Colección
Artículos Comentados

Serie

Trastornos neuropsiquiátricos en adultos mayores

La Vortioxetina en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y Demencia

Journal of Affective Disorders
338:423-431, Oct 2023

Comentario crítico
Dr. Fabián Lamaison

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

La Vortioxetina en Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y Demencia

En pacientes con trastorno depresivo mayor y demencia en etapa temprana, la vortioxetina se asocia con una mejora significativa de los síntomas depresivos, del rendimiento cognitivo, del funcionamiento diario y global, y de la calidad de vida.

Introducción

La depresión y la demencia, los trastornos neuropsiquiátricos más comunes en los adultos mayores, a menudo coexisten. Se calcula que alrededor de 320 millones de personas en el mundo padecen un trastorno depresivo mayor (TDM), mientras que la demencia afecta a más de 55 millones de personas a nivel global. Los síntomas depresivos en los pacientes con demencia se asocian con una evolución clínica desfavorable, mayor deterioro cognitivo y funcional, reducción de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y aumento de la mortalidad.

La vortioxetina es un antidepresivo procognitivo de amplio espectro que ejerce efectos significativos tanto en el rendimiento cognitivo objetivo (evaluado mediante el *Digit Symbol Substitution Test* [DSST]) como en los síntomas cognitivos referidos por el paciente en el *Perceived Deficits Questionnaire PDQ-Depression* (PDQ-D), en pacientes con TDM. Además, se han referido mejoras en numerosas áreas de la función cognitiva durante el tratamiento con vortioxetina, como la cognición global, la función ejecutora, la velocidad de procesamiento, la atención y la memoria de trabajo. El estudio MEMORY fue un ensayo internacional de fase IV en el que se analizó la eficacia de la vortioxetina en todo el rango de dosis, incluida la dosis máxima recomendada de 20 mg/día, para la mejoría de los síntomas depresivos y el rendimiento cognitivo en pacientes con TDM y demencia en fase inicial.

Pacientes y métodos

En un estudio multicéntrico y abierto de eficacia, que incluyó un período de selección de 2 semanas, otro de tratamiento abierto de 12 semanas con dosis flexible y uno de seguimiento para la valoración de la seguridad de 4 semanas, luego de finalizado el tratamiento o la interrupción del estudio, se analizaron pacientes de entre 55 y 85 años con diagnóstico primario de TDM recurrente (inicio antes de los 55 años, diagnosticado según los criterios del DSM-5).

El episodio depresivo mayor actual debía tener < 6 meses de duración (confirmado mediante la *Mini-International Neuropsychiatric Interview*); los pacientes debían presentar demencia en etapa temprana (diagnosticada ≥ 6 meses antes de la selección y después del inicio del TDM). Los pacientes debían presentar una puntuación ≥ 26 en la *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), es decir, depresión moderada a grave, y una puntuación total de 20 a 24 en el *Mini-Mental State Examination-2* (MMSE). El tratamiento antidepresivo previo se suspendió 2 semanas antes de la visita inicial, a excepción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). El tratamiento con vortioxetina se empezó con la dosis inicial recomendada para los pacientes de edad avanzada, de 5 mg/día. Tras una semana, la dosis se aumentó a 10 mg/día en todos los pacientes; posteriormente, se pudo incrementar a 20 mg/día o disminuir a 5 mg/día según la respuesta individual del paciente. Las evaluaciones del estudio se realizaron al comienzo del mismo y en las semanas 1, 4, 8 (solo la MADRS) y 12. La gravedad de la depresión se evaluó con la MADRS. El rendimiento cognitivo se evaluó mediante el DSST y el *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT). El funcionamiento diario se valoró utilizando la escala *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL), mientras que la CVRS se midió con la escala *Bath Assessment of Subjective Quality of Life in Dementia* (BASQID). El *Clinical Global Impression* (CGI) se utilizó para evaluar la gravedad general de la enfermedad y la mejoría clínica. El CGI consta de 2 subescalas evaluadas por el médico: gravedad de la enfermedad (CGI-S) y mejoría (CGI-I).

