidepresivos clásicamente estudiados en esta población.

9 - La Agomelatina es un Antidepresivo Rentable

BMC Health Services Research 13:173, May 2013

La ausencia de tratamiento de los pacientes con cuadros graves de depresión aumenta el riesgo de suicidio, internación y disfunción laboral, en tanto que la remisión completa se asocia con una disminución de los costos y con un aumento de la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, es importante contar con opciones terapéuticas apropiadas que brinden beneficios en términos económicos y clínicos. La estrategia terapéutica más apropiada en caso de trastorno depresivo mayor (TDM) es multimodal e incluye abordajes farmacológicos y psicológicos.

La agomelatina es un agonista de los receptores melatonérgicos MT1 y MT2 y de los receptores serotoninérgicos 5HT_{2C}. Según los resultados de un estudio reciente, la agomelatina es segura y tiene un perfil de tolerabilidad superior en comparación con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS). El costo del tratamiento es una cuestión importante a la hora de analizar su efectividad. En consecuencia, es fundamental contar con estudios de rentabilidad. En el caso de la depresión, la realización de este tipo de estudios requiere un modelado, ya que, en general, la información necesaria no se encuentra disponible.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de efectuar una evaluación económica que permita comparar el tratamiento con agomelatina frente a las alternativas terapéuticas empleadas con mayor frecuencia en los pacientes con TDM residentes en Grecia.

Se utilizó un modelo de Markov destinado a evaluar la rentabilidad del tratamiento con agomelatina durante dos años en comparación con otros antidepresivos en pacientes con TDM residentes en Grecia. Las drogas incluidas en el modelo fueron la venlafaxina, el escitalopram, la fluoxetina y la sertralina. El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva de la sociedad griega. El modelo incluyó seis estados: saludable, episodio depresivo en tratamiento, remisión en tratamiento, episodio depresivo en ausencia de tratamiento, remisión en ausencia de tratamiento y fallecimiento. Los ciclos aplicados en el modelo fueron de un mes de duración. Cada estado se asoció con un determinado riesgo de mortalidad. Durante el episodio depresivo se consideraron los eventos adversos de las drogas y la posibilidad de trastornos del sueño. Además, los pacientes podían interrumpir el tratamiento tanto durante un episodio depresivo como durante la remisión. La interrupción del tratamiento se asoció con un riesgo de síntomas de abandono.

La información incluida se obtuvo a partir de los resultados de estudios clínicos y publicaciones estadísticas elaboradas por el *National Statistics Service*. Dichos datos se combinaron con información elaborada por expertos y con datos disponibles sobre los costos y utilidades en caso de depresión, entre otras fuentes. Se incluyeron los costos directos e indirectos del tratamiento. La rentabilidad de la agomelatina en comparación con el resto de las drogas se evaluó en términos del índice incremental de rentabilidad (ICER), es decir, costo incremental por cada año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado. Los parámetros más importantes del modelo y su efecto sobre los resultados se evaluaron mediante un análisis de sensibilidad probabilístico. Finalmente, se construyeron curvas de aceptabilidad de la rentabilidad que mostraron la proporción de simulaciones consideradas rentables ante un determinado nivel de predisposición para pagar por QALY ganado.

El análisis efectuado indicó que el costo total del tratamiento con agomelatina es inferior en comparación con el costo del tratamiento con escitalopram, fluoxetina y sertralina originales o fluoxetina y sertralina genéricas. En cambio, dicho costo fue mayor en comparación con lo observado ante la administración de venlafaxina original y venlafaxina y sertralina genérica. El modelo de Markov permitió predecir que la administración de agomelatina se asocia con un nivel superior de QALY en comparación con las demás drogas. Además, la agomelatina fue rentable en comparación con la venlafaxina original o genérica y el escitalopram genérico. Si bien el tratamiento con agomelatina se asoció con un costo algo superior vinculado con la adquisición de la droga, los costos indirectos fueron inferiores frente al resto de las drogas. Puede sugerirse que el costo total relacionado con el tratamiento antidepresivo se vincula principalmente con los costos indirectos. Al excluir estos costos del análisis, la agomelatina resultó rentable en comparación con el resto de las drogas.

