

Jan Lužný^{1,2}

Agomelatina en el anciano – ¿Un antidepresivo apropiado para el paciente de psicogeriatría?

¹Mental Hospital in Kromeriz
Czech republic

²Department of Social Medicine and Health Policy
Faculty of Medicine and Dentistry
Palacky university in Olomouc, Czech republic

Introducción. La depresión geriátrica es una condición psiquiátrica grave con una prevalencia de 10–40% en mayores que viven en comunidad. La múltiple comorbilidad y la vulnerabilidad potencial de los mayores a la medicación es un desafío para la búsqueda de antidepresivos novedosos bien tolerados con una seguridad y eficacia clínica apropiadas. La agomelatina es un antidepresivo nuevo que podría cumplir estos criterios.

Objetivos. Evaluar la efectividad, seguridad y efectos secundarios de la agomelatina usada en el tratamiento de pacientes ancianos con depresión mayor hospitalizados en una unidad de psicogeriatría en el hospital mental de Kromeriz (2010–2011).

Método. Se usaron las escalas psiquiátricas *Montgomery-Asberg Depression Scale* (MADRS) y *Clinical Global Impression* (CGI) antes de comenzar con el tratamiento de agomelatina, a las 4 semanas, a las 8 y finalmente a las 12 semanas de uso de la agomelatina. Los posibles efectos secundarios causados por la agomelatina (efectos secundarios según la base de datos AISL–*Automatized Information system of Registered Drugs*, sistema de información automatizada de fármacos registrados en la República Checa) se monitorizaron tras 12 semanas de tratamiento con agomelatina.

Resultados. Al tratar con agomelatina la depresión mayor de los ancianos, se evidenció un descenso en la puntuación de las escalas *Montgomery-Asberg Depression Scale* (MADRS) y *Clinical Global Impression* (CGI) a las 4 semanas de tratamiento y continuó decendiendo a las 8 y las 12 semanas. La remisión clínica se obtuvo en todos los pacientes del estudio.

Conclusión. La agomelatina ha demostrado una efectividad excelente en el tratamiento de la depresión mayor grave en ancianos sin efectos adversos graves.

Palabras claves: Agomelatina, Antidepresivos MASSA, Depresión mayor, Ancianos, *Montgomery-Asberg Depression Scale* (MADRS), *Clinical Global Impression scale* (CGI), Efectos secundarios

Actas Esp Psiquiatr 2012;40(6):304–7

Agomelatine in Elderly – Finally a Patient Friendly Antidepressant In Psychogeriatry?

Background: Geriatric depression is a serious psychiatric conditions with prevalence from 10–40% in community living seniors. Polymorbidity and potential vulnerability of seniors towards medication is a challenge for seeking newer, well tolerated antidepressant with good clinical efficiency and safety. Agomelatine is new promising antidepressant which could fulfill these criteria.

Objective: Evaluation of effectiveness, safety and side effects of agomelatine used for treatment senior patients with major depression hospitalized in inpatient psychogeriatric ward in Mental hospital in Kromeriz (2010–2011).

Methods: Psychiatric scales *Montgomery-Asberg Depression Scale* (MADRS) and *Clinical Global Impression* (CGI) were used initially before starting with agomelatine treatment, then after 4 and 8 weeks and finally after 12 weeks of using agomelatine. Potential side effects caused by agomelatine (side effects according AISL database–*Automatized Information system of Registered Drugs* in the Czech republic) were monitored after 12 weeks of treatment with agomelatine.

Results: While treating major depression in seniors with agomelatine, decrease in *Montgomery-Asberg Depression Scale* (MADRS), *Clinical Global Impression scale* (CGI) was evident after 4 weeks of treatment and continued constantly after 8 and 12 weeks of treatment. Clinical remission was achieved in all studied patients.

Correspondencia:
Jan Lužný
Department of Psychogeriatry
Mental hospital Kroměříž
Havlíčková 1265, Kroměříž
76740, Czech Republic
Correo electrónico: luznyj@plkm.cz

Conclusion: Agomelatine proved excellent efficiency in treating severe major depression in seniors with no serious averse effects.

Key words: Agomelatine, MASSA antidepressant, Major depression, Seniors, Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS), Clinical Global Impression scale (CGI), Side effects

INTRODUCCIÓN

La depresión en los ancianos no es rara. Al contrario, las estimaciones de prevalencia de la depresión mayor oscila entre 10–40% en mayores viviendo en la comunidad¹ y del 50 al 60% entre los mayores institucionalizados². La depresión en los ancianos está enmascarada frecuentemente por la presencia de alteraciones somáticas que normalmente tienen prioridad en el tratamiento³. Las quejas sobre el estado de ánimo, apatía, llanto, ideaciones suicidas o anhedonia son normalmente malinterpretadas en la práctica rutinaria como parte propia de la senectud, lo que lleva al sub-diagnóstico o no diagnóstico de la depresión mayor⁴. Sin embargo, todos los síntomas mencionados más arriba son patognómicos de la depresión y están recogidos en los criterios diagnósticos para la depresión^{4, 5}.