El criterio principal de valoración fue el cambio desde el valor inicial en la puntuación total de la MADRS en la semana 12 (casos observados). Las estimaciones se obtuvieron con un modelo mixto para mediciones repetidas. La interacción entre la puntuación total inicial de la MADRS y la semana también se incluyó en el modelo y se aplicó una matriz de covarianza no estructurada. Los ítems individuales de la MADRS se analizaron de la misma manera. Se realizaron análisis exploratorios del cambio en la puntuación total de la MADRS según el tipo de demencia (enfermedad de Alzheimer [EA] frente a otros tipos), en el subgrupo de pacientes con deterioro cognitivo grave al inicio y con la puntuación MMSE en el cribado en lugar de la puntuación total de la MADRS como covariable inicial.

Los criterios secundarios de valoración de eficacia (el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en las puntuaciones del DSST, el RAVLT, la IADL, la BASQID, la CGI-S y la CGI-I) se analizaron con un modelo mixto para mediciones repetidas similar al aplicado para el criterio de valoración principal, excepto para la CGI-I, donde la puntuación CGI-S inicial se utilizó

como covariable. Se calculó el tamaño del efecto estandarizado (*standardized effect size* [SES]) para el cambio en las puntuaciones del DSST y el RAVLT desde el inicio.

Las tasas de respuesta, definidas como una disminución ≥ 50% en la puntuación total de la MADRS con respecto al valor inicial, y de remisión, definidas como una puntuación total de la MADRS ≤ 10, se resumieron por punto temporal con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

De los 83 pacientes incluidos, 82 recibieron al menos una dosis de vortioxetina y se incorporaron en los análisis. La mayoría de los pacientes eran mujeres (66%) y de etnia blanca (95%); la edad promedio fue de 70.3 años. La duración promedio del episodio depresivo mayor actual fue de 12.2 semanas. Cincuenta y siete pacientes (70%) pasaron a la vortioxetina desde otro antidepresivo, principalmente un ISRS o un IRSN (n = 47). La sertralina fue el antidepresivo usado con mayor frecuencia.

El diagnóstico de demencia más común fue la EA (43%), seguida de la demencia mixta (27%) y la demencia vascular (15%). Treinta y cuatro pacientes (41%) recibían simultáneamente fármacos contra la demencia; el más frecuente fue el donepecilo (29 pacientes [35%]), administrado como monoterapia en la mayoría de los casos. En total, 69 pacientes (84%) recibían medicación concomitante al comienzo del estudio, la cual se mantuvo durante el transcurso de este.

Las puntuaciones de la primera evaluación indicaron que la población del estudio presentaba depresión moderada a grave y demencia en la fase inicial. Los pacientes presentaban deterioro grave del rendimiento cognitivo y baja CVRS al inicio. Las puntuaciones iniciales en el CGI-S y AIVD indicaron enfermedad moderada a grave y deterioro de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria.

Sesenta y nueve pacientes (84%) completaron el estudio; los 13 pacientes que se retiraron lo hicieron por efectos adversos transitorios (n = 6), revocación del consentimiento (n = 5) y falta de eficacia (n = 4); algunos interrumpieron el tratamiento por más de un motivo.

La dosis media de vortioxetina durante el período de estudio de 12 semanas fue de 12.3 mg/día. Todos los pacientes recibieron vortioxetina 5 mg/día durante la primera semana de tratamiento. Entre las semanas 1 y 4, 79 pacientes recibieron vortioxetina 10 mg/día. Entre las semanas 4 y 8, la dosis se incrementó a 20 mg/día en el 54% de los pacientes. Entre las semanas 8 y 12, el 51% de los pacientes permanecieron con vortioxetina en dosis de 20 mg/día. Entre las semanas 4 y 8 y las semanas 8 y 12, solo 4 pacientes recibieron vortioxetina 5 mg/día.

