



Impacto de los ISRS en la progresión del deterioro cognitivo leve a demencia de Alzheimer en individuos con antecedente de depresión

► El *deterioro cognitivo leve* (DCL) se define como una alteración en el desempeño cognitivo que no cumple con los criterios para demencia y que presenta un alto riesgo de progresar a Enfermedad de Alzheimer (EA). Una intervención para retrasar la progresión podría disminuir importantemente la prevalencia de EA; el uso de algunos medicamentos (ej. antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina) ha mostrado ser una estrategia prometedora para enlentecer la conversión del DCL a EA.

Por otro lado, la *depresión* durante la edad adulta se asocia con un mayor riesgo de padecer EA. Aunque los motivos son todavía inciertos, se cree que la depresión podría ser un pródromo, un síntoma temprano, o un factor de confusión asociado a comorbilidades como la enfermedad vascular, que por sí mismas predisponen a EA.

En seres humanos sin deterioro cognitivo, el uso a largo plazo del inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS) "citalopram" se ha asociado con una menor acumulación de placas amiloides; el tratamiento agudo con este medicamento ha demostrado disminuir la formación de β -amiloide. Si bien estos resultados sugieren un efecto favorable del uso de los ISRS en la patología de la EA, la evidencia de estudios clínicos, principalmente de cohorte prospectiva con evaluaciones cognitivas longitudinales, es aún inconclusa.

En este estudio se busca determinar si el uso de ISRS se asocia con:

- 1) menor riesgo de EA en pacientes con DCL y depresión,
- 2) retraso en la progresión de DCL a EA,
- 3) alteración en las concentraciones del biomarcador amiloide- β 42 en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Se analizó una cohorte de 1500 participantes con DCL, EA, y controles, de 50-90 años, sin diagnóstico de depresión (diagnóstico en el último año o síntomas actuales significativos), quienes fueron sometidos a estudios de imagen (RMN), genéticos (*Apolipoproteína E*), obtención de biomarcadores en sangre y LCR (*amiloide- β 1-42*, *tau*, *p-tau181* y *sAPP β*), y evaluaciones neuropsicológicas extensas (*Mini Mental de Folstein* y *Figura Compleja de Rey*). Los participantes fueron evaluados semestral

o anualmente para determinar progresión a DCL o a EA; el periodo de seguimiento promedio fue de 691 días.

De los 755 participantes incluidos, 532 integraron el grupo "sin historia de depresión / sin antidepresivos" y 233 el grupo "con historia de depresión"; de estos últimos 60 no habían recibido tratamiento farmacológico, 116 habían sido tratados con ISRS y 47 con otros antidepresivos. La toma de antidepresivos debía haberse mantenido al menos hasta el inicio del estudio; la duración promedio del tratamiento antidepresivo fue de 2,256 días, 22.8% de los participantes fueron tratados por 1 año, 52.1% por 1-4 años, y 25.1% por más de 4 años.

Los diagnósticos basales de DCL y EA se asociaron con mayor probabilidad (2.60 y 3.77 veces respectivamente) de contar con historia de depresión al comparar con el grupo cognitivamente normal; sin embargo, contar con historia de depresión no presentó asociación con la progresión de DCL a EA.

Para determinar el impacto del uso de antidepresivos en la *progresión* de DCL a EA, se dividió la muestra en tres subgrupos: tratamiento con ISRS, tratamiento con otros antidepresivos, sin tratamiento antidepresivo. La probabilidad de progresión a EA fue menor para el grupo con ISRS que en el grupo de quienes recibieron tratamiento con otros antidepresivos. Asimismo, es en este último grupo que se presentaron las mayores tasas de progresión, comparado con el grupo sin tratamiento antidepresivo.

En relación con el tiempo del tratamiento con ISRS, se dividió nuevamente la muestra en dos subgrupos: plazo corto (\leq 1610 días) y plazo largo ($>$ 1610 días); la probabilidad de progresión a EA en pacientes con historia de depresión y DCL fue menor en aquellos que recibieron ISRS en el largo plazo, en comparación con aquellos que los recibieron por plazos cortos o que recibieron otro tratamiento antidepresivo.

Después de un periodo de observación de 3 años se demostró que, con el uso de ISRS por plazos largos, se logra una disminución significativa de la probabilidad de conversión del DCL a EA en pacientes con historia de depresión. Por otro lado, el riesgo de conversión fue mayor en pacientes con historia de depresión y DCL tratados con otros antidepresivos, al comparar con pacientes sin historia de depresión / sin tratamiento.