La agomelatina es un antidepresivo nuevo del grupo de los antagonistas selectivos de la serotonina (antidepresivos MASSA) y agonista de la melatonina. La agomelatina actúa como un agonista en los receptores de la melatonina del tipo MT1, MT2 y MT3^{6, 7} y además muestra una actividad antagonista de los receptores serotoninérgicos del tipo 5-HT2C⁸. Influye positivamente en los ritmos circadianos gracias a su acción melanotrópica, mejora las alteraciones del sueño de manera fisiológica sin dañar la arquitectura de éste^{9, 10}. La agomelatina no tiene afinidad con los receptores alfa/beta adrenérgicos, histaminérgicos, dopaminérgicos o benzodiazepínicos. Este perfil farmacológico hace que la agomelatina sea un antidepresivo confortable y adecuado al paciente, con un efecto antidepresivo selectivo e hipnótico y al mismo tiempo, con una baja prevalencia de efectos secundarios^{8, 11}. Historicamente, la búsqueda de nuevos antidepresivos melanotrópicos comenzó con la melatonina, que se ha usado en la práctica clínica como hipnótico⁶. Más tarde, se sintetizaron los primeros antidepresivos melatoninérgicos: agomelatina, ramelteón y tasimelteón¹². Entre estos compuestos, solo la agomelatina está aprobada en la República Checa actualmente para el tratamiento de la depresión mayor¹¹. Comparado con los antidepresivos tradicionales, la agomelatina es un antidepresivo relativamente seguro, que es neutral en relación al peso, no afecta al funcionamiento sexual y no causa síndrome de abstinencia⁷. La contraindicación de la agomelatina son las interacciones con el uso concomitante de fluvoxamina y ciprofloxacina, además de cirrosis hepática o cualquier otra enfermedad aguda del hí-

gado¹¹. La agomelatina está metabolizada a través de las enzimas hepáticas CYP1A2 que inactivan los metabolitos que son excretados por la orina^{8, 11}. La dosis de agomelatina debe respetar la individualidad del paciente, la tolerancia de éste, la gravedad de la depresión y los cambios en la psicopatología. La dosis inicial (y eficiente) es de 25 mg de agomelatina administrada a primera hora de la noche, dos horas antes de que el paciente se vaya a dormir¹³. Esta dosis puede incrementarse 50 mg al día^{14, 15}.

La agomelatina se usa para el tratamiento de la depresión mayor en pacientes adultos, aunque algunos autores han observado efectos ansiolíticos auxiliares^{8, 16}. En psicogeriatría, se ha llevado a cabo una investigación no sistemática de la agomelatina para el tratamiento de la depresión mayor en ancianos, de ahí que la agomelatina esté aún buscando su posición entre los antidepresivos en psicogeriatría⁹. La experiencia clínica mundial en el tratamiento de la depresión en el anciano con agomelatina se reduce a estudios de casos o estudios piloto^{17–19}, por lo que se requiere mayor investigación en este campo.

PROCEDIMIENTO

Sujetos: 23 pacientes que fueron hospitalizados con depresión mayor (primer episodio) en la unidad de psicogeriatría en el Hospital Mental de Kroměříž, en la República Checa, entre los años 2010–2011. Todos los sujetos cumplieron los criterios diagnósticos según el DSM-IV para depresión mayor, todos ellos sufrían el primer episodio depresivo. El diagnóstico de depresión mayor fue establecido por psicogeriatras entrenados. Todos los sujetos accedieron a participar en la investigación. Todos los sujetos tenían 65 años o eran mayores. Todos fueron tratados con agomelatina por primera vez. Todos los sujetos accedieron a participar en la investigación. El autor de este estudio declara no tener ningún conflicto de intereses ético o económico relacionado con esta investigación.

Diseño del estudio: Estudio naturalístico observacional.

Método del estudio: Se usaron en un primer momento las escalas psiquiátricas *Montgomery-Asberg Depression Scale* (MADRS) y la *Clinical Global Impression* (CGI) antes de iniciar el tratamiento de agomelatina, a las 4, a las 8, y finalmente tras 12 semanas de uso de agomelatina.