Síntomas depresivos

Se observó una mejora significativa tanto desde el punto de vista estadístico como clínico en la intensidad de los síntomas depresivos, según la puntuación total de la escala MADRS, en cada uno de los momentos evaluados ($p < 0.0001$). En la semana 12, el cambio promedio de los cuadrados mínimos (CM) en la puntuación total de la MADRS, con respecto al valor inicial, fue de -12.4. Se observó una mejoría en todos los ítems individuales de la MADRS ($p < 0.0001$ para todos los ítems en comparación con el valor inicial en la semana 12; Figura 1).

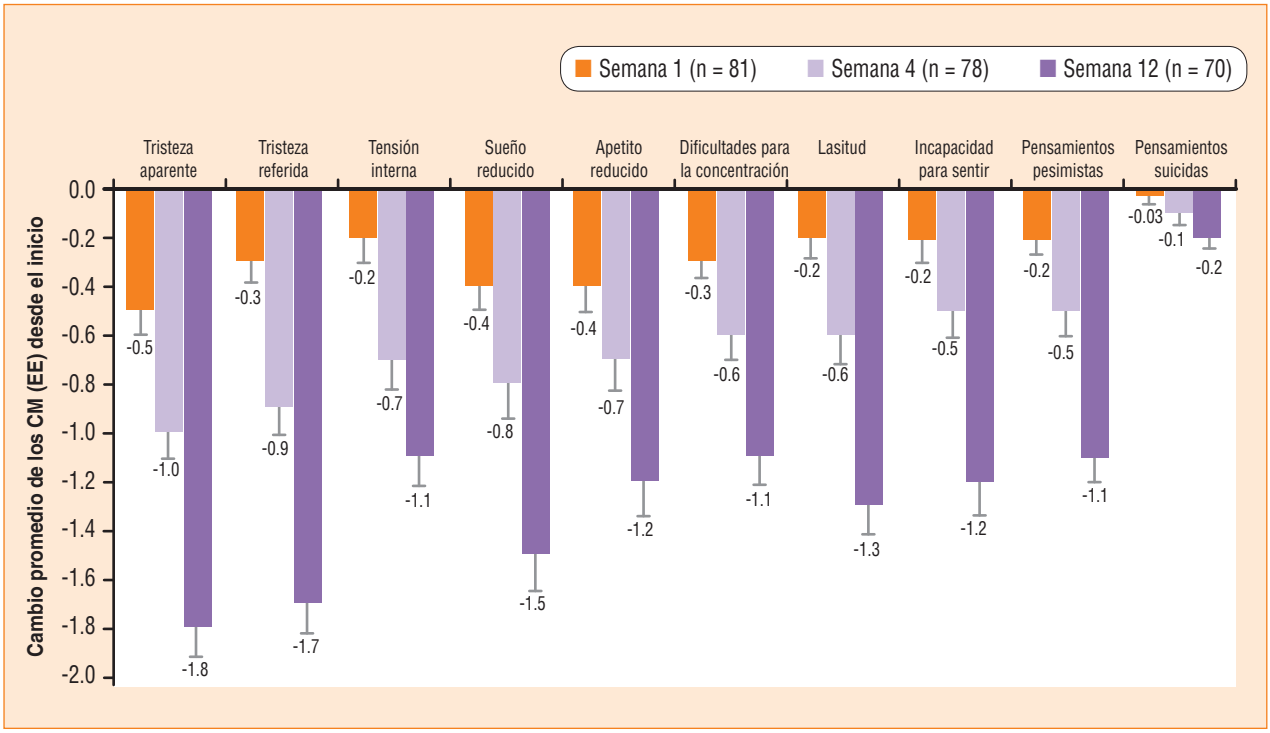

Figura 1. Cambio promedio de los CM (EE) en los puntajes de los ítems individuales de la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* desde el inicio. CM, cuadrados mínimos; EE, error estándar. $p < 0.0001$ respecto del inicio para todos los ítems en la semana 12.

Función cognitiva

La puntuación total del DSST mejoró significativamente durante las 12 semanas de tratamiento con vortioxetina (cambio promedio de los CM respecto del valor inicial en la semana 12: 4.9; $p < 0.0001$). El SES del cambio en la puntuación total del DSST respecto del valor inicial superó la diferencia mínima clínicamente importante de 0.2 respecto de la semana 1. En la semana 12, el SES del cambio en la puntuación total del DSST respecto del valor inicial fue de 0.65 ($p < 0.0001$).