Las ventajas asociadas a un tratamiento prolongado de ISRS después de los 3 años dejaron de ser evidentes con una probabilidad de presentar EA similar al resto de los participantes.

Los pacientes con DCL e historia de depresión, no presentaron diferencias en las concentraciones de los biomarcadores *amiloide- β 1-42*, *tau*, *p-tau181* y *sAPP β* en LCR, al comparar con el grupo de pacientes con DCL sin historia de depresión. Se cree que los ISRS ejercen un efecto benéfico al inhibir la generación de amiloide- β 1-42; por lo que los niveles de amiloide- β 1-42 y *sAPP β* en LCR deberían ser menores en el grupo tratado con ISRS. Para determinar el efecto de los ISRS se dividió la muestra en tres grupos: tratamiento con ISRS, tratamiento con otros antidepresivos, sin tratamiento antidepresivo. No se observaron efectos del tratamiento con ISRS sobre los niveles de amiloide- β 1-42, *tau*, *p-tau181* o *sAPP β* en LCR, ni ninguna otra diferencia significativa entre grupos.

En este estudio en concordancia con estudios previos, se encontró que el DCL y la EA se asocian a historia de depresión. Se documentó un retraso de aproximadamente 3 años en la progresión de DCL a EA en pacientes con historia de depresión que recibieron tratamiento por plazos largos con ISRS; los pacientes que recibieron otro tratamiento antidepressivo presentaron mayor riesgo de progresar a EA en un intervalo de tiempo menor. Finalmente, los niveles de amiloide- β 1-42, tau, p-tau181 y sAPP β en LCR no se vieron afectados por la historia de depresión, ni por el tratamiento antidepressivo; a pesar de la ausencia de cambios de amiloide- β 1-42 en LCR en el grupo de pacientes en tratamiento con ISRS, hay evidencia de que estos disminuyen la formación de placa amiloide.

Por otro lado, no se encontraron mayores tasas de progresión del DCL a EA en pacientes con historia de depresión comparado con aquellos que no contaban con ésta; aunque en otro estudio de cohorte si se encontró relación entre estos. Los participantes de dicho estudio presentaban síntomas depresivos agudos al inicio del estudio, lo cual podría explicar las diferencias.

El seguimiento frecuente y las evaluaciones cognitivas extensas llevadas a cabo en este estudio permitieron la detección precisa y en tiempo del deterioro y progresión de DCL a EA. Asimismo, la posibilidad de contar con una gran cantidad de datos de cada paciente, incluidas las mediciones de biomarcadores en LCR, mejoró la calidad del estudio. La exclusión de pacientes con síntomas depresivos al inicio del estudio evitó la posibilidad de una alteración del desempeño cognitivo y de obtener un diagnóstico de DCL y EA falso positivo; además se excluyeron a pacientes con uso de múltiples antidepressivos o cambios frecuentes de estos.

La información disponible no permitió determinar el fenotipo del trastorno depresivo; debido a que el mecanismo neurobiológico subyacente a una depresión de inicio temprano o tardío o una depresión recurrente puede diferir y tener también diferentes efectos en el riesgo de una EA subsecuente. Si consideramos que el uso prolongado de antidepressivos se relaciona con una depresión de inicio temprano y el uso por tiempos cortos a depresión de inicio tardío posiblemente asociada a un pródromo de la EA, habría que considerar la posibilidad de que no es el uso prolongado de antidepressivos sino el fenotipo de la depresión subyacente lo que determina la progresión a EA; en este caso se esperaría que la progresión de DCL a EA siguiera el mismo mecanismo con el uso prolongado de ISRS y otros antidepressivos.

Sin embargo, los datos obtenidos sugieren que es el tratamiento con ISRS por sí mismo, más que el fenotipo de la depresión, el que otorga el efecto protector. Por otro lado, en un estudio reciente se demostró que la historia de episodios depresivos recurrentes está fuertemente asociada con un riesgo acumulado de padecer EA, mientras que otros estudios reportan una relación entre severidad de la depresión y riesgo de demencia. El impacto de factores como el autorreporte, la ausencia de información detallada de los episodios depresivos y de episodios depresivos previos, y la asignación no aleatoria del tratamiento, no fue analizado y podría considerarse un sesgo contra los hallazgos positivos encontrados en este estudio.