La *Montgomery-Asberg Depression Scale* (MADRS) es una escala psiquiátrica que evalúa la gravedad de la depresión. Está escala consta de 10 ítems, en los que se puede puntuar de 0 a 6 puntos según la gravedad de los síntomas depresivos. La puntuación máxima es de 60 (que muestra la depresión más grave), y la puntuación mínima 0 (ausencia de síntomas de depresión). La depresión leve en la MADRS está por encima de los 15 puntos, la moderada a partir de 25, depresión grave sobre los 31 puntos y la depresión muy

Tabla 1	Cambios en la psicopatología								
	Dosis ⁺	MADRS*	MADRS**	MADRS***	MADRS****	CGI*	CGI**	CGI***	CGI****
Media	36,5	32,2	25,5	17,6	11,4	11,2	8,1	6,0	3,7
DE	10,4	4,5	5,4	5,6	4,9	3,3	2,5	2,1	1,6

⁺ dosis de agomelatina en miligramos diariamente usada; DE desviación estándar; * al inicio; ** a las 4 semanas; *** a las 8 semanas; **** tras 12 semanas; MADRS-Montgomery-Asberg Depression Scale (puntuación total); CGI-Clinical Global Impression (puntuación total)

grave por encima de los 44 puntos²⁰. La escala *Clinical Global Impression* (CGI) estima la gravedad del trastorno mental según el cuadro clínico de un paciente. Consta de 3 ítems, que puntúan de 1 a 7 puntos (primer y segundo ítem, el tercero puede puntuarse de 0 a 4 puntos. La puntuación máxima es de 14 (la peor impresión clínica, cuadro clínico muy grave de un trastorno mental), la puntuación mínima es 2 (la mejor impresión clínica, recuperación).

Los efectos potenciales secundarios causados por la agomelatina (efectos secundarios según la base de datos AISL-Automatized Information system of Registered Drugs, sistema de información automatizada de fármacos registrados en la República Checa) fueron monitorizados 12 semanas después del inicio del tratamiento con agomelatina.

Se usó el programa Excel para el análisis estadístico descriptivo en la evaluación de los datos.

RESULTADOS

La investigación incluyó 23 pacientes mayores de 65 años o más. Respecto a la representación de géneros, 5 pacientes fueron hombres y 18 fueron mujeres. La edad media fue de 67,8 años (desviación estándar 1,4 años). La media de la duración de la hospitalización fue de 94,5 días (desviación estándar 9,8 días). La dosis media diaria de agomelatina que ha sido usada para el tratamiento de la depresión mayor fue de 36,5 miligramos (desviación estándar 10,4 miligramos).

Según la puntuación inicial de la escala MADRS (media=32,2), todos los pacientes tenían una depresión grave. Cuatro semanas tras el inicio del tratamiento con agomelatina la puntuación de la escala MADRS disminuyó hasta depresión moderada (media=25,5), 8 semanas después del inicio del tratamiento con agomelatina la puntuación del MADRS había descendido más aún a depresión leve (media=17,6). Después de 12 semanas de tratamiento con agomelatina la puntuación de la escala MADRS fue de 11,4 (síntomatología insignificante). Según la puntuación inicial de la escala CGI (media=11,2), la depresión en los pacientes pudo ser identificada como depresión grave. A las cuatro semanas de tratamiento con agomelatina la puntuación en la escala CGI había disminuido (media=8,1), a las ocho, la puntuación de la escala CGI había disminuido aún más

(media=6,0). Después de doce semanas de tratamiento con agomelatina la puntuación en el CGI fue 3,7 (síntomatología insignificante).

En general, durante el tratamiento de la depresión mayor en ancianos con agomelatina, el descenso en las puntuaciones de la escala *Montgomery-Asberg Depression* (MADRS) y la escala *Clinical Global Impression* (CGI) se hizo patente a las 4 semanas de tratamiento y continuó descendiendo de manera constante a las 8 y a las 12 semanas. La remisión clínica se alcanzó en todos los pacientes estudiados (tabla 1).

Se estimó la prevalencia de los efectos secundarios de la agomelatina de acuerdo con la base de datos AISL-Automatized Information system of Registered Drugs, sistema de información automatizada de fármacos registrados en la República Checa. Todos los efectos secundarios potenciales estuvieron por debajo del 10%, los efectos secundarios más frecuentes de la agomelatina fueron la sedación (2 pacientes, 8,7%) seguidos de malestar gastrointestinal (1 paciente, 4,3%) y náuseas (1 paciente, 4,3%). No se detectaron otros efectos secundarios en el grupo de pacientes en los que se usó la agomelatina (tabla 2).

DISCUSIÓN

La agomelatina ha mostrado buena efectividad clínica (expresada por un descenso constante en las puntuaciones de las escalas psiquiátricas MADRS y CGI) en el grupo de mayores con depresión mayor estudiado. Inicialmente, todos los pacientes presentaban un episodio de depresión mayor grave. A las 12 semanas de tratamiento con agomelatina, la puntuación media de la escala MADRS y la de la escala CGI mostraron la recuperación de los pacientes tratados del episodio depresivo. Este resultado es comparable a otras investigaciones a nivel mundial con pacientes adultos con depresión^{14, 21}.