Funcionamiento diario y calidad de vida

Se observó una mejora significativa del funcionamiento diario, según la puntuación politómica de la AIVD, en la población general de pacientes en la semana 12 (-0.86; $p = 0.009$). El cambio promedio de los CM con respecto al valor inicial en la puntuación politómica de las AIVD fue de -1.21 en las mujeres ($p = 0.0002$) y de -0.24 en los hombres ($p = 0.67$). Las mujeres presentaron una mejora significativa del funcionamiento diario con respecto al valor inicial en la semana posterior al comienzo del tratamiento con vortioxetina (-0.44; $p = 0.04$).

Se registró una mejora significativa ($p < 0.0001$) en la CVRS, evaluada mediante la variación desde el inicio hasta la semana 12 en la puntuación total porcentual promedio de la BASQID (10.2). Los cambios porcentuales en las subescalas de satisfacción con la vida y percepción positiva de la calidad de vida, según la BASQID, alcanzaron valores de 9.8 y 11.2, respectivamente, durante el mismo período ($p < 0.0001$ en ambos casos). Las calificaciones subjetivas de los pacientes sobre la calidad de vida general evaluada mediante las preguntas adicionales de la BASQID también mejoraron con el tiempo. La proporción de pacientes que calificaron su memoria como muy mala o mala disminuyó del 82% al inicio al 54% en la semana 12. La proporción de pacientes que calificaron su memoria como regular aumentó del 18% al inicio al 44% en la semana 12 y un paciente informó que su memoria era buena en ese momento. La proporción de pacientes que calificaron su calidad de vida como muy mala o mala disminuyó del 43% al inicio al 19% en la semana 12. En la semana 12, el 60% de los pacientes calificaron su calidad de vida como regular y el 21%, como buena o muy buena.

Seguridad

La vortioxetina fue bien tolerada y no se notificaron efectos adversos graves inesperados. Durante el período de tratamiento de 12 semanas, 38 pacientes refirieron 56 efectos adversos graves. Los más frecuentes fueron las náuseas y el dolor abdominal.

Conclusiones

Si bien la depresión es común en los pacientes con demencia, los datos sobre la eficacia y la seguridad de los antidepresivos en esta población son limitados. En este estudio, la vortioxetina mejoró significativamente los síntomas depresivos, el rendimiento cognitivo, el funcionamiento diario y global y la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con trastorno depresivo mayor y diagnóstico confirmado de demencia en etapa temprana.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2025
www.siicsalud.com

Fuente: Journal of Affective Disorders 338:423-431, Oct 2023
Título original: Effectiveness of Vortioxetine in Patients with Major Depressive Disorder and Early-stage Dementia: The MEMORY study
Autores: Christensen M, Schmidt S, Grande I
Institución: Universidad de Barcelona, Barcelona, España, y otros centros participantes

El presente artículo de Artículos Comentados (AC) fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AC es responsabilidad del autor que escribió el texto original. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Hecho el depósito que establece la Ley Nº 11723.

Comentario crítico

Mejoría del funcionamiento diario y global de pacientes con trastorno depresivo mayor

Dr. Fabián Lamaison

Médico especialista en psiquiatría; investigador principal y docente, Universidad Nacional de La Plata; fundador y director médico del Centro Integral Ambulatorio en Neurociencias (CIANE); presidente del Capítulo Esquizofrenia, Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP); miembro de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB), La Plata, Argentina

La depresión, una problemática de gran prevalencia e incidencia en la práctica clínica habitual, afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, representa la consulta más frecuente y constituye la principal causa de discapacidad a nivel global. A pesar de su magnitud, poco más de la mitad de las personas que la padecen no acceden a un tratamiento y se la identifica como la causa más frecuente de ausentismo laboral. Entre 2005 y 2015, la prevalencia del diagnóstico de depresión en Europa se incrementó en un 18%, en un contexto prepandemia, lo que permite suponer que dicho porcentaje ha aumentado en los últimos 5 años. A su vez, la población geriátrica supera en número al resto de los grupos etarios, lo que conlleva un aumento en la cantidad de diagnósticos de enfermedades relacionadas con la demencia.