En relación con los efectos del tratamiento con ISRS se han propuesto diferentes teorías:

- 1) Los ISRS mejoran el procesamiento de la APP dependiente de α -secretasa, reduciendo la escisión de la APP amiloide-

génica y la producción de amiloide- β 1-42. En este estudio no se detectaron diferencias en los niveles de amiloide- β 42 o sAPP- β (no se cuenta con los valores de sAPP- α) en LCR entre grupos; estos resultados apoyan un mecanismo potencial e independiente del uso continuo de ISRS sobre α -secretasa, cuya actividad no siempre es paralela a los efectos de la escisión producida por β -secretasa.

- 2) Existe evidencia de un rol complejo de la neuroinflamación sobre la amiloidogénesis, la neurodegeneración y el deterioro cognitivo. En pacientes con trastorno depresivo se han reportado procesos de neuroinflamación y se cree que los ISRS modulan factores inflamatorios clave y la respuesta del estrés oxidativo; la modulación de la neuroinflamación mediada por ISRS podría entonces explicar los efectos favorables sobre la función cognitiva en pacientes con tratamiento continuo.
- 3) La elevación en las concentraciones sinápticas de serotonina en pacientes tratados con ISRS activa los receptores 5-HT₄; la estimulación de dichos receptores ha demostrado aumentar la liberación de acetilcolina contrarrestando el deterioro cognitivo inducido por fármacos anticolinérgicos, por lo que podría también contrarrestar el descenso patológico de acetilcolina documentado en la EA.
- 4) Los ISRS a diferencia de otros antidepressivos elevan las concentraciones del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Tanto la depresión como la EA están relacionadas con concentraciones bajas de BDNF, por lo que la elevación de este factor explicaría el efecto protector.
- 5) Los ISRS podrían controlar la función endotelial cuya disfunción es una causa importante de demencia vascular y un factor de comorbilidad importante en EA y depresión en edad avanzada.
- 6) Los ISRS mejoran algunos síntomas depresivos como alteraciones del sueño y apetito en mayor medida que otros antidepressivos, estos síntomas están íntimamente relacionados con el riesgo de demencia.

Los resultados de este estudio tienen implicaciones importantes para la práctica clínica, ya que sugieren que el uso prolongado de ISRS resulta ser benéfico en adultos mayores con DCL e historia de depresión incluso después de que los síntomas depresivos hayan remitido. Es necesario llevar a cabo un estudio prospectivo para confirmar los efectos de los ISRS sobre el retraso en la progresión de DCL a EA y la importante disminución de la prevalencia de EA, impactando a pacientes, cuidadores y a la salud pública en general.

Sofía Vidal de la Fuente

Bibliografía

- Bartels, C., Wagner, M., Wolfsgruber, S., Ehrenreich, H., Schneider, A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2018). Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *The American journal of psychiatry*, 175(3), 232–241. Doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17040404

Selective[®]
Escitalopram

Rápido y Selectivo

**BENEFICIO
PERMANENTE
PARA
SU PACIENTE**

➤ **Tratamiento accesible y efectivo:¹
\$18 pesos costo día de tratamiento.**

➤ **Más de 65% por debajo del precio
de la marca innovadora.²**



1+1



Referencias: 1. Costo día de tratamiento de Selective en su presentación de 10mg con 28 tabletas (1+1) en Farmacias San Pablo, Del Ahorro y Guadalajara a Enero 2022. 2. Comparativo entre costo día de tratamiento de Selective y marca innovadora de escitalopram. Precios promedio de Farmacias San Pablo, Del Ahorro y Guadalajara a Enero 2022.

SSA 223300202C1016

Criam[®]
Valproato de Magnesio

LA SINTONIA de la VIDA

- 200 mg caja con 40 tabletas
- 400 mg caja con 20 tabletas
- Suspensión 4 g/100 mL Fco 100 mL (sabor menta)
- Solución 200 mg/40 mL Fco 40 mL (sabor plátano)
- LP 200 mg caja con 20 tabletas
- LP 400 mg caja con 20 tabletas
- LP 600 mg caja con 30 tabletas



accepter
Memantina

RECORDAR
es volver a vivir

La memantina **MÁS ACCESIBLE**

**Tableta Recubierta
y Ranurada**



SSA 173300202C1468

psicofarma[®]
Al servicio de la salud mental



www.contigogenmente.com