Los 23 pacientes completaron el tratamiento con agomelatina, ninguno de ellos lo abandonó por motivo de los efectos secundarios o ausencia de efecto clínico.

Los efectos secundarios de la agomelatina no fueron frecuentes y si los hubo, fueron leves. Este hallazgo es acorde con los de otros autores^{7, 23}.

Tabla 2 Efectos secundarios monitorizados

	Náuseas	Vértigo	Sedación	Insomnio	Cefalea	GIT	Sudoración	Fatiga	Hígado
n	1	0	2	0	0	1	0	0	0
%	4,3	0,0	8,7	0,0	0,0	4,3	0,0	0,0	0,0

n - cantidad absoluta; % - cantidad relativa; GIT - malestar gastrointestinal; Hígado - incremento del 200% de los niveles séricos de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) en comparación con los niveles iniciales

La sedación, náuseas o molestias gastrointestinales fueron rara vez detectadas, la frecuencia de estos efectos estuvo por debajo del 10%, este dato está en consonancia con la literatura⁷.

Una limitación del estudio es el tamaño de la muestra, sin embargo la investigación a nivel mundial de la agomelatina usada para el tratamiento de la depresión mayor en pacientes de psicogeriatría está limitada a estudios de casos o estudios piloto y no superan tampoco esta limitación. A pesar de este hecho la agomelatina ha demostrado una efectividad excelente en el tratamiento de la depresión mayor grave en ancianos sin efectos adversos serios.

CONCLUSIÓN

La agomelatina es un nuevo antidepresivo prometedor con un perfil farmacológico único. La agomelatina parece ser un antidepresivo potente y eficiente en el tratamiento de la depresión mayor grave, con pocos efectos adversos y no serios. Esto hace que la agomelatina sea interesante para la psicogeriatría, donde la polimorbilidad de las personas mayores junto con un incremento de la sensibilidad a los efectos secundarios es muy frecuente.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor de esta investigación declara no tener conocimiento de ningún conflicto de intereses ético ni beneficio financiero de manera directa o indirecta en relación con el artículo propuesto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Semple D, Smyth R, Burns J, Darjee R, McIntosh A. Oxford Handbook of Psychiatry. New York: Oxford University Press, 2005.
2. Clément JP, Darthout N, Nubukpo P. Guide pratique de psychogériatrie. 2 ed. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson SAS, 2006; 263.
3. Spar JE, La Rue A. Geriatrická psychiatria. Stručný sprievodca. 1. vyd. Trenčín: Vydavateľstvo F, 2003.
4. Kaplan HI, Sadock BJ. Manuel de poche. Psychiatrie clinique. 2 ed. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer France, 2005.
5. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. 2.vyd. Praha: Maxdorf Jessenius, 2001.
6. Šomks K, Nevsímalová S. Melatonin známe 50 let. Co o něm víme a jak jej můžeme použít? Neurol Pro praxi. 2008;9:104-8.
7. Kasper S, Hamon M. Betone the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. World J Biol Psychiatry. 2009;10:117-26.
8. Šulcová A. Agomelatin: nové antidepresivum s anxiolytickými účinky. Psychiatr pro Praxi. 2011;12:124-5.
9. Smolík P. Trendy farmakoterapie v léčbě nespavosti. Psychiatr pro Praxi. 2009;10:63-6.
10. Krombholz R, Drástová H, Červenka V. Poruchy spánku v gerontopsychiatrii a možnosti léčby. Psychiatr pro Praxi. 2009;10:26-30.
11. Pečenák J. Farmakologický profil agomelatinu. Psychiatr pro Praxi. 2010;11:170-2.
12. Srinivasan V, Brezezinski A, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Cardinali DP, Brown GM. Melatoninagonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35:913-23.
13. Zajecka J, Schatzberg A, Shah A, Caputo A, Post A. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol. 2010;30:135-44.
14. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R, De Berardis D, Conti CM, Acciavatti T, et al. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. J Biol Regul Homeost Agents. 2011;25:109-14.
15. Dubosky SL, Warren C. Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. Expert Opin Investic Drugs. 2009;18:1533-40.
16. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A. Anxiolytic properties of agomelatine, and antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. Psychopharmacology (Berl). 2005;177:448-58.
17. Popoli M. Agomelatine: innovative pharmacological approach in depression. CNS Drugs. 2009;23:27-34.
18. Den Boer JA, Bosker FJ, Meesters Y. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. Int Clin Psychopharmacol. 2006;21:21-4.
19. Howland RH. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. Drug Saf. 2011;34:709-31.
20. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382-9.
21. Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Severo CA, Gentil V. Superior antidepressant efficacy of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. Int Clin Psychopharmacol. 2010;25:305-14.
22. Bánki MC. Agomelatine: the first melatonergic antidepressant. Neuropsychopharmacol Hung. 2006;8:105-12.