El trastorno depresivo mayor (TDM) no se limita exclusivamente a síntomas afectivos y emocionales; en la práctica diaria, los pacientes pueden presentar un notable pleomorfismo clínico: hipersomnia, aumento de peso o hiperfagia en ciertos casos, y otros pacientes pueden mostrar pérdida de peso, inapetencia e insomnio crónico. La mayoría de los pacientes experimenta alteraciones en el apetito, el sueño y la sexualidad.

Resulta interesante el enfoque del estudio de Christensen y col. al analizar uno de los antidepresivos más novedosos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) desde 2013. La vortioxetina es un fármaco serotoninérgico de acción multimodal que, además de inhibir al transportador de serotonina, ejerce acción agonista 5HT1 total, parcial 5HT2 y bloqueo D1, D3, y 5HT7, con amplia evidencia sobre precognición y mejoría en síntomas cognitivos y anhedónicos en depresión. Este fármaco, además, está ampliamente favorecido con respecto a la seguridad. Las acciones distintivas de esta molécula estarían dadas por su agonismo 5HT1A, agonismo parcial 5HT1B, bloqueo 5HT3 y 5HT7, fundamentalmente, inhibiendo el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y, de esta forma disminuyendo el control inhibitorio de este.

Vía desinhibición del GABA se activan las acciones glutaminérgica, dopaminérgica y acetilcolinérgica, mejoran las dimensiones anhedonias, cognitiva, e hipobúlicas, que lo diferencian de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) también denominados como duales, y, de esta forma, aumentan notablemente su concentración produciendo los efectos clínicos mencionados. Resulta interesante contar con fármacos que tengan acción sobre la anhedonia, la cual, según diferentes publicaciones, es el principal factor de pronóstico de la evolución, y uno los síntomas subsindrómicos de mayor importancia para controlar. La anhedonia se considera responsable de la falta de recuperación funcional y podría asociarse con la mayor predisposición a la ideación suicida.

Tanto en el área cognitiva como en la de seguridad, la vortioxetina es altamente valorada en guías clínicas, como la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), en la que incluso alcanza nivel 1 de evidencia. En este sentido, considero acertado el estudio de vortioxetina en este grupo medido con escalas de alta confiablidad y validez para evaluar el seguimiento en depresión (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale* [MADRS]), la evolución clínica (*Clinical Global Impression* [CGI]), así como también las escalas *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) y *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) para evaluar los aspectos cognitivos puros. El estudio de funcionalidad con la escala instrumental *Activities of Daily Living* (IADL) y la *Bath Assessment of Subjective Quality of Life in Dementia* (BASQID) completan la evaluación exhaustiva en forma longitudinal.

La vortioxetina demostró eficacia para mejorar significativamente, desde el punto de vista clínico, los síntomas depresivos, el rendimiento cognitivo, el funcionamiento diario y global, y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con TDM y con un diagnóstico confirmado de demencia en etapa temprana (puntuación media del *Mini-Mental State Examination-2* [MMSE] al inicio, 22 puntos).

Estos hallazgos son particularmente alentadores, ya que después del inicio del tratamiento con 5 mg/día (dosis recomendada para pacientes de edad avanzada), la dosis de vortioxetina se aumentó a 10 mg/día en los pacientes en el día 8. Posteriormente, se permitió una dosificación flexible y, a partir de la semana 4, más de la mitad de los pacientes recibieron la dosis máxima de vortioxetina de 20 mg/día, lo que acredita un estudio bastante relacionado con lo que ocurre en el mundo real. Resulta destacable el trabajo realizado, que intenta evaluar mejorías en una enfermedad de alta contingencia clínica y de consulta diaria. De este modo, se brinda información valiosa y basada en evidencia, que resulta aplicable en el ejercicio profesional.