El análisis de sensibilidad indicó el predominio de la agomelatina en comparación con la sertralina, la fluoxetina y el escitalopram y su rentabilidad en comparación con la venlafaxina al excluir del análisis los efectos adversos, los trastornos del sueño y las interrupciones. Lo mismo se observó al considerar diferentes niveles de riesgo de recaídas, recurrencias y suicidio. Al disminuir el período de tiempo considerado en el análisis a un año, la agomelatina no fue dominante pero sí rentable. En cambio, el aumento del índice mensual de remisión vinculado con la administración de venlafaxina y escitalopram se asoció con el predominio de dichas drogas frente a la agomelatina.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la agomelatina es un antidepresivo rentable en comparación con los demás comparadores, excepto la venlafaxina. En este último caso, la agomelatina brindó un nivel superior de beneficios a un costo algo mayor. Dichos hallazgos también tuvieron lugar al comparar la agomelatina frente a las formulaciones genéricas, con excepción del escitalopram genérico. Concretamente, la agomelatina fue rentable pero no dominante frente a este último. La agomelatina sólo fue superada por la venlafaxina y el escitalopram al aumentar el índice mensual de remisión. Los determinantes principales de los resultados obtenidos fueron los índices de remisión, recaídas y abandono y el costo de las drogas. Los índices de remisión constituyeron el determinante más importante de los costos incrementales. Los eventos adversos tuvieron un nivel menor de influencia sobre los resultados debido a que su costo fue relativamente bajo.

Entre las limitaciones del presente análisis se destaca la naturaleza de la información empleada, ya que en muchos casos fue insuficiente. Además, sólo se utilizaron datos correspondientes a Grecia. Para tomar decisiones sobre la base de la información obtenida, es fundamental tener en cuenta factores adicionales como las características de la enfermedad, su tratamiento, los pacientes, los profesionales y el contexto de atención.

La agomelatina brinda un nivel mayor de beneficios y es menos costosa en comparación con el escitalopram original, la fluoxetina y la sertralina genéricas. Además, sería rentable en comparación con la venlafaxina genérica. Lo antedicho permite indicar que la agomelatina es una opción adecuada para considerar a la hora de tratar a los pacientes con TDM.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138000

Comentario

Este trabajo es relevante ya que el factor económico es una variable de importancia a la hora de tomar decisiones en la elección del fármaco. Para esto, comparar y relacionar eficacia, tolerabilidad y costos resulta elemental para optar racionalmente por un tipo de tratamiento antidepresivo. Al respecto, la agomelatina brinda una alternativa para considerar según los resultados aquí presentados.



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Eventos recomendados

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



Eventos auspiciados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

- **III Congreso Internacional de Patología Dual Barcelona 2013**
Barcelona, España
23 al 26 de octubre de 2013
secretariat@cipd2011.com
www.patologiadual.es/cipd2013/es
- **XXI Symposium Internacional sobre Actualizaciones y Controversias en Psiquiatría**
Barcelona, España
14 y 15 de marzo de 2014
secretaria@ControversiasBarcelona.org
www.controversiasbarcelona.org
- **XXXI Congreso Brasileño de Psiquiatría**
Curitiba, Brasil
23 al 26 de octubre de 2013
congresso2@abpbrasil.org.br
www.cbpaabp.org.br/hotsite
- **International Society for Affective Disorders Congress**
Berlín, Alemania
28 al 30 de abril de 2014
isad@kenes.com
www.isadconference.com
- **WPA 2013 - World Psychiatric Association International Congress**
Viena, Austria
27 al 30 de octubre de 2013
wpaic2013@guarant.cz
www.wpaic2013.org
- **3er Symposium Internacional de Controversias en Psiquiatría**
México DF, México
12 al 14 de junio de 2014
www.ControversiasMexico.org
- **Mental Health Conference 2013**
Londres, Reino Unido
21 de noviembre de 2013
govknow.com/event-detail.html?id=455
- **ICP 2014 : International Conference on Psychology**
Londres, Reino Unido
8 y 9 de julio de 2014
info@icp2012.com
www.waset.org/conferences/2014/london/icp
- **7th International Conference on Psychiatry (ICP)-2013**
Dhaka, Bangladesh
24 al 26 de noviembre de 2013
www.bapbd.org/images/brochure/bap-brochure-final.jpg
- **ECNP 2014 - 27th European College of Neuropsychopharmacology Congress**
Helsinki, Finlandia
30 de agosto al 3 de septiembre de 2014
www.ecnp.eu
- **22nd European Congress of Psychiatry**
Munich, Alemania
1 al 4 de marzo de 2014
www.epa-congress.org
- **16th World Congress of Psychiatry**
Madrid, España
14 al 18 de septiembre de 2014
secretariat@wpamadrid2014.com
www.wpamadrid2014.com
- **XV Congreso Argentino de Psicología**
El Calafate, Argentina
22 al 24 de marzo de 2014
congreso2014calafate@gmail.com
www.fepra.org.ar

Autoevaluaciones de lectura

Por cada artículo de la sección Reseñas destacadas se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada del fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TM N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes hallazgos puede asociarse con la depresión?	A) Una disminución de la cantidad de receptores melatoninérgicos MT1 en el núcleo supraquiasmático. B) Un aumento de la cantidad de receptores melatoninérgicos MT1, excepto en el núcleo supraquiasmático. C) Una correlación entre el nivel de receptores melatoninérgicos MT1 en el núcleo supraquiasmático y la duración de la enfermedad. D) Todas son correctas.
2	¿Qué síntomas de la fibromialgia mejoran con la agomelatina?	A) Síntomas depresivos. B) Síntomas ansiosos. C) Dolor. D) Todos son correctos.
3	¿Cuáles son las ventajas de la agomelatina, respecto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en los adultos con trastorno depresivo mayor?	A) Es más eficaz a corto plazo. B) Es más eficaz a largo plazo. C) Se asocia con menos efectos adversos. D) Presenta todas estas ventajas.
4	¿Cuál sería el mecanismo de acción de la agomelatina en el trastorno depresivo?	A) Tiene una acción directa normalizando el ritmo circadiano. B) Tendría una acción antagonista 5HT _{2C} . C) A y B son correctas. D) Ninguna de las anteriores es correcta.
5	Señale la opción correcta sobre los sesgos cognitivos negativos:	A) Sólo se observan en presencia de depresión. B) Pueden observarse en pacientes vulnerables a presentar depresión. C) Se observan únicamente en pacientes sin depresión clínica. D) La depresión se asocia únicamente con sesgos cognitivos positivos.

Respuestas correctas

TM N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Una correlación entre el nivel de receptores melatoninérgicos MT1 en el núcleo supraquiasmático y la duración de la enfermedad.	La depresión se asocia con un aumento de la cantidad de receptores melatoninérgicos MT1 en el núcleo supraquiasmático, el cual se correlacionó con la edad de inicio y la duración de la enfermedad.	C
2	Todos son correctos.	El tratamiento con agomelatina parece ser eficaz en el tratamiento de la depresión, la ansiedad y, especialmente, el dolor en la fibromialgia. La agomelatina es un agonista específico de los receptores melatoninérgicos MT1 y MT2 y un antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos. El efecto sobre el dolor podría estar relacionado con el mecanismo de acción sobre la melatonina y también sobre la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina.	D
3	Se asocia con menos efectos adversos.	El análisis global de 4 estudios comparativos indica que la agomelatina es al menos igual de eficaz que la fluoxetina, el escitalopram y la sertralina en los enfermos con trastorno depresivo mayor. Sin embargo, la agomelatina se tolera mejor.	C
4	Tendría una acción antagonista 5HT _{2C} .	La sola acción de la agomelatina sobre el ritmo circadiano no es suficiente para aliviar los síntomas de la depresión. Al menos en los estudios preclínicos se destaca la acción antagonista 5HT _{2C} de este fármaco.	C
5	Pueden observarse en pacientes vulnerables a padecer depresión.	Los sesgos cognitivos negativos se observaron tanto en pacientes depresivos como en presencia de vulnerabilidad para presentar depresión.	B